



САБИРОВА Р.А., ЮЛДАШЕВ Н.М.

# БИОХИМИЯ

І ТОМ

**Учебник для студентов  
высших медицинских учебных заведений**

САБИРОВА Р.А., ЮЛДАШЕВ Н.М.

# БИОХИМИЯ

**I том**

ТАШКЕНТ  
«IJOB-PRINT»



**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САБИРОВА РИХСИ АБДУКАДИРОВНА,  
ЮЛДАШЕВ НОСИРЖОН МУХАМЕДЖАНОВИЧ**

Область знаний – «Социальное обеспечение и здравоохранение» - 500000

Область образования – «Здравоохранение» - 510000

**УЧЕБНИК ПО ПРЕДМЕТУ  
«БИОХИМИЯ»**

**I Том**

5510100 - «Лечебное дело»

5510200 – «Педиатрическое дело»

5510300 – «Медико-профилактическое дело»

5111000 – «Профессиональное образование»

5510900 – «Медико-биологическое дело»

Ташкент – 2018

*Авторский коллектив:*

Юлдашев Н.М., Сабирова Р.А., Иноятова Ф.Х., Кульманова М.У.,  
Исмаилова Г.О., Акбарходжаева Х.Н., Шукуров И.Б., Каримова Ш.Ф.

*Рецензенты:*

*Саатов Т.С.* – доктор биологических наук, профессор, академик АН  
Республики Узбекистан, зав.лаборатории геномики и протеомики  
института биоорганической химии академии наук Республики Узбекистан

*Ирискулов Б.У.* – доктор медицинских наук, профессор,  
зав.кафедрой нормальной и патологической физиологии Ташкентской  
медицинской академии

**Биохимия:** учебник / Под редакцией проф. Р.А.Сабировой,  
Н.М.Юлдашева.

Ташкент, 2018.- с.

В учебнике рассмотрены основные положения биологической химии. Приведены сведения о структуре и свойствах биомолекул, биоэнергетике, молекулярных основах физиологических функций организма. Рассмотрены биохимические особенности важнейших органов и тканей. Изложены современные представления о молекулярных основах нарушений при ряде патологических состояний и болезней.

Учебник предназначен для бакалавров медицинских высших учебных заведений.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Биохимия – наука, изучающая молекулярную основу функционирования живой системы. Она, в зависимости от подхода к изучению живой материи делится на статическую, динамическую и функциональную.

Статическая биохимия изучает строение биомолекул и химический (качественный и количественный) состав организма.

Динамическая биохимия изучает превращения химических соединений и взаимосвязанных с ними превращений энергии в процессе жизнедеятельности живых организмов.

Функциональная биохимия изучает биохимические реакции, лежащие в основе физиологических процессов. Ее иногда называют биохимией органов и систем.

В зависимости от объекта или направления исследований современная биохимия распадается на следующие самостоятельные разделы: 1) общая биохимия; 2) биоорганическая химия; 3) биохимия животных; 4) биохимия растений; 5) биохимия микроорганизмов; 6) медицинская биохимия; 7) ветеринарная биохимия; 8) техническая биохимия; 9) эволюционная биохимия; 10) радиационная биохимия; 11) космическая биохимия; 12) энзимология; 13) молекулярная биология.

В развитии биохимии выделяют три периода.

1. Донаучная биохимия – период накопления практических знаний (сыроварение, приготовление вин, выделка кож, выпечка хлеба и др.), делящийся с древних времен до середины XIX столетия.
2. Классическая биохимия – период выделения из физиологии в качестве самостоятельной науки (вторая половина XIX века). В этот период были установлены общий план строения главных биополимеров (белков и нуклеиновых кислот) и основных путей

химических превращений веществ в организмах. Исследования осуществлялись на организменном, тканевом и клеточном уровнях.

3. Современная биохимия – возникла во второй половине XX века в связи с переходом биохимических исследований на качественно новый уровень – молекулярный. Этому способствовало применение новых физико-химических методов (рентгеноструктурный анализ, электронная микроскопия, газовая, жидкостная хроматография, метод меченых атомов, ИК- и УФ-спектрофотометрия, флюоресцентный, биолюминесцентный анализ, электрофорез, масс-спектрометрия, ультрацентрифугирование, ЯМР, ЭПР и др.).

Предлагаемый учебник посвящен к рассмотрению вопросов динамической биохимии, а именно обмена веществ (метаболизм) и его регуляцию. Учитывая, что основными пользователями данного учебника являются студенты медицинских ВУЗов, авторы излагали материал связывая молекулярные процессы с физиологическими функциями клетки, органа и всего организма в целом. При этом рассматривались также нарушения метаболических реакций и лежащие на их основе патологии. Студенты медики должны помнить, что именно биохимия является молекулярной основой понимания функционирования организма и, зная ее, в дальнейшем можно будет понимать механизмы развития патологических процессов.

Зав. каф. медицинской и биологической  
Химии ТашПМИ, д.б.н., проф. Н.М.Юлдашев

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)
- АДФ — аденозиндифосфорная кислота, аденозинди-фосфаты
- АКТГ — адренкортикотропный гормон
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АМФ — аденозинмонофосфат(ы)
- цАМФ — циклический аденозин-3',5'-монофосфат
- апоЛП — аполипопротеин
- АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АТ — антитело, антитела
- АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
- АТФ-аза — аденозинтрифосфатаза
- АЦ — аденилатциклаза
- АХАТ — ацетил-КоА-холестеролацилтрансфераза
- ВМК — высокомолекулярные кининогены
- ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота
- ГДФ — гуанозиндифосфат
- ГМК — гладкомышечная клетка
- ГМФ — гуанозинмонофосфат
- ГПЭТЕ — гидропероксид эйкозатетроеноаты
- ГТ — глутатионтрансфераза
- ГТФ — гуанозинтрифосфат
- ГЭТЕ — гидроксикоэкозатетроеноаты
- Д — дальтон (после числового значения)
- ДАГ — диацилглицеролы
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДОФА — диоксифенилаланин



Дфф — диизопропилфторфосфат  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИЛ — интерлейкин, интерлейкины  
ИМФ — инозинмонофосфат  
ИФ<sub>3</sub> — инозинтрифосфат  
ИФН — интерферон, интерфероны  
кД — килодальтон  
КК — креатинкиназа  
КоА — кофермент (коэнзим) А  
КоQ — кофермент (коэнзим) Q  
КЩР — кислотно-щелочноеравновесие  
КФ — Классификация Ферментов  
ЛГ — лютейнизирующий гормон, лютропин  
ЛДГ — лактатдегидрогеназа  
ЛП — липопротейны  
ЛПВП — липопротейны высокой плотности  
ЛП-липаза — липопротейнлипаза  
ЛПНП — липопротейны низкой плотности  
ЛПОНП — липопротейны очень низкой плотности  
ЛППП — липопротейны промежуточной плотности  
ЛХАТ — лецитинхолестеролацилтрансфераза  
МАГ — моноацеилглицероны  
МАО — моноаминооксидаза  
ОПК — общий путь катаболизма  
мяРНП — малые ядерные рибонуклеопротеины  
ПТГ — паратиреоидный гормон  
СЕ — субъединица  
ПКА — протеинкиназа А  
ПКС — протеинкиназа С

ПОЛ — перекисное окисление липидов  
ПОМК — проопиомеланокортин  
ПФ — пиридоксальфосфат  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
ПЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
мРНК — матричная РНК  
рРНК — рибосомная РНК  
тРНК — транспортная РНК  
РНР — рибонуклеотидредуктаза  
РЭС — ретикулоэндотелиальная система  
ССС — сердечно-сосудистая система  
СТГ — соматотропный гормон  
ТАГ — триацилглицеролы  
ТДФ — тиаминдифосфат  
ТТГ — тиреотропный гормон  
УДФ — уридиндифосфат  
УМФ — уридинмонофосфат  
УТФ — уридинтрифосфат  
УФО — ультрафиолетовое облучение  
ФАФС — 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат  
ФРДФ — фосфорибозилдифосфат  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин  
ХГТ — хорионический гонадотропин  
ХМ — хиломикроны  
ЦДФ — цитидиндифосфат  
ЦМФ — цитидинмонофосфат  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦПЭ — цепь переноса электронов

ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса

ЦТФ — цитидинтрифосфат

ЭР — эндоплазматический ретикулум

## ВВЕДЕНИЕ

Биохимия – наука, изучающая молекулярную основу функционирования живой системы. Она, в зависимости от подхода к изучению живой материи делится на статическую, динамическую и функциональную.

Статическая биохимия изучает строение биомолекул и химический (качественный и количественный) состав организма.

Динамическая биохимия изучает превращения химических соединений и взаимосвязанных с ними превращений энергии в процессе жизнедеятельности живых организмов.

Функциональная биохимия изучает биохимические реакции, лежащие в основе физиологических процессов. Ее иногда называют биохимией органов и систем.

В зависимости от объекта или направления исследований современная биохимия распадается на следующие самостоятельные разделы: 1) общая биохимия; 2) биоорганическая химия; 3) биохимия животных; 4) биохимия растений; 5) биохимия микроорганизмов; 6) медицинская биохимия; 7) ветеринарная биохимия; 8) техническая биохимия; 9) эволюционная биохимия; 10) радиационная биохимия; 11) космическая биохимия; 12) энзимология; 13) молекулярная биология.

В развитии биохимии выделяют три периода.

4. Донаучная биохимия – период накопления практических знаний (сыроварение, приготовление вин, выделка кож, выпечка хлеба и др.), длящийся с древних времен до середины XIX столетия.
5. Классическая биохимия – период выделения из физиологии в качестве самостоятельной науки (вторая половина XIX века). В этот период были установлены общий план строения главных биополимеров (белков и нуклеиновых кислот) и основных путей химических превращений веществ в организмах. Исследования

осуществлялись на организменном, тканевом и клеточном уровнях.

- б. Современная биохимия – возникла во второй половине XX века в связи с переходом биохимических исследований на качественно новый уровень – молекулярный. Этому способствовало применение новых физико-химических методов (рентгеноструктурный анализ, электронная микроскопия, газовая, жидкостная хроматография, метод меченых атомов, ИК- и УФ-спектрофотометрия, флюоресцентный, биолюминесцентный анализ, электрофорез, масс-спектрометрия, ультрацентрифугирование, ЯМР, ЭПР и др.).

Предлагаемый учебник посвящен к рассмотрению вопросов динамической биохимии, а именно обмена веществ (метаболизм) и его регуляцию. Учитывая, что основными пользователями данного учебника являются студенты медицинских ВУЗов, авторы излагали материал связывая молекулярные процессы с физиологическими функциями клетки, органа и всего организма в целом. При этом рассматривались также нарушения метаболических реакций и лежащие на их основе патологии. Студенты медики должны помнить, что именно биохимия является молекулярной основой понимания функционирования организма и, зная ее, в дальнейшем можно будет понимать механизмы развития патологических процессов.

## ГЛАВА 1.

### ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

С точки зрения термодинамики человеческий организм является открытой системой, т.е. системой, обменивающаяся с внешней средой материей и энергией. В то же время организм является живой системой. Живая система рассматривается как единство, состоящее из самоорганизующихся, самовоспроизводящихся элементов, активно взаимодействующих с окружающей средой и имеющих такие специфические признаки как:

1. Дискретность (живая система состоит из отдельных частей) и Целостность (все части системы взаимодействуют между собой);
2. Структурированность;
3. Противозатропийная направленность;
4. Открытость (система обменивается с внешней средой энергией и материей);
5. Единство химического состава (98% химического состава живых организмов приходится на 6 элементов: кислород (62%), углерод (20%), водород (10%), азот (3%), кальций (2,5%) и фосфор (1,0%));
6. Саморегуляция (устанавливание и поддержание на определённом уровне физиологические показатели системы) и самоорганизация (приспособляться к изменяющимся условиям за счет изменения структуры своей системы управления);
7. Самовоспроизведение;
8. Изменчивость;
9. Способность к росту и развитию;
10. Раздражимость.

Обмен веществ живых организмов включает:

- а) поступление веществ из среды в организм (питание и дыхание);
- б) перемещения и превращения веществ в организме (промежуточный обмен);
- в) выделение конечных продуктов обмена.

Поступление веществ в организм и выделение продуктов метаболизма в совокупности составляют обмен веществ между средой и организмом. В табл. приведены некоторые величины, характеризующие обмен веществ у человека.

Вещество	Содержание в организме, г	Суточно®	Суточное выделение, г
O <sub>2</sub>	—	850 (~ 600л)	—
CO <sub>2</sub>	—	—	1 000 (~ 500л)
Вода	42 000	2 200	2 600
Органические вещества: белки	15 000	80	
липиды	10 000	100	—
углеводы	700	400	—
нуклеиновые кислоты	700	—	—
мочевина	—	—	30
Минеральные соли	3 500	20	20
Всего...	71900	3 650	3 650

Организм взрослого здорового человека находится в стационарном состоянии, т.е. его масса сохраняется постоянной. Это является следствием того, что масса потребляемых веществ равняется массе выделяемых за то же время веществ.

Человек в сутки потребляет примерно 600 г органических веществ в виде пищи. Общая масса органических веществ в теле человека составляет около 25 кг; следовательно, человек потребляет такую же массу органических веществ, какая имеется в его теле, за 40-50 дней.

В то же время между содержанием определенного класса органических веществ в организме и величиной их суточного потребления нет соответствия. Так, если для белков отношение «содержание/потребление» равняется примерно 180, то для углеводов оно менее 2, т.е. различие по этому коэффициенту между белками и углеводами почти стократное. Это означает, что основная часть пищевых

углеводов используется как источник энергии и распадается до конечных продуктов обмена, минуя стадию включения в структурно-функциональные компоненты клетки.

Пища человека – это, в основном, органические вещества типа белков, углеводов и жиров, они состоят, в основном, из таких элементов, как углерод, водород, кислород и азот. Эти же элементы входят в состав главных конечных продуктов обмена веществ –  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и мочевины ( $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$ ). Водород органических веществ выводится в форме  $\text{H}_2\text{O}$ . Организм выделяет воды больше, чем потребляет (см. табл.). Примерно 400 г воды образуется за сутки в организме из водорода органических веществ и кислорода вдыхаемого воздуха (метаболическая вода).

Кроме основных конечных продуктов обмена веществ, человек выделяет с мочой, калом, потом, выдыхаемым воздухом много и других веществ, но в незначительных количествах. Хотя их вклад в общий баланс обмена веществ между организмом и средой невелик, однако физиологическое значение выделения таких веществ может быть существенным. Так, нарушение выделения продуктов распада гема или продуктов метаболизма чужеродных соединений, в том числе лекарств, может быть причиной тяжелых нарушений обмена веществ и функций организма.

Для биохимии наибольший интерес представляет промежуточный обмен. Он включает следующие молекулярные процессы:

1. Взаимодействие молекул без изменения их ковалентной структуры. По сути – это физико-химические процессы, в ходе которых образуются особые конгломераты. К примеру, сборка олигомерных белков из протомеров; самосборка клеточных органелл и мембран; образование двойной спирали ДНК; присоединение аминоацил-тРНК к мРНК и рибосомам; присоединение аллостерических эффекторов к регуляторным центрам ферментов; присоединение кислорода к гемоглобину и др.



2. Взаимодействия молекул, завершающиеся изменением их ковалентной структуры. Это и есть собственно химические процессы. Совокупность этих процессов называют метаболизмом (*metabole*–изменение, превращение).

3. Перенос веществ. Обычно перенос веществ в организме делят на 3 группы:

а) транспорт с кровью и лимфой. Хотя это чисто механический процесс, многие вещества (гормоны, витамины, липиды, ионы металлов и др.) транспортируются со специальными транспортными белками.

б) трансмембранный перенос. Примерами такого переноса служит транспорт веществ из кишечника в кровь через мембраны эритроцитов и стенок капилляров; транспорт веществ из крови и межклеточного пространства в клетки разных органов через их мембраны и наоборот; транспорт веществ в почечных клубочках – из крови в первичную мочу, а в почечных канальцах – из первичной мочи в кровь через мембраны соответствующих клеток.

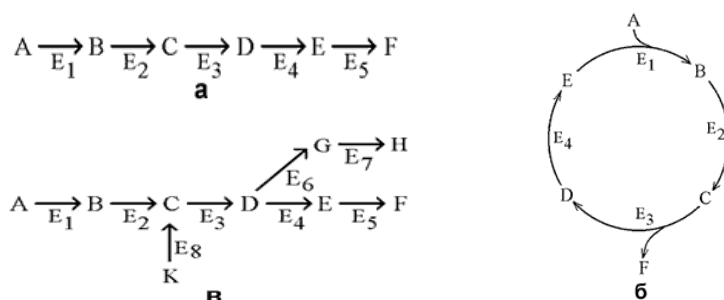
в) Внутриклеточный перенос. Он может быть обычным и трансмембранным (к примеру, транспорт мРНК из ядра в цитоплазму).

## **МЕТАБОЛИЗМ**

В живых клетках протекает множество ферментативных реакций. Вся совокупность этих реакций называется метаболизмом. Его часто путают с обменом веществ. В рамках многоклеточных организмов эти понятия существенно отличаются (у одноклеточных они довольно близки). Обмен веществ понятие более широкое, чем метаболизм. Так, выделяют внешний и промежуточный обмен веществ. Внешний обмен веществ – внеклеточное переваривание веществ на путях их поступления и выделения из организма. Промежуточный обмен веществ – превращение веществ внутри клеток с момента их поступления до образования конечных продуктов. Внутри клетки, вещество

метаболизируется, т.е. претерпевает ряд химических изменений, катализируемых ферментами. Последовательность таких химических изменений называется метаболическим путём, а образующиеся промежуточные продукты – метаболитами. Метаболические пути по форме делятся на линейные (рис. Ха) и циклические (рис. Хб). Однако метаболические пути часто разветвляются (рис. Хв).

По характеру метаболические пути делятся на общий (центральный) и специфические. Общий путь метаболизма – это путь превращения основных пищевых веществ (углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот) в клетке. На этих путях объем метаболизирующихся веществ довольно внушительны. Например, в организме взрослого человека ежедневно окисляется несколько сотен граммов глюкозы до  $\text{CO}_2$  и воды.



**Рис. X. Формы метаболических путей в организме. а – линейная; б – циклическая; в – смешанная путь.**

Кроме центральных путей есть и другие метаболические пути со значительно меньшим потоком метаболитов (ежедневный синтез или распад при этом измеряется миллиграммами). Эти специальные метаболические пути составляют так называемый вторичный метаболизм, роль которого – в образовании различных специализированных веществ, требующихся клеткам в малых количествах. К вторичным метаболическим путям принадлежит, например, биосинтез коферментов и гормонов, потому что эти соединения вырабатываются и используются только в следовых количествах. Сотни различных высокоспециализированных

биомолекул, в том числе нуклеотиды, пигменты, токсины, антибиотики и алкалоиды, продуцируются у разных форм жизни на вторичных метаболических путях.

Метаболизм выполняет три специфические функции:

1. Энергетическая – т.е. снабжение клетки химической энергией;
2. Пластическая – синтез макромолекул как строительных блоков;
3. Специфическая – синтез и распад биомолекул, необходимых для выполнения специфических клеточных функций.

В метаболизме выделяют два основных направления превращений веществ: катаболизм и анаболизм (рис. 6.2 Николаев).

Рис.

### КАТАБОЛИЗМ И АНАБОЛИЗМ

Катаболизм – это расщепление и окисление сложных органических молекул до более простых конечных продуктов. При этом высвобождается энергия, заключенной в сложной структуре расщепляемого вещества. Большая часть энергии рассеивается в виде тепла, а меньшая – "перехватывается" коферментами окислительных реакций НАД и ФАД, некоторая часть сразу используется для синтеза АТФ. При реакциях окисления высвобождаются атомы водорода, которые используются клеткой по двум направлениям:

- 1) для восстановления НАДФ до НАДФН, используемая для анаболических реакции;
- 2) для восстановления НАД и ФАД до НАДН и ФАДН<sub>2</sub>, которые используются на образование АТФ в дыхательной цепи митохондрий.

Весь катаболизм подразделяется на три этапа:

I этап – переваривание пищи (происходит в кишечнике) или расщепление молекул в лизосомах (происходит в клетке). При этом освобождается около 1% энергии, заключенной в молекуле, и она

рассеивается в виде тепла.

II этап – превращение веществ, образованных при внутриклеточном гидролизе или проникших в клетку из крови, в пировиноградную кислоту, ацетил-КоА и в некоторые другие мелкие органические молекулы. Происходит в цитозоле и митохондриях клетки. Часть энергии рассеивается в виде тепла и примерно 13% энергии запасается в виде макроэргических связей АТФ.

III этап - ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот окисляется до углекислого газа (конечный продукт метаболизма). Происходит в митохондриях клетки. Выделенные атомы водорода соединяются с НАД и ФАД и восстанавливают их. Последние переносят водород в цепь дыхательных ферментов, расположенную на внутренней мембране митохондрий. Здесь в результате процесса окислительного фосфорилирования образуется еще один из конечных продуктов метаболизма – вода и главный продукт биологического окисления – АТФ. На этом этапе часть энергии рассеивается в виде тепла и около 46% энергии исходного вещества запасается в виде АТФ и ГТФ.

У взрослого человека при распаде веществ до конечных продуктов обмена в общем освобождается энергия в количестве 8000-12000 кДж (2000-3000 ккал) в сутки.

Анаболизм (иногда его называют биосинтезом, хотя анаболизм более широкое понятие) – синтез из низкомолекулярных веществ высокомолекулярных компонентов клеток. В отличие от катаболизма, являющегося экзергоническим процессом, анаболизм является эндергоническим процессом, т.е. он требует затраты свободной энергии. Источником энергии для анаболизма служат молекулы АТФ, синтезируемые в ходе катаболизма. Следовательно, энергия окисления пищевых веществ обеспечивает синтез АТФ, а энергия ее гидролиза используется клеткой для совершения разного рода работы (рис. 6.3).

## Рис.

В клетках организма постоянно происходят распад и построение ее структурно-функциональных компонентов. Вещества, образующиеся при распаде вместе с аналогичными продуктами, образующимися из пищи, составляют общий фонд метаболитов организма. В растущем организме скорость образования структурно-функциональных компонентов больше, чем скорость распада, поэтому общая их масса увеличивается. У взрослого человека наблюдается равновесие в скорости этих процессов.

### **САМОВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ**

Организмы, являясь открытыми системы,обладают способностью к самовоспроизведению, т.е. копированию самого себя. Самовоспроизведение живых систем называют также репродукцией. Данный процесс осуществляется практически на всех уровнях организации живой материи. За счёт репродукции не только организм в целом, но и клетки, органеллы клеток (митохондрии, пластиды и др.) после деления сходны со своими предшественниками.

Исходное самовоспроизведение наблюдается на молекулярном уровне. Так, такая информационная молекула как ДНК при удвоении образует две дочерние молекулы, полностью повторяющие исходную.

Однако для удвоения ДНК необходимо наличие целого набора ферментов, так как ферменты – это белки, то необходимо и наличие их генов. Кроме того, нужны исходные молекулы, которые не всегда имеются в составе пищи или они довольно быстро разрушаются в ЖКТ. Тогда эти вещества должны синтезироваться в самой клетке. Это означает, что нужен метаболизм. Все это означает, что самовоспроизведение молекулы ДНК – это самая первая стадия или фаза самовоспроизведения.

На этой основе идёт самовоспроизведение органелл –вторая стадия самовоспроизведения, которая и является основой для третьей стадии –

самовоспроизведения клетки.

Следовательно, отдельные клетки многоклеточных организмов являются самовоспроизводящимися системами, а целый многоклеточный организм – самовоспроизводящаяся система более высокого уровня. Популяция, вид, биогеоценоз, биосфера – самовоспроизводящиеся системы возрастающей сложности. Наиболее простыми самовоспроизводящимися системами на Земле являются бактерии: их геном часто содержит около 5000 генов, тогда как в геноме человека 50000 генов.

Таким образом, в результате обмена веществ потребляемые с пищей вещества превращаются в собственные вещества и структуры клетки и, кроме того, организм обеспечивается энергией для совершения внешней работы. Самовоспроизведение, т. е. создание копий самих себя – фундаментальная особенность обмена веществ в живых организмах, отличающая их от обмена веществ в неживой природе.

### **РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**

Так как метаболический путь – это последовательность определённых каталитических реакций, а тропность субстратов к ферментам не одинакова, то скорость реакций метаболической цепи также не является одинаковой. Имеются реакции, протекающие значительно медленнее, чем все другие реакции – это и есть лимитирующая стадия метаболической цепи. Лимитирующая стадия определяет общую скорость превращения исходного вещества в конечный продукт метаболической цепи. Часто фермент, катализирующий лимитирующую реакцию, является регуляторным ферментом: его активность может изменяться при действии клеточных ингибиторов и активаторов, или может изменяться количество фермента в результате индукции или репрессии его синтеза на генном уровне.

Большинство реакций метаболизма обратимы; направление их

протекания в живой клетке определяется расходом продукта в последующей реакции или удалением продукта из сферы реакции, например, путём экскреции. При изменениях состояния организма (прием пищи, переход от покоя к двигательной активности и др.) концентрации метаболитов в организме изменяются, т.е. устанавливается новое стационарное состояние.

Если условия среды постоянны многие характеристики организма остаются неизменными. В частности, это относится к концентрации ряда метаболитов в клетках и внеклеточных жидкостях. К примеру, концентрацию глюкозы в крови в одинаковых условиях остается практически постоянной. Средние значения этих концентраций (с указанием пределов колебаний) служат одной из характеристик нормы. При болезнях стационарные концентрации метаболитов изменяются, причем эти изменения часто бывают специфичными для той или иной болезни. На этом основаны многие биохимические методы лабораторной диагностики болезней.

Постоянство внутренней среды организма называется гомеостазом. Представление о постоянстве внутренней среды было сформулировано французским учёным Клодом Бернаром в 1878 году. В настоящее время гомеостаз рассматривается как один из фундаментальных законов медицины. Гомеостаз поддерживается действием специальных регуляторных механизмов.

Однако еще более, чем гомеостаз, характерны для организма изменения ряда параметров, происходящие в определенном направлении и имеющие определенную величину.

1. Онтогенез – это индивидуальное развитие организма, совокупность последовательных морфологических, физиологических и биохимических преобразований, претерпеваемых организмом от оплодотворения (при половом размножении) или от момента

отделения от материнской особи (при бесполом размножении) до конца жизни. В процессе онтогенеза происходит включение действия одних генов и выключение действия других генов в определенной последовательности, изменения метаболических процессов, белкового состава, морфологии и функционального состояния органов.

2. Циклические изменения (биоритмы) – периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов и явлений. Разделяют относительно самостоятельные формы биоритмов, к примеру, частота сокращений сердца, дыхания, и формы, связанные с приспособлением организмов к геофизическим циклам – суточным (колебания интенсивности деления клеток, обмена веществ, двигательной активности и др.), приливным (открытие и закрытие раковин у морских моллюсков, связанные с уровнем морских приливов), годичным (изменение численности и активности животных, роста и развития растений и др.).

3. Изменения физиологической активности – изменения двигательной активности, функционального состояния нервной системы, органов чувств, органов пищеварения. В их основе лежат регулируемые изменения биохимических процессов.

4. Адаптивные изменения организма, вызванные внешними факторами, к примеру увеличение теплопродукции на холоде, увеличение концентрации гемоглобина в крови при низком содержании кислорода в воздухе, увеличение выделения солей аммония, если пища имеет кислый зольный остаток.

5. Реакция на повреждающие агенты внешней среды: индукция синтеза антител антигенами, индукция синтеза микросомальных гидроксилаз чужеродными веществами, образование тромба при повреждении кровеносных сосудов, воспалительная реакция, заживление ран.



## ИЕРАРХИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

Системы регуляции обмена веществ и функций организма образуют 3 иерархических уровня.

Первый уровень (базовый) – внутриклеточный. При этом на метаболические процессы в клетке влияют субстраты и продукты обмена веществ, а также тканевые гормоны (аутокринно). Эти вещества могут действовать тремя способами:

- а) изменять активность ферментов путём ингибирования или активации;
- б) изменять количество ферментов и других белков путём индукции или репрессии их синтеза или путём изменения скорости их распада;
- в) изменять скорость трансмембранного переноса вещества, взаимодействуя с мембраной.

Второй уровень (промежуточный) – межклеточный. Вторым уровнем регуляции (межклеточная коммуникация) обеспечивается передача сигналов с помощью специальных сигнальных молекул – эндокринных гормонов, паракринных гормонов и нейромедиаторов нервных синапсов.

Часть сигнальных химических веществ – гормоны – синтезируются железами внутренней секреции, совокупность которых и образуют эндокринную систему. Эндокринные гормоны освобождаются в кровь в ответ на специфический стимул. Стимулом может быть нервный импульс или изменение концентрации определённого вещества в крови, протекающей через эндокринную железу (например, снижение концентрации глюкозы). Гормон транспортируется с кровью и соединяется с определёнными клетками, имеющими специфические рецепторы к ним. Рецепторы могут находиться на поверхности или внутри клетки. Присоединение гормона к рецептору включает внутриклеточные

механизмы регуляции – изменения активности или количества ферментов и др. При паракринном и аутокринном механизмах сигнальные молекулы (паракринные гормоны, гормоны местного действия) синтезируются не в железах внутренней секреции, а практически во всех дифференцированных клетках, но неодинаковые в клетках разных типов. Этими молекулами могут быть цитокины (белки), эйкозаноиды (производные арахидоновой кислоты), гистамин, гормоны желудочно-кишечного тракта и др. Эти молекулы секретируются в межклеточное пространство и взаимодействуют с рецепторами близлежащих клеток другого фенотипа (паракринная регуляция) или того же фенотипа (аутокринная регуляция). При аутокринной регуляции мишенью может быть та же клетка, из которой секретировался гормон.

Третий уровень (высший) – организменный. Данный уровень представлен двумя системами регуляции – нервной система (система быстрого реагирования) и иммунная система (система медленного реагирования). При функционировании нервной системы в мозг поступают сигналы (информация) от органов чувств, а также от внутренних органов. На основе этой информации в мозге формируются управляющие импульсы, трансформируются в волну деполяризации нервного волокна (нервный импульс), который в синапсе с клеткой-эффектором вызывает освобождение медиатора – химического сигнала. Медиатор через внутриклеточные механизмы регуляции вызывает изменения обмена веществ и функционального состояния клетки.

Задачей иммунной системы является распознавание, разрушение и выведение из организма как чужеродные агенты, проникшие извне, так и образующиеся в самом организме продукты распада (при инфекционно-воспалительных процессах), а также патологически изменившиеся клетки.

Иммунная система распознает множество чужеродных агентов:

вирусов, бактерий, ядовитых веществ растительного или животного происхождения, простейших, грибов, аллергенов. Данная система распознает также раковые клетки. Распознавание чужеродных агентов происходит на генном уровне. Каждая клетка организма несёт свою, присущую только данному человеку генетическую информацию. Её и анализирует иммунная система, когда обнаруживает проникновение в организм или изменения в нём. Для уничтожения каждого конкретного антигена организм вырабатывает специфические белки - антитела, которые связываясь с антигеном, ликвидируют его.

Работа иммунной системы корректируется мозгом и через эндокринную систему. Такая нервная и гуморальная регуляция осуществляется с помощью нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов. Промедиаторы и нейропептиды достигают органов иммунной системы по аксонам нервов, а гормоны выделяются эндокринными железами непосредственно в кровь и таким образом доставляются к органам иммунной системы. Ещё одним из механизма действия иммунной системы является использование иммунокомпетентных клеток.

Все три уровня регуляции теснейшим образом взаимосвязаны и функционируют как единая система.

## **МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**

Обмен веществ можно изучать на целом организме (эксперименты *in vivo*) или используя изолированные части организма – органы, клетки, субклеточные структуры (эксперименты *in vitro*, т.е. вне организма; буквально – «в стекле», в пробирке).

**Исследования на целом организме.** Классическим примером данного способа является эксперименты Кноопа по изучению превращений жирных кислот в организме. С этой целью Кнооп скармливал собак жирными кислотами с чётным (I) и нечётным (II)

числом атомов углерода. Причём в этих молекулах один атом водорода в метильной группе был замещён на фенильный радикал  $C_6H_5$ :

Николаев, 193 стр.

В первом случае с мочой собак всегда выводилась фенилуксусная кислота  $C_6H_5-CH_2-COOH$ , а во втором – бензойная кислота  $C_6H_5-COOH$ . На основании опыта Кнооп пришёл к выводу, что расщепление жирных кислот в организме происходит путём последовательного отщепления двууглеродных фрагментов, начиная с карбоксильного конца:

Николаев, 193 стр.

Вывод Кноопа был подтверждён позже другими методами и сейчас такое расщепление жирных кислот называется  $\beta$ -окислением.

Фактически Кнооп первым применил метод мечения молекул, так как фенильный радикал не подвергается изменениям в организме и может служить в качестве метки. Начиная примерно с 40-х годов XX в метод меченных молекул начал широко применяться в экспериментах. При этом обычно применялись молекулы, содержащие радиоактивные или тяжёлые изотопы элементов. К примеру, скармливая экспериментальным животным разные соединения, содержащие радиоактивный углерод ( $^{14}C$ ), установили, что все атомы углерода в молекуле холестерина происходят из углеродных атомов ацетата (рис.X).

В целостных системах изучают и потребности организма в пищевых веществах. Устраняя те или иные вещества из рациона выявляются незаменимые пищевые факторы, а также определяются их необходимые количества.

**Исследования in vitro.** В экспериментах in vitro объектами исследования являются изолированные части организма – отдельные органы, срезы тканей, субклеточные фракции, вплоть до очень простых биохимических систем, например, таких, как система, содержащая

индивидуальный фермент и его субстрат, или система из фермента, субстрата и аллостерического ингибитора. Целью этих методов является выяснения механизма тех или иных биохимических процессов.

Изолированные органы. Путём введения в артерию изолированного органа раствор какого-либо вещества и определяя вещества в крови, вытекающей из вены, можно установить, каким превращениям подвергается это вещество в органе. Именно таким путём было найдено, что мочеви́на образуется в печени за счёт азота аминокислот. Аналогичные опыты можно проводить на органах без их выделения из организма. Такой метод называется методом артериовенозной разницы: в этих случаях кровь для анализа отбирают с помощью канюль, вставленных в артерию и вену органа, или с помощью шприца. Таким путем, например, можно установить, что в крови, оттекающей от работающих мышц, увеличена концентрация молочной кислоты, а протекая через печень, кровь освобождается от молочной кислоты.

Срезы тканей. Срезы тканей обычно изготавливаются с помощью микротомы. В некоторых случаях их можно готовить с помощью бритвенного лезвия. Срезы инкубируют в растворе, содержащем питательные вещества (глюкозу или другие) и вещество, превращения которого в клетках данного типа хотят выяснить. После инкубации анализируют продукты метаболизма исследуемого вещества в инкубационной жидкости. Применение срезов ограничивается тем, что клеточные мембраны непроницаемы для многих веществ.

Гомогенаты тканей. Гомогенаты тканей получают путем разрушения клеточных мембран растиранием ткани с песком или в специальных приборах – гомогенизаторах (рис. 6.8).



Рис. X. Гомогенизатор Поттера-Эльвейема.

**Фракционирование гомогенатов.** Путём дифференциального центрифугирования из гомогената тканей выделяют субклеточные структуры (клеточные органеллы), а также отдельные соединения (ферменты и другие белки, нуклеиновые кислоты, метаболиты) (см. рис. 6.8).



Рис. Дифференциальное центрифугирование гомогената тканей.

Субклеточные структуры клеток (ядра, митохондрии, микросомы – фрагменты эндоплазматического ретикулума) различаются размерами и плотностью, поэтому осаждаются при разных скоростях центрифугирования. После осаждения микросом в надосадочной жидкости остаются растворимые компоненты клетки – растворимые белки, метаболиты. Каждую из этих фракций можно разными методами фракционировать дальше, выделяя составляющие их компоненты. Из

выделенных компонентов можно реконструировать биохимические системы, например, простую систему «фермент + субстрат», и такие сложные, как системы синтеза белков и нуклеиновых кислот.

## Глава 2.

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Все клетки имеют биологические мембраны. Клеточная мембрана (цитолемма, плазмалемма или плазматическая мембрана) – это клеточная органелла с эластической молекулярной структурой, состоящая из белков и полярных липидов.

О существовании мембран высказались ещё в XIX в. В 1890 г. немецкий исследователь Вильгельм Пфедфер (1845-1920) предложил термин «клеточная, или плазматическая мембрана». Увидеть его под микроскопом удалось только в 40-е гг. XX в. В 1935 г. Дж. Даниэлли и Г. Давсон сформулировали гипотезу двойного липидного слоя. В 1964 г. Дж. Робертсон сформулировал концепцию асимметричности в строении плазматической мембраны. Согласно его теории биологическая мембрана содержит белки, которые связаны электростатически; на наружной поверхности мембраны находятся гликолипиды. В 1972 г. С. Сингери, Г. Николсон предложили жидкостно-мозаичную модель строения мембраны, согласно которой белки "плавают" на поверхности липидного бислоя в виде глобулярных молекул, погруженных в мембрану. Отметим, что эти представления активно развиваются и сегодня. В настоящее время наиболее популярна **теория жидкостно-мозаичной мембраны** (рис. 1).

Для исследования молекулярного состава и структуры мембран, их выделяют из клеток методом центрифугирования. Так, при ускорении 6000 g осаждаются ядра, затем митохондрии, а при 20000-100000 g – микросомы. При изучении структуры мембран большое значение имеют методы фазово-контрастной микроскопии. Световой микроскоп позволяет видеть объекты размером не менее 20 нм, а толщина биомембран не превышает 10 нм.

Методом рентгеноструктурного анализа, основанной на дифракции рентгеновских лучей исследуют структуры молекул на молекулярном

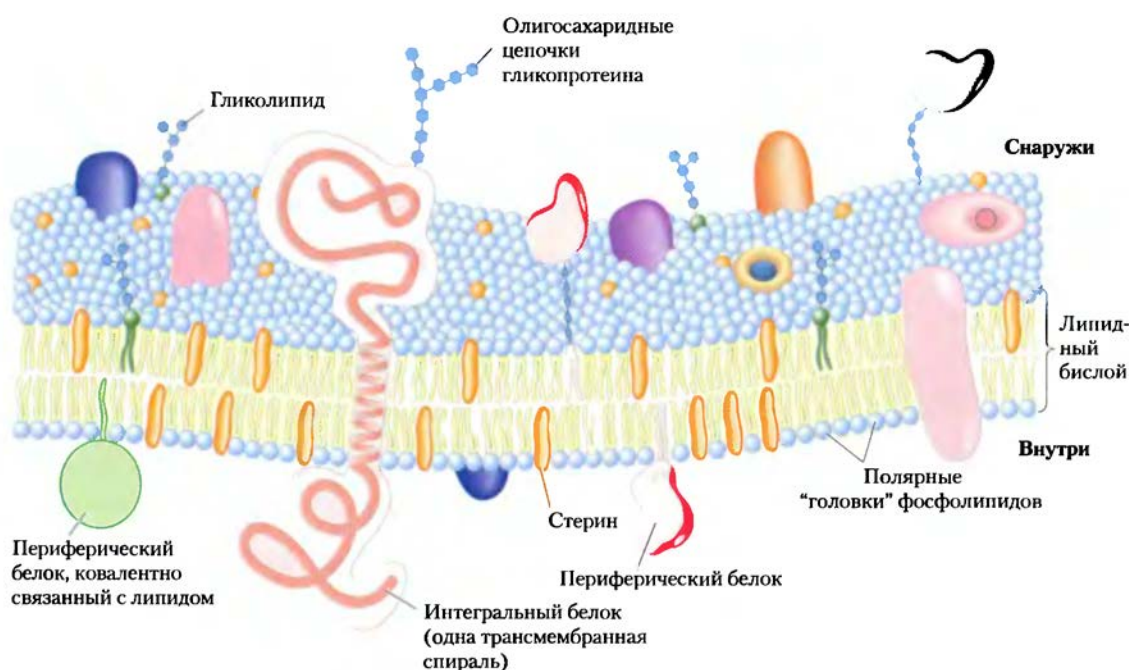


уровне. Этим методом, можно изучить пространственное расположение молекул, точно измерить расстояние между ними, оценить их внутримолекулярную структуру, определить структуру молекулярных компонентов мембраны.

Методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) исследуют структурную организацию мембран и их изменения при функционировании. Они дополняют электронно-микроскопические данные об ультраструктурной организации мембран.

Методом инфракрасной спектроскопии и спектроскопией комбинационного рассеяния исследуют отдельные компоненты мембран.

Представленные методы применяются при исследовании всех видов клеточных мембран (табл.1).



**Рис. 1.** Структура модели жидкостно-мозаичной мембраны (состоит из несколько молекулярных слоёв, их толщина составляет 10 нм.)

### Таблица 1.

#### Виды клеточных мембран и их функции

<b>Компонент клеточной структуры мембран</b>	<b>Биологическая роль</b>
Плазматическая мембрана	Обеспечивает межклеточные взаимодействия, перенос веществ из внешней среды в клетку и в обратном направлении, электрическую возбудимость, посредством рецепторов взаимодействие клетки с регуляторными молекулами (гормонами и др.).
Митохондриальная мембрана	Образуют бислой - наружная и внутренняя, разделённые межмембранным пространством. Внутренняя мембрана содержит ферменты, транспортирующие электроны и участвуют в синтезе окислительного фосфорилирования.
Ядерная мембрана	Окружает ядро клетки, состоит из внешней и внутренней мембраны. Имеет поры, через которые проникают регуляторные белки (из цитоплазмы в ядро) и РНК (из ядра в цитоплазму).
Эндоплазматический ретикулум	Обеспечивает синтез фосфолипидов и стероидов, секреторных, лизосомальных и мембранных белков, микросомальное окисление метаболитов и чужеродных веществ.
Мембрана аппарата Гольджи	Участвует в посттрансляционной модификации белков, предназначенных для секреции, включения в плазматическую мембрану или доставки в лизосомы.
Мембрана лизосом	Обеспечивает поддержание кислой среды (pH=5,0) для действия гидролитических ферментов (липаз, протеаз), ответственных за деградацию макромолекул и клеточных компонентов.

Мембраны образуют внешние границы клеток и ответственны за выполнение их важнейших **функций**:

- отделяют клетку от окружающей среды, обеспечивая её целостность;
- делят клетку на отсеки, в которых поддерживаются определённые условия среды;
- регулируют обмен между клеткой и средой (транспорт веществ в клетку и органеллы или в обратном направлении);
- обеспечивают межклеточные взаимодействия;

- воспринимают, усиливают и передают внутрь клетки сигналы из внешней среды.

### **Состав и строение биологической мембраны**

Мембраны содержат белки (50-75%), липиды (до 90%), углеводы (0,5-10%), вода (20%), различные макромолекулы, коферменты, нуклеиновые кислоты, антиоксиданты, неорганические ионы и т.д. Мембрана одного и того же типа в разных частях может быть неодинаковой. Все мембраны имеют общий план строения, но различаются химическим составом (табл.2).

**Таблица 2.**

Содержание липидов и белков в различных мембранах (%)

<b>Структура мембраны</b>	<b>Липиды</b>	<b>Белки</b>
Миелин (мозг человека)	60-80	20 - 40
Эритроциты	40	60
Митохондрии	35 - 40	60-65
Ядра	38 - 47	48 - 52
Хлоропласты	40 - 50	50-60
Бактерии	10 - 20	55 - 65

Согласно модели жидкостно-мозаичной мембраны трансмембранные белки делятся на **интегральные** (внутренние), **полуинтегральные** (частично погружены в мембрану) и **периферические** (внешние). Функция их определять иммунную реакцию клетки (рецепторные, транспортные, ферментативные, энергопреобразующиеи т.д.).

Периферические белки не образуют сплошной слой на поверхности мембраны. Основу биологической мембраны составляет двойной липидный слой.

К интегральным белкам относятся ферменты (сукцинатдегидрогеназа,  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза), транспортные белки (трансферрин, транскортин, альбумин), рецепторные белки (гликофорин,

адренорецепторы), они активны, если находятся внутри гидрофобной части бислоя. Белок гликофорин входит в состав плазматической мембраны эритроцитов. Его пептидная цепь содержит ~200 аминокислотных остатков и присоединяет к себе ~20 олигосахаридных цепей. Все углеводные цепи сосредоточены на N-концевой части молекулы. Конформация  $\alpha$ -спирали входит в гидрофобный участок цепи, который прошивает насквозь мембрану. Следовательно, на наружной поверхности мембраны оказывается гидрофильная часть с углеводами. На внутренней поверхности мембраны оказывается C – концевая часть (гидрофильный участок), но без углеводной цепи.

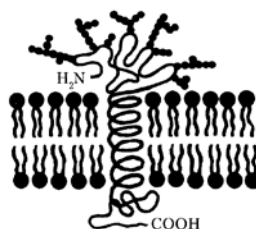


Рис. Гликофорин

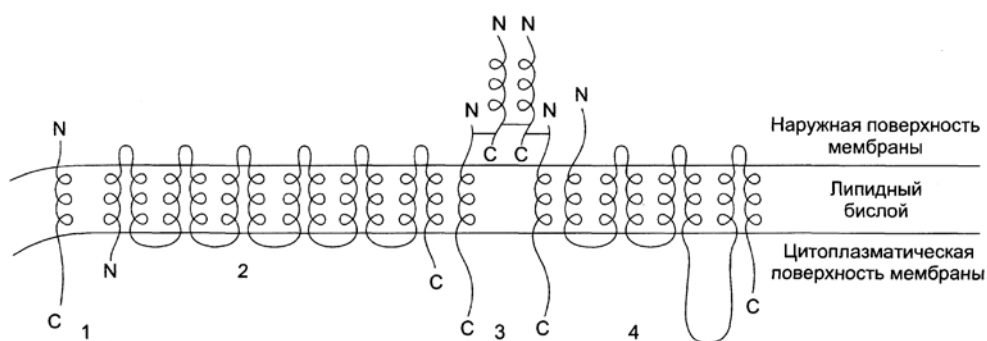
Интегральные белки имеют гидрофобные R-группы аминокислотных остатков, за счёт которых белки растворяются в центральной гидрофобной части бислоя. Подобно айсбергам они почти полностью погружены в углеводородный слой. Периферические белки на поверхности имеют гидрофильные R-группы, которые притягиваются к гидрофильным заряженным полярным головкам липидов. Подобно «морю» они плавают на поверхности бислоя. Мембранные белки и липиды могут свободно перемещаться вдоль плоскости мембраны.

Некоторые белки высовываются с одной стороны мембраны, другие – с обеих сторон. Ориентация белков в бислое **асимметрична** (двусторонность): белки на одной стороне бислоя отличаются от белков на другой стороне мембраны. Степень асимметрии может меняться в процессе жизнедеятельности клетки (например, старения). Мембранная

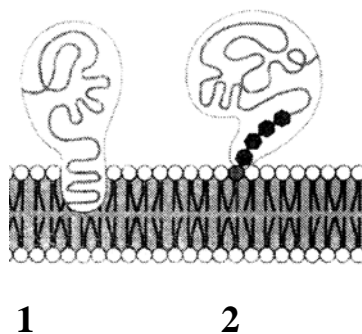
мозаика – жидкая, т.к. большинство взаимодействий между её компонентами нековалентные.

Некоторые мембранные белки ковалентно связаны с олигосахаридами (или моносахаридными остатками), также с липидами, которые удерживают белки в мембране. Белки ковалентно связанные с липидами – **ацилированные белки** – находятся на цитоплазматической поверхности плазматической мембраны.

Белки закрепляются с помощью мембранного «якоря», которые могут быть либо неполярным (состоящие из аминокислот с гидрофобными радикалами) **доменом** белка (рис. 2), либо остатками жирной кислоты (миристиновой – C<sub>14</sub> или пальмитиновой – C<sub>16</sub>) ковалентно связанные с белками, которые и помогают белку "**заякориваться**" в том или другом монослое (рис.3). Эти связанные липиды являются гидрофобным якорем в липидном бислое, благодаря которому белки удерживаются на поверхности мембраны. Большинство таких белков являются трансмембранными (цитохром b<sub>5</sub>, щелочная фосфатаза и др.).



**Рис. 2.** Интегральные белки мембран, содержащие 1 – 12 трансмембранных доменов (белки, имеющие несколько участков)



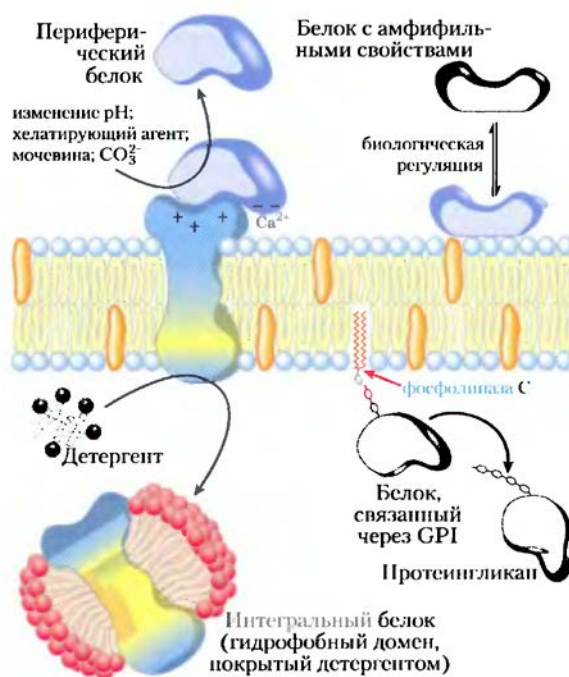
1

2

**Рис. 3. Мембранные белки, связанные с липидами.**

**1** – белки «заякоренные» в мембране с помощью короткого гидрофобного концевой домена (например, цитохром  $b_5$ ); **2** - белки «заякоренные», закрепленные ковалентно с липидом мембраны (например, щелочная фосфатаза).

Некоторые периферические белки освобождаются при изменении pH или ионной силы, удаления  $Ca^{2+}$ -хелатирующими агентами или при добавлении мочевины или карбоната. Интегральные белки экстрагируются **детергентами** (органические растворители), нарушающими гидрофобные взаимодействия с липидным бислоем и образующими мицеллы вокруг отдельных белковых молекул. Благодаря этому мицеллы и липосомы, создаваемые протяженными бислоями структурами, достаточно стабильны в водном окружении (рис. 4).



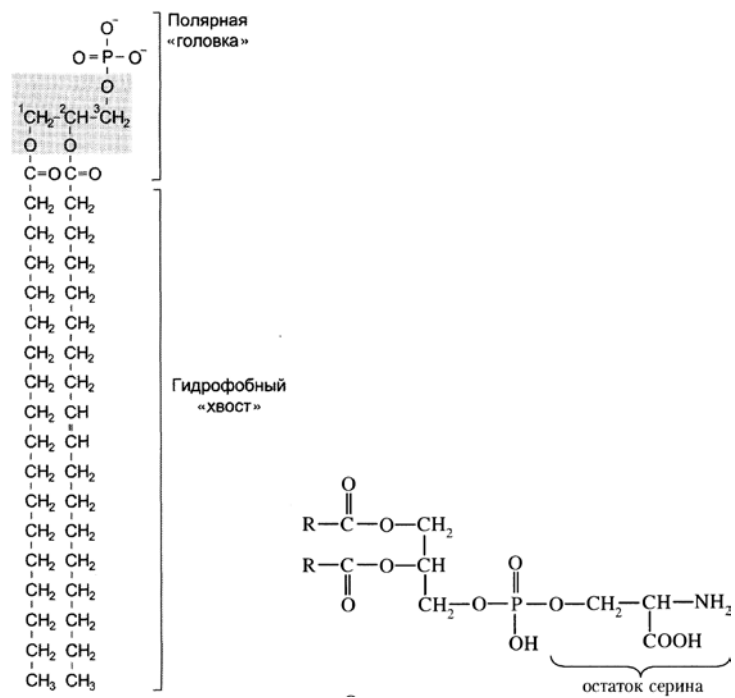
**Рис. 4. Периферические и интегральные белки.**

Основная роль в формировании бислоистой липидной мембраны отводится фосфолипидам – сложным эфирам фосфатидной кислоты и гликолипидам – гликозильные производные церамида (табл. 3).

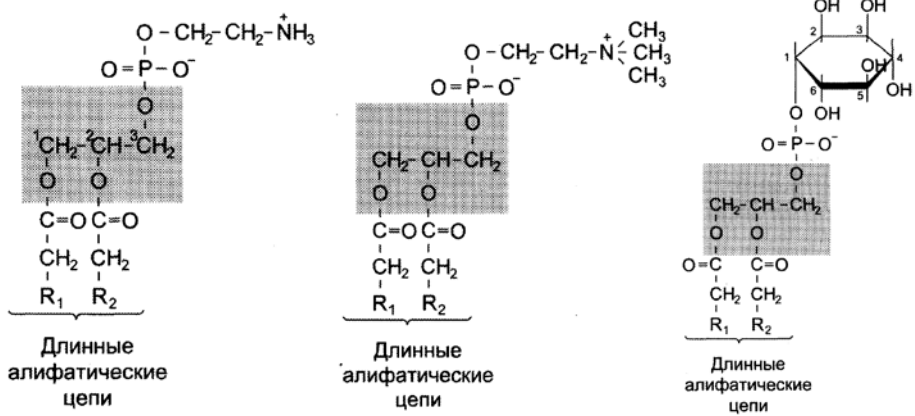
**Таблица 3.**

**Липидный состав биологических мембран (%)**

<b>Липиды</b>	<b>Мембраны человека</b>		<b>Мембрана E. coli</b>
	<b>Миелин</b>	<b>Эритроциты</b>	
<b>Фосфолипиды</b>			
<b>Производные глицерина:</b>			
Фосфатидная кислота	0,5	1,5	0
Фосфатидилглицерин	0	0	18
Фосфатидилхолин	10	19	0
Фосфатидилэтаноламин	20	18	65
Фосфатидилсерин	0,5	8	0
Фосфатидилинозитолбисфосфат	1	1	0
Кардиолипин	0	0	12
<b>Производное сфингозина:</b>			
Сфингомиелин	18	17	0
<b>Гликолипиды</b>			
<b>Производные сфингозина:</b>	26	10	0
Глюкоцереброзид			
Лактозилцерамид			
<b>Стероиды</b>			
Холестерин	26	25	0

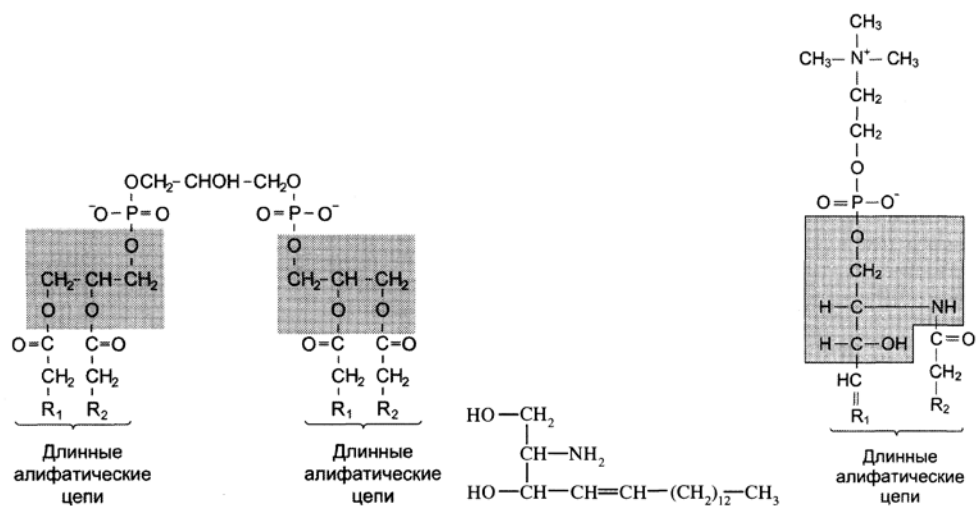


Фосфатидная кислота Фосфатидилсерин  
(R-углеводородные радикалы жирных кислот)

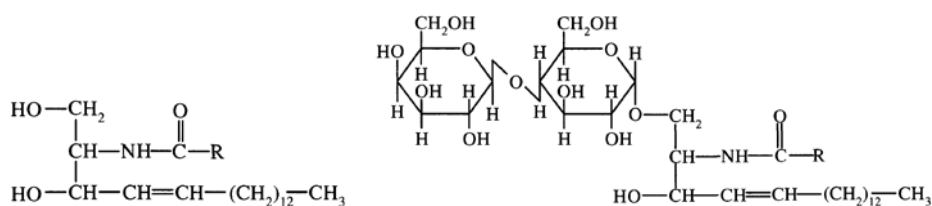


Фосфатидилэтаноламин Фосфатидилхолин Фосфатидинозитолы





## Кардиолипин Сфингозин Сфингомиелин



## Церамид Лактозилцерамид

**R-углеводородные радикалы жирных кислот, связанная с аминогруппой сфингозина амидной связью.**

Липиды мембран состоят из двух частей: «хвост» - неполярный гидрофобный и «голова» – полярная гидрофильная. Такую двойственную природу мембраны называют **амфифильной**. Два монослоя ориентируются «хвост к хвосту» так, что структура двойного слоя имеет внутреннюю неполярную часть и две полярные поверхности.

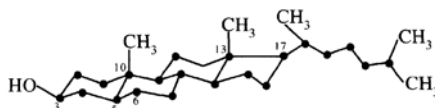
Гидрофильной частью являются фосфолипиды: фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин. Гидрофобной частью – углеводородные цепи ацильных остатков.

Функциональные свойства липидов во многом зависят от содержания насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, входящие в состав фосфолипидов.

Для мембран характерна *жидкость* (текучесть), способность липидов и белков *латеральной диффузии*. Скорость этой

диффузий зависит от микровязкости мембран, которая, в свою очередь, зависит от содержания насыщенных и ненасыщенных жирных кислот.

Холестерин располагается в гидрофобной части мембраны параллельно гидрофобным хвостам молекул фосфо- и гликолипидов. Гидроксильная группа холестерина присоединяется с гидрофильными головками молекул фосфо- и гликолипидов. Его амфифильность выражена слабо и имеет вытянутую форму.



Холестерин

Холестерин в мембранах снижает подвижность цепей жирных кислот и латеральную диффузию белков и липидов, и может влиять на функцию мембранных белков.

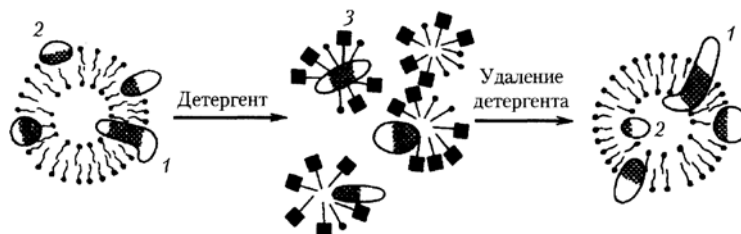
Углеводные части белков (**гликопротеины**) и липидов (**гликолипиды**) располагаются на наружной части мембраны. Гликолипиды построены на основе аминспирта – сфингозина. Гидрофильной частью гликолипидов являются углеводные остатки, присоединенные гликозидной связью к гидроксильной группе сфингозина.

В зависимости от длины углеводной части различают сложный олигосахарид (**ганглиозиды**) и моносахаридный остаток (**цереброзиды**).

Углеводные остатки защищают белок от протеолиза, участвуют в узнавании и адгезии. Мембранные гликопротеины гликозилируются по аспарагину, серину или треонину.

Устойчивость мембран определяется поверхностными явлениями и межмолекулярными взаимодействиями. Текучесть и жёсткость мембран зависит от их состава. Например, жёсткость повышается с увеличением соотношения насыщенных жирных кислот к ненасыщенным в составе

фосфолипидов и содержанием холестерина. Динамичность мембран характеризуется их пластичностью (способность изменять форму без потери целостности). Мембраны могут легко разрушаться под действием детергентов и также способны к самосборке (рис. 4).



**Рис. 5.** Разрушение и самосборка мембран.

**3** (в центре) - мицеллы, образованные детергентом и компонентами мембраны; **2** - белки, находящиеся на внутренней поверхности мембраны; **1** – белки, изменившие ориентации после самосборки.

### **Трансмембранный перенос веществ**

Главная функция мембран – регуляция переноса веществ. Через мембраны клетки в одно и тоже время в обоих направлениях проходят сотни разных веществ. Плазматическая мембрана должна впустить в клетку и удержать вещества, которые нужны клетке, и освободиться от ненужных способом диффузии. Перенос веществ происходит, пока существует градиент концентрации (концентрация по одну сторону мембраны больше, чем по другую) и переносит до тех пор, пока в обеих областях мембран будет достигнута одинаковая концентрация вещества. Существуют два типа диффузии: пассивный и активный. Скорость диффузии веществ зависит от размера молекул и их растворимости в жирах.



**Таблица 4.**

**Биологическая роль переноса веществ через мембраны**

<b>Диффузия веществ по градиенту концентрации, самопроизвольный процесс</b>		
Скорость диффузии в сторону меньшей концентрации будет больше, чем в обратном направлении		
<b>Простая диффузия*</b> (рис. 6)	Переносит малые(неполярные) органические молекулы (стероидные и тиреоидные гормоны, жирные кислоты, бензол, мочевины, глицерол); малые полярные незаряженные молекулы (этанол, мочевины, O <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O).	Не требует специальных переносчиков (диффундируют без участия каких-либо механизмов).
<b>Облегченная диффузия*</b> (рис. 6)	Облегчает диффузию гидрофильных веществ через гидрофобный слой мембран	
	Переносит большие полярные незаряженные молекулы: глюкоза, адениловые нуклеотиды, K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> и др.	Требует специальных переносчиков** или каналов белковых структур(транслоказа, пермеаза, переносящие вещества в обоих направлениях; Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> -обменник; валиномицин и др.)
	H <sup>+</sup> , пируват и др.	Пассивный симпорт – перемещение ионов в одном направлении
	Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> и др.	Пассивный антипорт - перемещение ионов в противоположных

		направлениях
<b>Диффузия веществ против градиента концентрации, несамопроизвольный процесс</b>		
Скорость диффузии в сторону большей концентрации будет больше, чем в обратном направлении		
<b>Активный транспорт*</b> (рис. 6)	Переносит большие полярные незаряженные молекулы: аминокислоты, глюкоза, нуклеотиды, ионы $H^+$ , $Na^+$ , $K^+$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $NH_4^+$ , $Cl^-$ , $HCO_3^-$ , $H_2PO_4^-$ и др.	Требует источника энергии (гидролиз АТФ или одновременный перенос другого вещества)
Первичный активный транспорт (рис. 6)	$Na^+$ , $K^+$ - АТФаза $Ca^{2+}$ -АТФаза $H^+$ -АТФаза	Источник энергии АТФ
Вторичный активный транспорт (рис. 6)		Источник энергии – градиент концентрации одного из переносимых веществ
Симпорт(рис. 6)	Транспорт глюкозы зависим от иона $Na^+$	С помощью транслоказы транспортирует в клетку одновременно два вещества. Одно из них перемещается против градиента концентрации за счет перемещения другого вещества по градиенту концентрации.
Антипорт (рис. 6)	$Ca^{+2}$ , $Na^+$ - или $H^+$ , $Ca^{+2}$ - активный антипорт	Перемещение веществ идет в противоположных направлениях. Одно из них против градиента концентрации за счет перемещения другого вещества по градиенту концентрации.

\*Для всех заряженных молекул липидная мембрана не проницаема.

\*\*Для каждого вещества или группы веществ имеется свой переносчик.

Биологические мембраны содержат «ионные каналы» (рис. 5), через которых происходит трансмембранный перенос ряда ионов ( $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ). Ионные каналы представляют собой олигомерные

белковые структуры, пронизываются от наружной стороны мембраны до внутренней поверхности и образуют гидрофильный канал (заполненный водой). Ионные каналы могут быть открытыми или закрытыми. Изменения состояния канала регулируется гормоном или иной сигнальной молекулой.

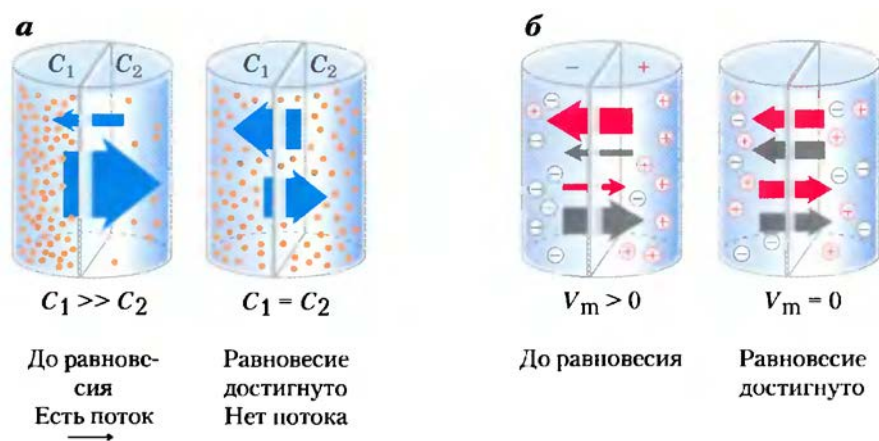
Ионы имеют электрический заряд, поэтому, когда ионы противоположного заряда разделены мембраной, возникает трансмембранный электрический потенциал  $V_m$  (выражается в вольтах). Это сила, которая препятствует переносу ионов через мембрану, при этом ионы начинают двигаться так, чтобы уменьшить  $V_m$ . Поэтому, направление заряженного вещества зависит от химического и электрического градиента. Эти два фактора вместе создают **электрохимический потенциал ( $V_m$ )** или электрохимический градиент концентрации. **На наружной стороне мембраны градиент заряда имеет высокую концентрацию(+), на внутренней стороне мембраны – низкую концентрацию (-)**. Источниками формирования градиента являются катионы –  $K^+$ ,  $Na^+$ , органические анионы и ион  $Cl^-$ .

Распределение ионов между внешней средой и внутренним объемом клетки описывается **уравнением Нернста:**

$$\Delta\psi_G = \frac{R \cdot T}{F \cdot n} \cdot \ln \frac{C_{\text{снаружи}}}{C_{\text{внутри}}}$$

$\Delta\psi_G$  — трансмембранный потенциал (В); R – газовая постоянная; T – температура (К); F – константа Фарадея; n – количество ионов; C – концентрации.

В состоянии покоя клеток мембранный потенциал составляет 0,05-0,09 В. На внутренней стороне плазматической мембраны преобладает избыток отрицательных зарядов.



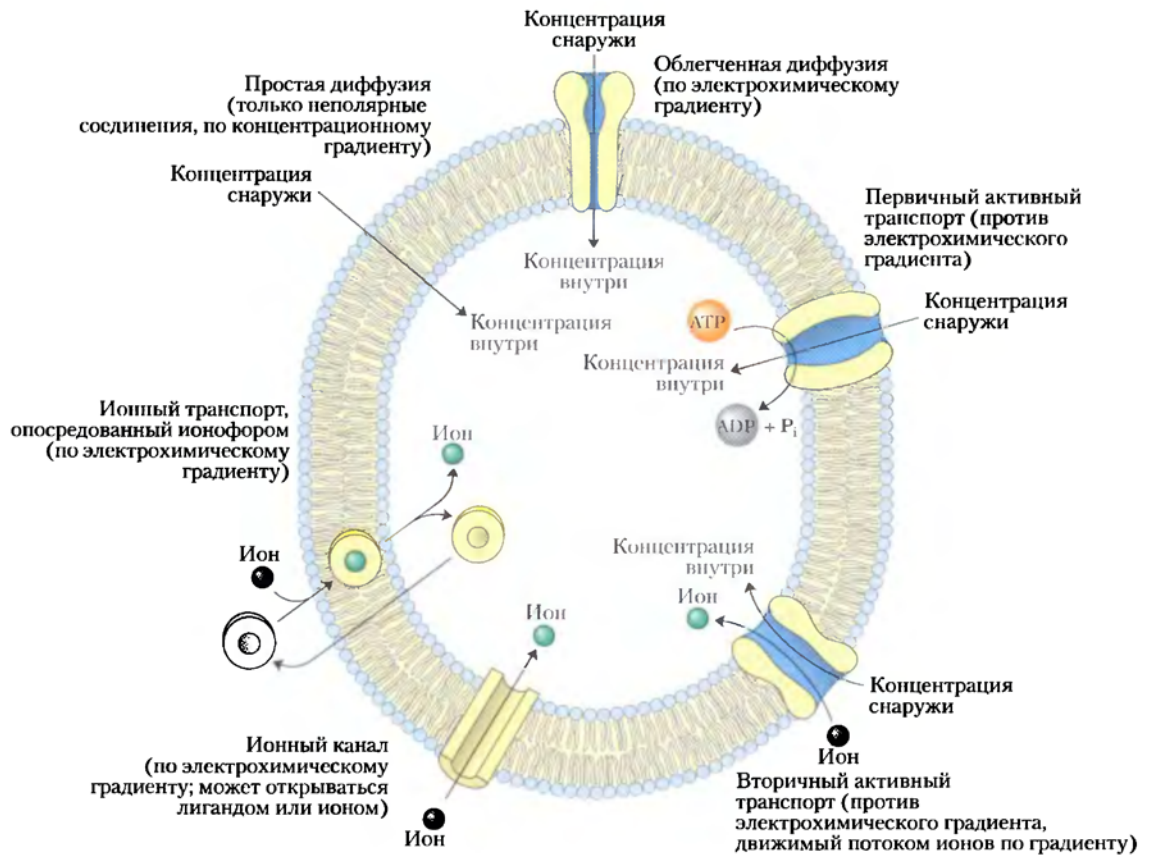
**Рис. 5.** Движение веществ через мембрану.

**а)** Движение нейтральных веществ направлено в сторону более низкой концентрации до достижения равновесия. Скорость трансмембранного движения (большие стрелки) пропорционально градиенту концентрации  $C_1/C_2$ . **б)** Движение заряженных веществ определяется электрохимическим потенциалом ( $V_m$ ) и разностью химических концентраций (движение ионов продолжается пока  $V_m$  не достигнет нуля).

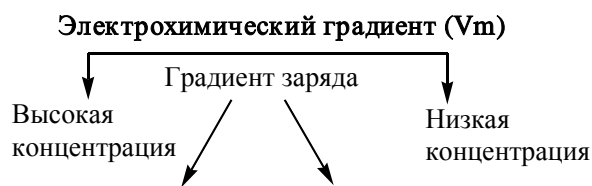
Потоки веществ в живой клетке по способу простой и облегченной диффузии никогда не прекращаются, т.к. выравнивание концентрации никогда не достигается.

Белок переносчик имеет центр связывания, комплементарный переносимому веществу, поэтому для облегченной диффузии, в отличие от простой, характерна высокая избирательность (табл. 4). Переносимое вещество присоединяется к транслоказе (транспортный белок), изменяется её конформация, в мембране открывается канал и вещество освобождается с другой стороны мембраны, транслоказа принимает исходную конформацию и вновь выполняет транспортную функцию. В канале нет гидрофобного препятствия, поэтому этот механизм называется облегченной диффузией. В другом случае могут одновременно участвовать несколько белков-переносчиков. В этом случае уже присоединенное вещество само переходит от одного белка к другому

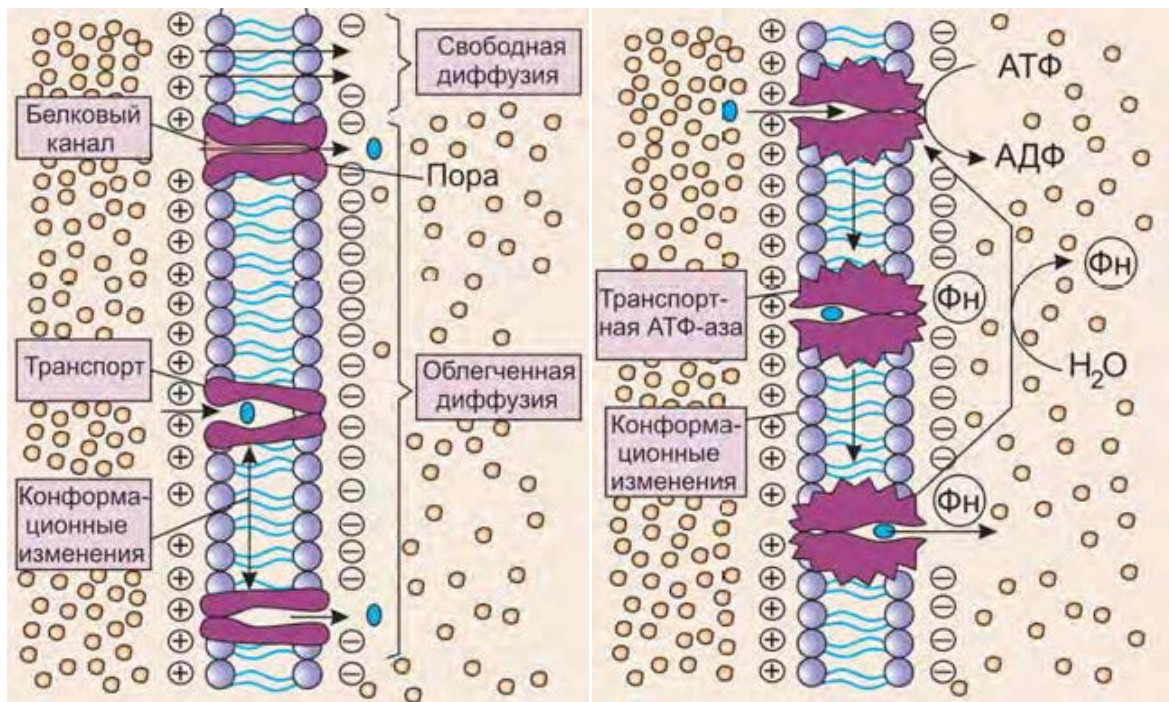
(связываясь то с одним, то с другим белком), пока не окажется на противоположной стороне мембраны (рис. 6).



**Рис. 6.** Схематическое изображение типов транспорта веществ через мембрану







## Механизм действия пассивного транспорта Механизм действия активного транспорта

При активном транспорте, в отличие от простой и облегченной диффузии, перенос вещества происходит против градиента концентрации (табл. 4). Так как, этот способ связан с расходом энергии, то источником энергии может быть гидролиз АТФ (первичный активный транспорт-I) или градиент одного вещества используется для транспорта другого вещества (вторичный активный транспорт - II).

Активный транспорт некоторых минеральных ионов за счет энергии АТФ происходит с участием **ионных насосов** (транспортных АТФаз). Это белковые устройства, способные избирательно присоединять переносимый ион и гидролизовать АТФ(I). При этом энергия гидролиза АТФ трансформируется в энергию разности концентрации ионов по сторонам мембраны. К примеру, натриевый насос ( $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза) за счет АТФ способен переносить ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Механизм этого действия характеризуется присоединением к АТФазе трех ионов  $\text{Na}^+$ , который активирует фермент, расщепляющий АТФ на АДФ и фосфатный остаток. Фосфатный остаток присоединяется к АТФазе, происходит

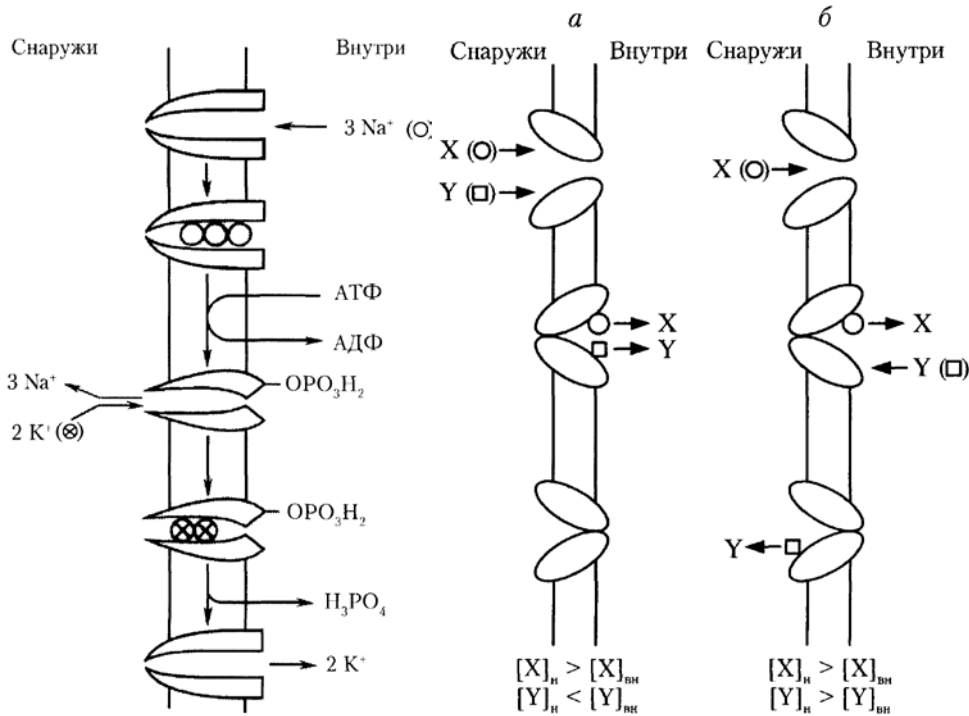
фосфорилирование фермента и изменяется его конформация. Ионный канал закрывается с внутренней стороны мембраны и открывается с наружной стороны. Одновременно уменьшается сродство центра связывания к иону  $\text{Na}^+$ . Все три иона  $\text{Na}^+$  покидают фермент и к его центру связывания присоединяются два иона  $\text{K}^+$ , которые изменяют конформацию фермента в обратном направлении: ионный канал закрывается с наружной стороны мембраны и открывается с внутренней стороны. Одновременно от фермента с участием воды отщепляется фосфатный остаток. Сродство к ионам  $\text{K}^+$  снижается, и они освобождаются в цитозоль. Энергия гидролиза АТФ необходима для изменения сродства к ионам по разные стороны мембраны. Таким образом, за полный цикл работы ионного насоса из клетки в межклеточное пространство переносятся  $3\text{Na}^+$ , а в обратном направлении –  $2\text{K}^+$ . Натриевый насос работает в электрогенном режиме. Здесь перенос катионов неэквивалентен, с разностью их концентрации одновременно возникает разность электрических потенциалов (меньше 0,1 В). Так образуется трансмембранный электрохимический потенциал ( $V_m$ ), которая уравнивает избыток концентрации веществ внутри клетки (равновесие Доннана). Многие макромолекулы не могут свободно проникать через мембрану, поэтому за счет осмоса вода стремится проникнуть внутрь клетки, клетка набухает и может произойти разрыв мембраны. Функция натриевого насоса препятствует этому набуханию клетки, что

приводит по обе стороны мембраны к разности потенциалов.

Кальциевый насос ( **$\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза**) за счет АТФ способен переносить ионы  $\text{Ca}^{2+}$  через мембрану против градиента концентрации. Протонный насос ( **$\text{H}^+$ -АТФаза**) за счет АТФ способен переносить ионы  $\text{H}^+$ . При этом возникает протонный электрохимический потенциал.

Активный транспорт веществ через мембрану может осуществляться за счет энергии АТФ градиента концентрации другого вещества (II). В

этом случае переносчик осуществляет перемещение для обоих веществ X и Y одновременно в одно направления (симпорт). Причем Y транспортируется против градиента своей концентрации. Присоединение и отделение переносимого вещества с помощью специфических центров связывания вызывает изменения конформации переносчика. Перемещение вещества X против градиента своей концентрации в направлении, противоположном перемещению другого вещества Y по его градиенту концентрации называется антипортом. В обоих случаях присоединение и отделение переносимого вещества с помощью специфических центров связывания вызывает изменения конформации переносчика.



Механизм действия  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы Механизм действия (а) симпорт и (б) антипорт

Ингибиторами трансмембранных переносчиков являются сердечные гликозиды (группа лекарственных веществ, применяемые для лечения сердечных заболеваний). Один из них – строфантинG (убаин), ингибирующий  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазу. Он увеличивает силу и скорость сокращения миокарда, снижает порог возбудимости миокарда, угнетает AV-проводимость. При сердечной недостаточности применение строфантинаG приводит к увеличению ударного и минутного объема сердца, улучшению опорожнения желудочков, что обуславливает снижению потребности миокарда в кислороде.

Флоридзин (группа флавонолов, встречающееся в корнях растений) в организме вызывает глюкозурию. Он ингибирует переносчик глюкозы в клетках нефронов, в результате прекращается или замедляется реабсорбция глюкозы в почечных канальцах. Поэтому он используется в экспериментальных целях при изучении метаболизма глюкозы.

### Глава 3 ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН

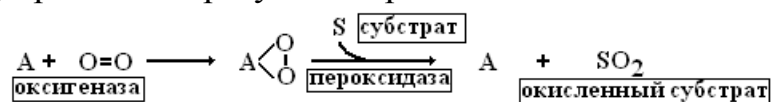
Одним из наиболее актуальных вопросов биохимии является энергетический обмен. При более глубоком изучении этого вопроса появится возможность уменьшить потребление пищи, улучшить метаболизм, что приведет к решению таких проблем, как ожирение, инсульты и инфаркты, которые составляют одну из основных причин смертности в мире.

Органические вещества, которые мы потребляем с пищей, содержат в основном такие элементы как углерод, водород, кислород и азот. Именно из этих веществ в основном состоят белки, жиры и углеводы, которые мы потребляем вместе с пищей. Вас никогда не волновал вопрос, какой именно из этих элементов дает нашему организму основное количество энергии необходимой нам для жизни.

Именно эти и многие другие вопросы мы и рассмотрим в данной главе нашей книги.

Все живые организмы обладают способностью извлекать и преобразовывать энергию, которая в свою очередь расходуется на биологические процессы. Эта способность развивалась у живых организмов по мере их развития на протяжении многих тысячелетий. Химические процессы лежащие в основе преобразования энергии питательных веществ в жизненную энергию в течении многих веков интересовали ученых. Например, французский химик Лавуазье при изучении процессов превращения энергии пришел к выводу, что дыхание является жизненно важным процессом. Он выяснил, что «дыхание не что иное, как медленное горение углерода и водорода, похожее на процесс, происходящий в керосиновой лампе или свече».

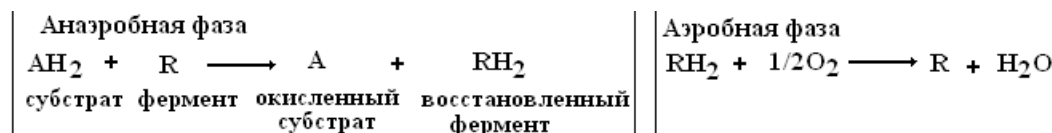
В процессе изучения энергетического обмена рождалось и умирало много теорий объясняющих эти процессы. Одна из первых - это **перекисная теория Баха (1897)**. Согласно этой теории молекула кислорода разрывает свою двойную связь и активируясь реагирует с каким – либо веществом А, при этом образуется перекисное соединение  $AO_2$ .



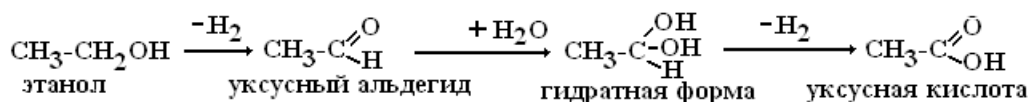
Значит, по мнению Баха, кислород активируется с образованием пероксидов. Затем пероксидное соединение взаимодействует с веществом В и окисляет его. В результате образуется полностью окисленное соединение В и восстановленное соединение (акцептор А). Сейчас уже известно, что теория Баха не имеет отношения к дыханию, но его работы сыграли

большую роль в изучении химических процессов протекающих при дыхании и заложили основы для современного понимания механизмов активации кислорода.

Следующей была **теория Палладина. (1907г)** Он исследовал ферментативную природу дыхательного процесса. Палладин показал, что и аэробная и анаэробная фазы дыхания обеспечиваются специфическими ферментами, последовательно перерабатывающими продукты дыхания.



Существовала также аналогичная **теория Виланда**, отличавшаяся от теории Палладина лишь тем, что она категорически отрицала роль оксидаз как специфических активаторов кислорода.



Виланд считал молекулярный кислород способным самостоятельно отнимать водород от водородного акцептора, в то время как Палладин считал, что водородные акцепторы не могут самопроизвольно освободиться от водорода. По его мнению, данный процесс может протекать только при участии оксидаз. Также была теория противника Виланда - **теория Варбурга**. Он считал что молекулярный кислород не может вступить в организме в какой бы то ни было окислительный процесс, если в организме отсутствует система железоорганических соединений, типичным представителем которых он считал геминфермент. Варбург утверждал, что именно данный фермент активирует молекулярный кислород и тем самым даёт начало окислительным процессам, а значит без него дыхательный процесс совершаться не может. При более внимательном изучении мы можем заметить, что теории Варбурга и Палладина очень похожи и единственным отличием в них является то, что один из них работал в основном с объектами животного происхождения и называл активатор кислорода геминферментом, а второй работал с объектами растительного происхождения и называл активаторы оксидазами.

В 1929 году группой учёных Гарвардской медицинской школы — [Карлом Ломаном](#), [Сайрусом Фиске](#) и [ЙеллапрагадойСуббарао](#) в клетке была обнаружена молекула аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а в [1941 году Фриц Липман](#) показал, что АТФ является основным переносчиком энергии в [клетке](#).

В 1961-1966 годах Митчелом была предложена хемиосмотическая теория, согласно которой трансмембранные потенциалы ионов могут служить источником энергии для синтеза

АТФ, транспорта веществ и других энергозависимых процессов в клетке. (Нобелевская премия, 1978 года)

**АТФ** (аденозинтрифосфорная кислота) - молекула, богатая энергией, поскольку она содержит две фосфоангидридные связи. При гидролизе концевой фосфоангидридной связи АТФ превращается в аденозиндифосфат (АДФ) и ортофосфорную кислоту. При этом в условиях, существующих в клетке в норме (рН 7,0, температура 37 °С), изменение свободной энергии составляет -7,3 ккал/моль. АТФ выступает в роли переносчика энергии в эндергонических реакциях многих анаболических процессов. За счёт свободной энергии АТФ совершаются различные виды работы, лежащие в основе жизнедеятельности организма, например, такие как мышечное сокращение или активный транспорт веществ. Значит АТФ – является главным, непосредственно используемым донором свободной энергии в биологических системах (биологической батареей).

Помимо энергетической АТФ выполняет в организме ещё ряд других не менее важных функций:

- Вместе с другими нуклеозидтрифосфатами АТФ является исходным продуктом при синтезе нуклеиновых кислот.
- Кроме того, АТФ отводится важное место в регуляции множества биохимических процессов. Являясь аллостерическим эффектором ряда [ферментов](#), АТФ, присоединяясь к их регуляторным центрам, усиливает или подавляет их активность.
- АТФ является также непосредственным предшественником синтеза [циклического аденозинмонофосфата](#) — вторичного посредника передачи в клетку [гормонального сигнала](#).
- Также известна роль АТФ в качестве [медиатора](#) в [синапсах](#) и сигнального вещества в других межклеточных взаимодействиях ([пуринергическая передача сигнала](#)).

В организме АТФ синтезируется путём [фосфорилирования АДФ](#):



Согласно современным представлениям синтез АТФ в организме человека протекает двумя путями:

1. Путём субстратного фосфорилирования
2. Путём окислительного фосфорилирования.

Субстратное фосфорилирование может протекать как в митохондриях, так и вне митохондрий. Данный процесс протекает за счёт соединений с макроэргическими связями. При разрыве подобной связи выделяется энергия, которая используется для синтеза молекулы АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и фосфорной кислоты. В качестве примера субстратного фосфорилирования можно привести образование молекул АТФ при анаэробном окислении глюкозы или образование молекулы ГТФ в цикле Кребса при превращении сукцинилКоА в янтарную кислоту. Окислительное фосфорилирование может протекать только в митохондриях, в дыхательной цепи расположенной на мембране митохондрий. Реакции фосфорилирования АДФ и последующего использования АТФ в качестве источника энергии образуют циклический процесс, составляющий суть [энергетического обмена](#).

### Строение и биологическое значение митохондрий

Митохондрия- гранулярная или нитевидная самовоспроизводящаяся органелла, содержащаяся в цитоплазме почти всех эукариотических клеток. Митохондрии находятся в цитоплазме клеток (кроме эритроцитов) и являются дыхательным и энергетическим центром. Эти органеллы занимают главное место аэробной дыхательной активности клетки. Впервые митохондрии были обнаружены в виде гранул в мышечных клетках в 1850 г. Число митохондрий в клетке очень непостоянно; оно зависит от вида организма и от природы клетки. В клетках, в которых потребность в энергии велика, содержится много митохондрий, например в одной печеночной клетке их может быть около 1000. В менее активных клетках митохондрий гораздо меньше. Размеры и форма митохондрий могут быть различными: спиральными, округлыми, вытянутыми, чашевидными и даже разветвленными, в более активных клетках они обычно крупнее. Длина митохондрий колеблется в пределах 1,5-10 мкм, а ширина — в пределах 0,25-1,00 мкм, но их диаметр не превышает 1 мкм.



Митохондрии способны изменять свою форму, а некоторые могут также перемещаться в особо активные участки клетки. Такое перемещение позволяет клетке сосредоточить большое



число митохондрий в тех местах, где выше потребность в АТФ. В других случаях положение митохондрий более постоянно, например, в летательных мышцах насекомых.

Каждая митохондрия окружена оболочкой, состоящей из двух мембран. Наружную мембрану отделяет от внутренней небольшое расстояние — внутримембранное пространство. Внутренняя мембрана образует многочисленные гребневидные складки, так называемые кристы, которые существенно увеличивают поверхность внутренней мембраны, обеспечивая место для размещения компонентов дыхательной цепи. Через внутреннюю митохондриальную мембрану осуществляется активный транспорт АДФ и АТФ. В митохондриальном матриксе содержится большая часть ферментов, участвующих в цикле Кребса, и протекает окисление жирных кислот. Здесь же находятся митохондриальные ДНК, РНК и 70S-рибосомы.

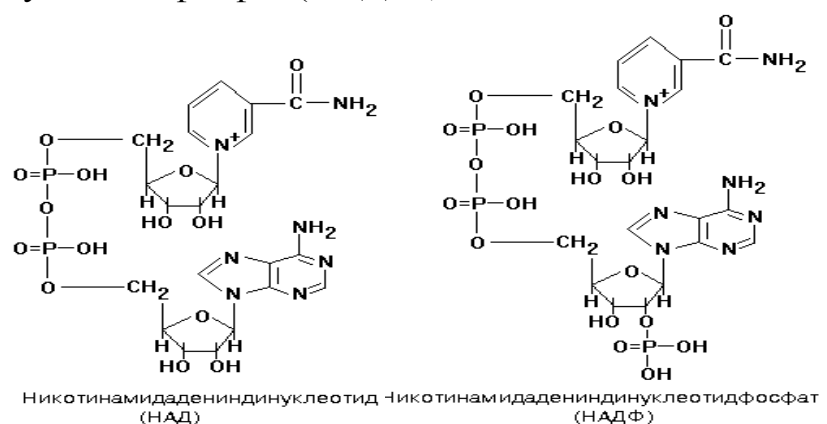
Здесь происходят основные энергетические процессы и содержатся ферменты тканевого дыхания. Матрикс (М) – на 50% состоит из белка. В нем происходят окислительные процессы: ЦТК,  $\beta$ -окисление жирных кислот, окислительное декарбоксилирование –кетокилот.

Итак перейдем к основной части нашей темы: **тканевому дыханию**– это процесс поглощения кислорода ( $O_2$ ) тканями при окислении органического субстрата с выделением углекислого газа ( $CO_2$ ) и воды ( $H_2O$ ). Согласно теории Митчелла именно благодаря тканевому дыханию протекает процесс биосинтеза АТФ в митохондриях в дыхательной цепи. В данном процессе работает система ферментов и коферментов, которые принимают участие в транспорте электронов и протонов от окисляемого субстрата к кислороду. Дыхательная цепь включает: а) ферменты: НАД- или ФМН(ФАД)-зависимые дегидрогеназы; цитохромы (гемопротеины, содержащие простетическую группу гем); б) коферменты: НАД, ФМН, КоQ, гем. в) электронотранспортные белки (железосерные белки).

Дыхательная цепь разделена на четыре **комплекса**, которые связаны между собой убихиноном (КоQ) и цитохромом с. Процесс начинается с переноса протонов и электронов от окисляемого субстрата на коферменты НАД или ФАД. Последнее определяется тем, является ли дегидрогеназа, катализирующая первую стадию, НАД-зависимой или ФАД-зависимой. Но каким бы ни был исходный субстрат, электроны и протоны от флавинов переносятся к коферменту Q, после которого пути электронов и протонов расходятся: электроны далее транспортируются по цепи цитохромов, а протоны переносятся из матрикса в межмембранное пространство.

**Комплекс I – НАДН-КоQ-редуктаза**, комплекс III – **КоQH<sub>2</sub>-редуктаза**, комплекс IV – **цитохромоксидаза**. Есть еще комплекс II – **сукцинат-КоQ-редуктаза**, но он существует отдельно от остальных комплексов и не входит в состав главной цепи.

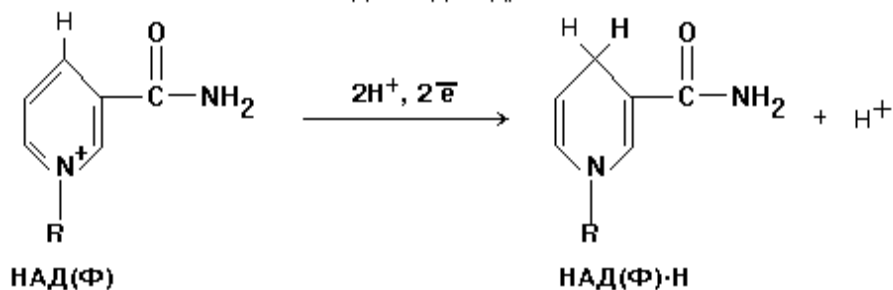
В первый комплекс входят никотинамидные дегидрогеназы. Небелковая часть этих ферментов представляет собой динуклеотид: никотинамид-адениндинуклеотид ( $\text{НАД}^+$ ) или никотинамидадениндинуклеотидфосфат ( $\text{НАДФ}^+$ ).



$\text{НАД}(\Phi)$  содержит производное витамина РР - никотинамид.

$\text{НАД}^+$  и  $\text{НАДФ}^+$  входят в состав каталитического центра НАДГ. Они являются коферментами, так как связаны с белковой частью слабыми типами связей - могут легко диссоциировать. Они присоединяются к белковой части только в момент протекания реакции. Реакция, которую катализируют НАДГ - это реакция окисления субстрата.

Механизм присоединения электронов и протона к никотинамидным дегидрогеназам



Известно около 150 НАДГ, которые различаются по строению белковой части (апофермента). Их апоферменты большей части НАДГ способны присоединять или только НАД, или только НАДФ, но есть и такие которые способны соединяться и с тем, и с другим коферментами. **НАДГ, участвующие в митохондриальном окислении, находятся в матриксе митохондрий, в отличие от большинства других участников дыхательной цепи, которые встроены во внутреннюю мембрану.** НАДГ можно встретить и в цитоплазме клеток. Мембрана митохондрий непроницаема для  $\text{НАД}(\Phi)$ , поэтому митохондриальный и

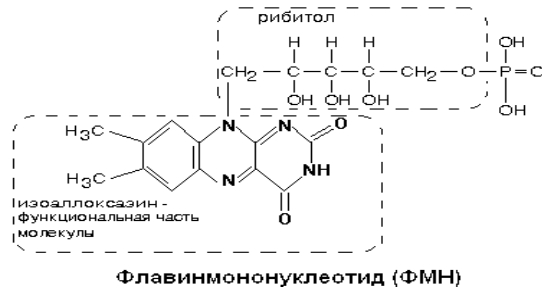
цитоплазматический НАД(Ф) никогда не смешиваются. В митохондриях содержится очень много НАД и почти нет НАДФ, а в цитоплазме - наоборот - очень много НАДФ и почти нет НАД.

Из матрикса митохондриальный НАД·Н<sub>2</sub> отдает два атома водорода на «комплекс I», встроенный во внутреннюю мембрану митохондрий.

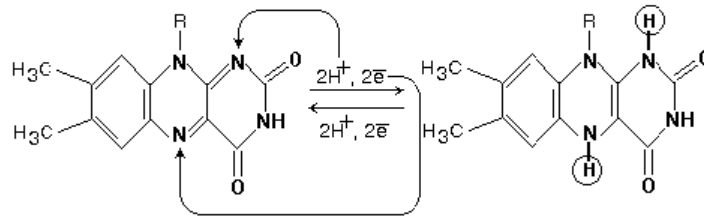
В полной цепи при окислении субстрата два атома водорода переносятся на НАД – кофермент никотинамидных дегидрогеназ.

В составе комплекса находится 26 полипептидных цепей общей массой 800 кДа. Комплекс содержит следующие небелковые компоненты: Флавинмоноклеотид (ФМН), 5 центров FeS (железо-серные центры): FeS<sub>1a</sub>, FeS<sub>1b</sub>, FeS<sub>2</sub>, FeS<sub>3</sub>, FeS<sub>4</sub>.

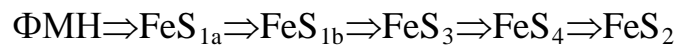
В транспорте водорода по дыхательной цепи в этом комплексе принимает участие ФМН.



МЕХАНИЗМ УЧАСТИЯ ФМН В ПЕРЕНОСЕ ВОДОРОДА.

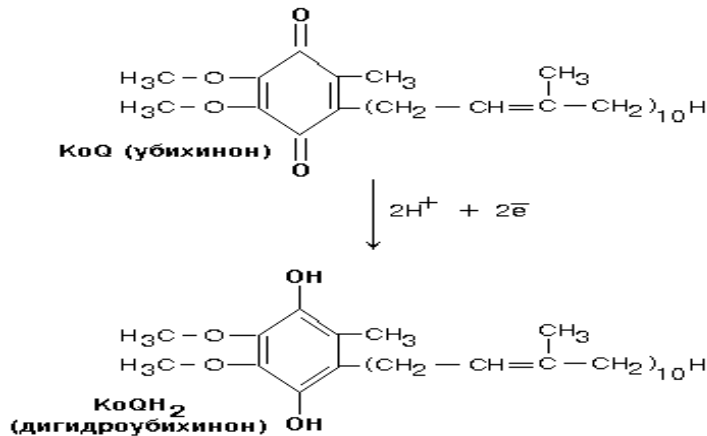


Одновременно с протонами транспортируются и электроны. Наибольшие перепады редокс-потенциала наблюдаются между железо-серными белками, расположенными в следующем порядке:



Комплекс I – интегральный белковый комплекс. Используя энергию, выделяющуюся при переносе электронов по дыхательной цепи, он транспортирует 4 протона из матрикса в межмембранное пространство – комплекс I работает как протонный генератор. Точный механизм этого транспорта до сих пор неизвестен.

Далее комплекс I восстанавливает промежуточный переносчик КоQ (убихинон).



Это жирорастворимое низкомолекулярное вещество, содержащее длинную изопреновую цепь, не имеет белковой части. КоQ принимает водород от комплекса I. Образовавшийся КоQH<sub>2</sub> отдает водород на комплекс III.

**КОМПЛЕКС III.** Он содержит в своем составе цитохромы, которые являются сложными белками, содержащими небелковый компонент - простетическую группу, сходную по строению с небелковой частью гемоглобина – гемом.

1) Цитохромы, имеющие в своем составе два типа простетических групп тетрапиррольной структуры - «гем». Известно два гема цитохромов: b<sub>e</sub>, обладающий низким окислительно-восстановительным потенциалом и b<sub>h</sub> с высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Строение простетической группы цитохромов группы b, похожей на гем белка гемоглобина, представлено на рисунке. Его необходимо выучить.



2) FeS<sub>III</sub> – железо-серный кластер.

1) Цитохром C<sub>1</sub>. Имеет в своем составе особый гем типа «с».

цитохромы могут отличаться друг от друга:

- 1) Строением белковой части;
- 2) Значением окислительно-восстановительного потенциала;
- 3) Строением радикалов, расположенных по

периферии гема;

4) Присоединением гема к белковой части – в некоторых случаях гем присоединен к ней ковалентной связью за счет радикалов цистеина, что характерно для цитохромов c<sub>1</sub> и c.

От двух атомов водорода, которые переносятся на комплекс III от КоQ, дальше по цепи транспортируются только электроны, два протона (H<sup>+</sup>) комплекс III выбрасывает в межмембранное пространство вместе с еще одной парой протонов, которые подхватываются комплексом из матрикса. Таким образом, комплекс III в сумме выбрасывает в межмембранное пространство 4 протона. Поэтому комплекс III, как и комплекс I, является протонным генератором, и целью его работы также является создание ΔμH<sup>+</sup>.

**КОМПЛЕКС IV** называется цитохромоксидазой. Он может захватывать из матрикса 4 протона. Два из них он отправляет в межмембранное пространство, а остальные передает на образование воды.

Благодаря многоступенчатой передаче энергии в дыхательной цепи выделяется не мгновенно, а постепенно (маленькими порциями) при каждой реакции переноса. Эти порции энергии не одинаковы по величине. Их величина определяется разницей между потенциалами между двумя соседними переносчиками. Если эта разница небольшая, то энергии выделяется мало - она рассеивается в виде тепла. Но на нескольких стадиях ее достаточно, чтобы синтезировать макроэргические связи в молекуле АТФ. Такими стадиями являются:

- 1) НАД/ФАД - разность потенциалов 0.25V.
- 2) Цитохромы b/cc<sub>1</sub> - 0.18V
- 3) aa<sub>3</sub>/O<sup>-2</sup> - 0.53V.

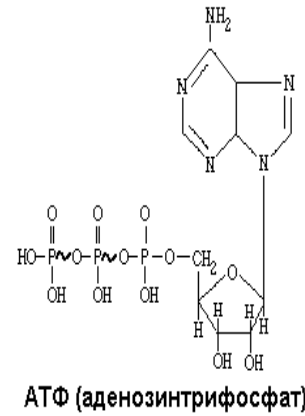
Значит, на каждую пару атомов водорода, отнятых от полной дыхательной цепи, возможен синтез 3-х молекул



Макроэргическая связь - это такая ковалентная связь, которой выделяется не менее 30 кДж/моль энергии. Эта обозначается знаком ~.

Синтез АТФ за счет энергии, которая выделяется в системе Митохондриальное окисление, называется **окислительным фосфорилированием**.

Все ферменты митохондриального окисления встроены во внутреннюю мембрану митохондрий. Только первый переносчик протонов и электронов - никотинамидная дегидрогеназа расположена в матриксе митохондрии. Этот фермент отнимает водород от субстрата и передает его следующему переносчику.



субстрата, в АТФ.

АТФ (аденозинтрифосфат)

при гидролизе

связь

Существует строгая последовательность работы каждого звена в цепочке переносчиков. Эта последовательность определяется величиной окислительно-восстановительного потенциала, каждого звена. Окислительно-восстановительный потенциал - это химическая характеристика способности вещества принимать и удерживать электроны. Он выражается в вольтах (V). Вещества с положительным потенциалом окисляют водород, а с отрицательным - окисляются самим водородом. Самый низкий потенциал у начального звена цепи, самый высокий - у кислорода, расположенного в конце цепочки переносчиков. Значит, передача водорода идет от более низкого к более высокому потенциалу.

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

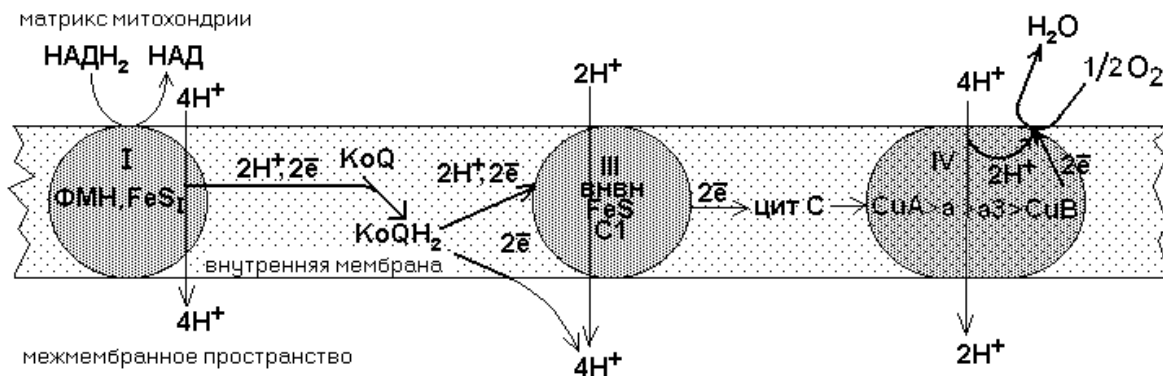
**Существует три варианта дыхательных цепей:**

- 1) **ПОЛНАЯ ЦЕПЬ**
- 2) **УКОРОЧЕННАЯ ЦЕПЬ**
- 3) **КОРОТКАЯ ЦЕПЬ.**

### ***ПОЛНАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ***

Полная дыхательная цепь состоит из трёх мультиферментных комплексов, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрии. Обозначаются они латинскими цифрами – I, III и IV.

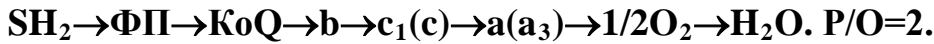
### **СХЕМА ПОЛНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ**



### **Укороченная дыхательная цепь.**

Эта цепь начинается с флавопротеинов, которые получают протоны водорода от: сукцината, глицерина, жирных кислот и др. ФАД передает протоны убихинону, а тот в свою очередь

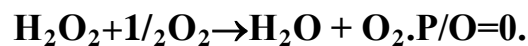
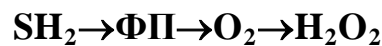
коэнзиму Q. Продолжение такое же как и в полной дыхательной цепи. При этом синтезируются 2 молекулы АТФ.



Необходимо отдельно отметить, что в укороченной дыхательной цепи из флавопротеинов участвует ФАД (флавинадениндинуклеотид), а в полной - ФМН (флавинаденинмононуклетид)

### Короткая дыхательная цепь.

В данном процессе протоны и электроны из ФП передаются непосредственно к кислороду и образуется пероксид водорода. Перекись водорода является токсичным соединением и поэтому при участии фермента каталазы он расщепляется на кислород и воду. При этом АТФ не синтезируется.



Система митохондриального окисления потребляет 90% кислорода, поступающего в клетку. При этом в сутки образуется 62 килограмма АТФ. Но в клетках организма содержится всего 20-30 граммов АТФ. Поэтому молекула АТФ в сутки гидролизуется и снова синтезируется в среднем 2500 раз (средняя продолжительность жизни молекулы АТФ - полминуты).

Эти комплексы транспортируют водород от никотинамидных дегидрогеназ на кислород воздуха, в результате чего создается электрохимический градиент концентраций протонов -  $\Delta\mu\text{H}^+$ . Он возникает на внутренней мембране митохондрий между матриксом и межмембранным пространством. Его составляют два основных фактора:

- 2) Электрический мембранный потенциал  $\Delta\psi$ .
- 3) Градиент рН (осмотический или химический градиент).

$$\Delta\mu\text{H}^+ = \Delta\psi - k \cdot \Delta\text{pH}$$

$\Delta\mu\text{H}^+$  - положительная величина. Его можно выразить как в вольтах (V), так и в единицах энергии (кДж/моль). Изменение значения рН на одну единицу соответствует 0,06V или 5,7 кДж/моль.

**Энергия  $\Delta\mu\text{H}^+$  используется для следующих процессов:**

- 1) **Синтез АТФ.**
- 2) **Получение тепла** (особенно важно для бурого жира и для мышечной ткани птиц).
- 3) **Выполнение осмотической работы** (транспорт фосфата в матрикс митохондрии).
- 4) **Мышечная работа** (в некоторых случаях).

Для человека наиболее важен синтез АТФ.

**ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, ДЛЯ КОТОРЫХ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ЭНЕРГИЯ АТФ:**

1. **Синтез различных веществ.**
2. **Активный транспорт** (транспорт веществ через мембрану против градиента их концентраций). 30% от общего количества расходуемого АТФ приходится на  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазу.
3. **Механическое движение** (мышечная работа).

### **СИНТЕЗ АТФ.**

Во внутренней мембране митохондрий расположен интегральный белковый комплекс –  **$\text{H}^+$ -зависимая АТФ-синтаза**. Она обладает значительной молекулярной массой более, чем 500кДа. Состоит из двух субъединиц:  $F_0$  и  $F_1$ .

$F_1$  представляет из себя грибовидный вырост на матриксной поверхности внутренней митохондриальной мембраны,  $F_0$  же пронизывает эту мембрану насквозь. В толще  $F_0$  расположен протонный канал, позволяющий протонам возвращаться обратно в матрикс по градиенту их концентраций.

$F_1$  способна связывать АДФ и фосфат на своей поверхности с образованием АТФ - без затраты энергии, но обязательно в комплексе с ферментом. Энергия необходима лишь для освобождения АТФ из этого комплекса. Эта энергия выделяется в результате тока протонов через протонный канал  $F_0$ .

В дыхательной цепи сопряжение абсолютно: ни одно вещество не может окисляться без восстановления другого вещества.

Но при синтезе АТФ сопряжение одностороннее: окисление может идти без фосфорилирования, а фосфорилирование без окисления никогда не идёт. Это означает, что система митохондриального окисления может работать без синтеза АТФ, но АТФ не может быть синтезирована, если не работает система митохондриального окисления.

### **Разобщение дыхания и фосфорилирования**



Некоторые химические вещества, которые называют протонофорами, могут переносить протоны или другие ионы (ионофоры) из межмембранного пространства через мембрану митохондрий, минуя протонные каналы АТФ-синтазы. В результате этого исчезает электрохимический потенциал и прекращается синтез АТФ. Это явление называют разобщением дыхания и фосфорилирования. В результате разобщения количество АТФ снижается, а АДФ увеличивается. В этом случае скорость окисления НАДН и ФАДН<sub>2</sub> возрастает, возрастает и количество поглощённого кислорода, но энергия выделяется в виде теплоты, и коэффициент Р/О резко снижается. Как правило, разобщители - липофильные вещества, легко проходящие через липидный слой мембраны. Одно из таких веществ - 2,4-динитрофенол, легко переходящий из ионизированной формы в неионизированную, присоединяя протон в межмембранном пространстве и перенося его в матрикс.

Примерами разобщителей могут быть также некоторые лекарства, например дикумарол - антикоагулянт или метаболиты, которые образуются в организме, билирубин - продукт катаболизма гемоглобина, тироксин - гормон щитовидной железы. Все эти вещества проявляют разобщающее действие только при их высокой концентрации.

### **Терморегуляторная функция ЦПЭ**

На синтез молекул АТФ расходуется примерно 40-45% всей энергии электронов, переносимых по ЦПЭ, приблизительно 25% тратится на работу по переносу веществ через мембрану. Остальная часть энергии рассеивается в виде теплоты и используется теплокровными животными на поддержание температуры тела. Кроме того, дополнительное образование теплоты может происходить при разобщении дыхания и фосфорилирования. Разобщение окислительного фосфорилирования может быть биологически полезным. Оно позволяет генерировать тепло для поддержания температуры тела у новорождённых, у зимнеящих животных и у всех млекопитающих в процессе адаптации к холоду. У новорождённых, а также зимнеящих животных существует особая ткань, специализирующаяся на теплопродукции посредством разобщения дыхания и фосфорилирования - бурый жир. Бурый жир содержит много митохондрий. В мембране митохондрий имеется большой избыток дыхательных ферментов по сравнению с АТФ-синтазой. Около 10% всех белков приходится на так называемый разобщающий белок (РБ-1) - термогенин. Бурый жир имеется у новорождённых, но его практически нет у взрослого человека. В последние годы появились факты, свидетельствующие о существовании в митохондриях разных органов и тканей млекопитающих разобщающих белков, похожих по своей структуре на РБ-1 бурой жировой ткани. По своей структуре термогенин близок к АТФ/АДФ-антипортеру, но не способен к транспорту

нуклеотидов, хотя сохранил способность переносить анионы жирных кислот, служащих разобшителями.

На внешней стороне мембраны анион жирной кислоты присоединяет протон и в таком виде пересекает мембрану; на внутренней стороне мембраны диссоциирует, отдавая протон мватрикс и тем самым снижает протонный градиент. Образующийся анион возвращается на наружную сторону мембраны с помощью АТФ/ АДФ-антипортера.

При охлаждении стимулируется освобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов. В результате происходят активация липазы в жировой ткани и мобилизация жира из жировых депо. Образующиеся свободные жирные кислоты служат не только "топливом", но и важнейшим регулятором разобщения дыхания и фосфорилирования.

### **Ингибиторы окислительного фосфорилирования**

**Ингибиторы электронного транспорта** – это вещества, которые взаимодействуют с компонентами дыхательной цепи и нарушают транспорт электронов по ней. Они являются клеточными токсинами, вызывают тканевую гипоксию. К ним относятся: 1) **Ротенон**(инсектицид), снотворные препараты **амобарбитал**(амитал) и **секобарбитал** – тормозит транспорт электронов через НАДН-КоQ-редуктазу; 2) **Пиерицидин А**(антибиотик), блокирует НАД Н-КоQ-редуктазу; 3) **Антимицин А** (антибиотик), блокирует дыхательную цепь на уровне III комплекса (цитохром b–цитохром c); 4) **Цианиды** (ионы  $CN^-$ ) – образуют комплексы с  $Fe^{3+}$  цитохромоксидазы, тормозят восстановление до  $Fe^{2+}$  в ЦХО; 5) **Монооксид углерода (СО)** – блокирует ЦХО, связываясь с гемом тормозит его взаимодействие с кислородом. 6) **Олигомицин**(антибиотик), является ингибитором  $H^+$ АТФ-синтазы (ее Fo-фрагмента).

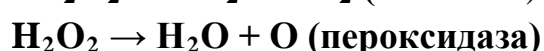
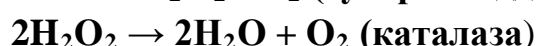
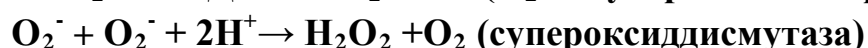
Тканевое дыхание угнетается также в том случае, если в организм с пищей поступает недостаточное количество витаминов РР и В<sub>2</sub> (эти витамины являются предшественниками НАД и ФМН), а также микроэлементов железа и меди (Fe и Cu входят в состав цитохромов).

### **Дополнительные ферменты тканевого дыхания. Образование Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> и СО<sub>2</sub>.**

Напомним, что **тканевое дыхание** это процесс поглощения кислорода (О<sub>2</sub>) тканями при окислении органического субстрата с выделением углекислого газа и воды. Как мы видели из атомов водорода в дыхательной цепи образуются молекулы воды. Однако процесс дегидрирования субстрата НАД- и ФАД-зависимыми дегидрогеназами одновременно ведет и к отщеплению концевой карбоксильной группы, которая выделяется в видеСО<sub>2</sub>. Главными

источниками  $\text{CO}_2$  является реакции декарбоксилирования пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот. Еще один источник – это процесс декарбоксилирования аминокислот, который катализируется пиридоксаль-зависимыми ферментами.

Поглощенный клеткой кислород в основном (до 80-90%) используется для производства энергии в митохондриях. Однако, кислород используется и на другие цели – для синтеза стероидов, простагландинов, лейкотриенов, тирозина, катехоламинов, для метаболизма чужеродных веществ и т.д.. При этом часть поглощенного тканями кислорода неферментативным путем или при участии монооксигеназ способна превращаться в активные формы (супероксидный, гидроксильный, пероксильный радикалы, синглетный кислород, пероксид водорода, органические пероксиды). Например, в митохондриях около 8% кислорода может превращаться в активные формы, поскольку ФМНН<sub>2</sub> способен отдавать электроны не только на убихинон, но и непосредственно на молекулу кислорода, превращая его в супероксидный радикал. Супероксидный радикал и пероксид водорода, образуется также и под влиянием ксантиноксидазы, моноаминоксидазы, НАДФН-оксидазы, цитохрома P<sub>450</sub> и т.д. Супероксидный радикал при участии фермента супероксиддисмутазы превращается в пероксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), а последний разрушается до воды каталазой и пероксидазой, глутатионпероксидазой). Ферменты обезвреживающие активные формы кислорода называются антиоксидантами, поскольку они защищают клетку от окислительного повреждения.



### Дыхательный контроль

Работа дыхательных ферментов регулируется с помощью эффекта, который получил название **дыхательный контроль**.

**Дыхательный контроль** – это прямое влияние электрохимического градиента на скорость движения электронов по дыхательной цепи (т.е. на величину дыхания). В свою очередь, величина градиента напрямую зависит от **соотношения АТФ / АДФ**, количественная сумма которых в клетке практически постоянна ( $[\text{АТФ}] + [\text{АДФ}] = \text{const}$ ). Реакции катаболизма направлены на поддержание постоянно высокого уровня АТФ и низкого АДФ.

**Возрастание** протонного градиента возникает при снижении количества АДФ и накоплении АТФ (**состояние покоя**), т.е. когда АТФ-синтаза лишена своего субстрата и ионы  $H^+$  не проникают в матрикс митохондрии. При этом ингибирующее влияние градиента усиливается и **продвижение электронов по цепи замедляется**. Ферментные комплексы остаются в восстановленном состоянии. Следствием является уменьшение окисления НАДН и ФАДН<sub>2</sub> на I и II комплексах, ингибирование ферментов ЦТК при участии НАДН и **замедление катаболизма** в клетке.

**Снижение** протонного градиента возникает при исчерпании резервов АТФ и избытке АДФ, т.е. **при работе клетки**. В этом случае активно работает АТФ-синтаза и через канал  $F_o$  проходят в матрикс ионы  $H^+$ . При этом градиент, естественно, снижается, поток электронов возрастает, в результате повышается выкачивание ионов  $H^+$  в межмембранное пространство и снова их быстрое "проваливание" через АТФ-синтазу внутрь митохондрий с синтезом АТФ. Ферментные комплексы I и II усиливают окисление НАДН и ФАДН<sub>2</sub> (как источников электронов) и **снимается ингибирующее влияние НАДН** на цикл лимонной кислоты и пируватдегидрогеназный комплекс. Как итог – **активируются реакции катаболизма** углеводов и жиров.

## Глава 4

### ОБЩИЕ ПУТИ КАТАБОЛИЗМА

Метаболизм или обмен веществ - это совокупность всех процессов, которые возникают в живом организме для поддержания жизни. Эти процессы позволяют организмам расти и размножаться, сохранять свои структуры и отвечать на воздействия окружающей среды.

История изучения метаболизма охватывает несколько столетий. Исследования начинались с изучения организмов животных, в современной биохимии изучают отдельные метаболические реакции. Понятие обмена веществ впервые встречается в работах Ибн аль-Нафиса (1213—1288), который писал, что «тело и его части находятся в постоянном состоянии распада и питания, так что оно неизбежно претерпевает постоянные изменения». Первые контролируемые эксперименты по метаболизму у человека были опубликованы Санторио Санторио в 1614 году в книге итал. *Ars de statica medicina*. Он рассказал, как он сам взвесил себя до и после приёма пищи, сна, работы, секса, натошак, после питья и выделения мочи. Он обнаружил, что большая часть пищи, которую он принял, была утрачена в результате процесса, названного «незаметным испарением».

Метаболизм обычно делят на две стадии: катаболизм и анаболизм. В ходе катаболизма сложные органические вещества деградируют до более простых, обычно выделяя энергию. А в процессах анаболизма — из более простых синтезируются более сложные вещества и это сопровождается затратами энергии.



Анаболизм или ассимиляция, которая носит также название пластического обмена, является совокупностью процессов, направленных на образование клеток и тканей. За счет анаболизма происходит рост, развитие и деление каждой клетки.

Катаболизм или диссимиляция – это часть метаболизма при которой происходит распад биологических полимеров на более простые вещества или окисление какого-либо вещества, обычно протекающий с высвобождением энергии в виде тепла и в виде АТФ.

Катаболизм является противоположностью анаболизма. Катаболические реакции лежат в основе диссимиляции: утраты сложными веществами своей специфичности для данного организма в результате распада до более простых.

### **Три стадии катаболизма питательных веществ.**

На **первой** стадии крупные биомолекулы расщепляются на составляющие их строительные блоки: полисахариды превращаются в пентозы и гексозы, жиры – в жирные кислоты, глицерол и другие компоненты, белки – в аминокислоты. Это происходит в желудочно-кишечном тракте, а также в лизосомах клетки. Реакции катализируют ферменты, относящиеся к классу гидролаз. Относительная энергоотдача составляет менее 1% всей высвобождаемой энергии.

На **второй** стадии строительные блоки превращаются в более простые молекулы. Моносахариды, глицерол и большинство аминокислот расщепляются до одного и того же трёхуглеродного метаболита – пирувата. Это происходит в цитоплазме клеток. В дальнейшем пируват, а также жирные кислоты и некоторые аминокислоты окисляются до ацетильного остатка, связанного с коэнзимом А (ацетил-КоА). Эти реакции протекают уже в митохондриях клетки. Пируват и ацетил-КоА, находящиеся на пересечении нескольких метаболических путей, можно отнести к ключевым или узловым метаболитам. Относительная энергоотдача второй стадии катаболизма около 20%; выделяемая энергия может быть частично аккумулирована в виде АТФ.

На **третьей** стадии происходит окисление ацетильной группы в цикле трикарбоновых кислот Кребса до  $\text{CO}_2$  и восстановленных форм коферментов НАД и ФАД. Эти коферменты окисляются в дыхательной цепи до  $\text{H}_2\text{O}$ , выделяемая энергия аккумулируется в АТФ. Все эти реакции протекают в митохондриях. Относительная энергоотдача третьей стадии – около 80%.

Различают **специфические и общие пути катаболизма**.

*Специфические пути катаболизма* начинаются с потребления пищи и расщепления их в желудочно – кишечном тракте. Каждый класс веществ входящих в продукты нашего потребления переваривается и расщепляется по своему специфическому механизму.

Например, белки начинают расщепляться в желудке, под действием желудочного сока, содержащего в своём составе протеолитические ферменты пепсина и гастриксина, а также соляную кислоту, вырабатываемую обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. Соляная кислота денатурирует белок, облегчает его последующее расщепление. В состав желудочного сока входят кислые фосфаты и некоторые органические кислоты. Соляная кислота способствует превращению профермента пепсиногена, который секретруется главными клетками слизистой оболочки желудка, в активный протеолитический фермент пепсин.

Оптимальная концентрация водородных ионов для пепсина составляет 1,5 — 2,5, что соответствует кислотности желудочного сока в процессе пищеварения. При увеличении рН среды до 6,0 (в кишечнике) пепсин теряет свою активность. Пепсин относится к однокомпонентным ферментам, то есть к ферментам-протеинам. За сутки в желудке вырабатывается около 2 г пепсина.

Каталитическая активность пепсина желудка очень высока. Он катализирует расщепление пептидных связей в молекуле белка, образованных аминогруппами ароматических и дикарбоновых аминокислот. В результате действия пепсина образуются полипептиды различной величины и отдельные свободные аминокислоты.

Кроме пепсина, в желудочном соке содержится протеолитический фермент гастриксин, оптимальное значение рН которого находится в пределах 3,5 — 4,5. Гастриксин вступает в действие на последних этапах переваривания пищи в желудке.

В желудке грудных детей обнаружен сычужный фермент — химозин. Оптимум действия этого фермента рН 3,5 — 4,0. Под влиянием химозина в присутствии солей кальция казеиноген молока в ходе гидролиза превращается в казеин и молоко свёртывается.

Легче других в желудке перевариваются альбумины и глобулины животного и растительного происхождения; плохо расщепляются белки соединительной ткани (коллаген и эластин) и совсем не расщепляются кератин и протамины.

Частично переваренная полужидкая масса питательных соединений, которая образуется в желудке (химус) периодически поступает через пилорический клапан в двенадцатиперстную кишку. В эту часть пищеварительного канала поступают из поджелудочной железы протеолитические ферменты и пептидазы, которые действуют на пептиды, поступающие из желудка. Каталитическое действие этих ферментов происходит в слабощелочной среде (рН 7,5 — 8,0), которая образуется имеющимися в кишечном соке бикарбонатами.

Большинство ферментов протеолитического действия, функционирующих в тонкой кишке, синтезируются в экзокринных клетках поджелудочной железы в виде проферментов, которые активируются после их поступления в двенадцатиперстную кишку (трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза, прокарибоксипептидазы А и Б). Гидролиз белков и пептидов, поступающих из желудка, происходит как в полости тонкой кишки, так и на поверхности энтероцитов —пристеночное или мембранное пищеварение.

Сок поджелудочной железы поступает в двенадцатиперстную кишку и смешивается с кишечным соком. Эта смесь содержит протеолитические ферменты, расщепляющие белки, альбумозы и пептоны до небольших пептидов, а затем до аминокислот. К протеолитическим ферментам относятся трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы, аминопептидазы и большая группа три- и дипептидаз.

Трипсин находится в соке поджелудочной железы в неактивной форме, в виде профермента трипсиногена. Его активация происходит под действием фермента кишечного сока — энтерокиназы. Для процесса активации необходимы ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Процесс преобразования



трипсиногена в трипсин осуществляется путем отщепления небольшого пептида с N-конца пептидной цепи фермента.

Трипсин гидролизует как нерасщепленные в желудке белки, так и высокомолекулярные пептиды, действуя главным образом на пептидные связи между аргинином и лизином. Оптимум рН для трипсина составляет 7,0 — 8,0. Трипсин делает сравнительно неглубокий гидролиз белка, образует полипептиды и небольшое количество свободных аминокислот.

Активность трипсина может снижаться под влиянием ряда ингибиторов. К ним относятся основные пептиды с молекулярной массой 9000 ед. Они обнаружены в поджелудочной железе, крови, легких, в бобах сои. Снижает активность трипсина и мукопротеин, содержащийся в сырых яйцах — авидин.

Химотрипсин — второй протеолитический фермент поджелудочной железы. Он также секретируется в неактивной форме, в виде химотрипсиногена. Под действием трипсина химотрипсиноген переходит в активный фермент — химотрипсин. Действие химотрипсина подобно действию трипсина. Оптимум рН для обоих ферментов примерно одинаковый, химотрипсин действует на белки и полипептиды, содержащие ароматические аминокислоты (тирозин, фенилаланин, триптофан), а также на пептидные связи, которые не подвергаются воздействию трипсина (метионин, лейцин).

Пептиды, которые образуются в результате воздействия на белки пепсина, трипсина и химотрипсина в нижних отделах тонкой кишки, подвергаются дальнейшему расщеплению. Этот процесс осуществляют карбоксипептидазы, аминопептидазы. Эти ферменты относятся к металлоферментам. Они активируются двухвалентными ионами:  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ , которые играют важную роль в формировании фермент-субстратного комплекса.

Механизм действия амино- и карбоксипептидаз заключается в отщеплении от пептидов конечных аминокислот, имеющих свободную аминную или карбоксильную группу. Небольшие пептиды, которые остались нерасщепленными и состоят из трех-четырех аминокислотных остатков, подвергаются гидролизу специфическими ди- и триаминопептидазами. В соке

поджелудочной железы присутствует фермент эластаза. Эластаза — эндопептидаза, которая также имеет широкую субстратную специфичность, расщепляя пептидные связи, образуемые остатками аминокислот малого размера — глицина, аланина, серина.

Таким образом, в результате последовательного действия на белки протеолитических ферментов в кишечнике образуются свободные аминокислоты, которые всасываются при помощи 5 специфических транспортных систем каждая из которых обеспечивает поступление в стенку кишечника группы близких по структуре аминокислот.

1 это система для всасывания нейтральных аминокислот с небольшими радикалами (сер, цистиин, ала.)

2-я это система для всасывания нейтральных аминокислот с объемистыми радикалами (лейцин, фен.)

3-я система для всасывания основных аминокислот (лиз, арг, гис.)

4-я система для всасывания кислых аминокислот (глутамат, аспартат)

5-я система специальная система для всасывания пролина.

Аминокислоты одной группы конкурируют за участие в связывании своей системы и поэтому избыток одной аминокислоты тормозит всасывание аминокислот из этой же группы. Из кишечника аминокислоты поступают в кровь и разносясь по телу интенсивно поглощаются клетками. Содержание ам.к. в крови величина постоянная - 35-65 мг/100мл. Аминокислоты очень быстро покидают кровяное русло. Например при введении 5-10 гр. смеси аминокислот уже через 5 минут более 85% покидает кровяное русло.

Высокая скорость поглощения тканями обеспечивается функционирование систем активного транспорта аминокислот в мембранах ( пример системы - g-глутамильный цикл, работает с участием глутатиона в нее входит 8 ферментов и на перенос одной аминокислоты затрачивается 4 молекулы АТФ).

Это не единственный механизм переноса аминокислот и поступление их в клетки. Было доказано, что пролин не переносится этой системой и существует специальная система.

**Углеводы.** С пищей в основном поступают крахмал, гликоген, целлюлоза, сахароза, лактоза, мальтоза, глюкоза и фруктоза, рибоза.

Переваривание углеводов начинается в ротовой полости. Со слюной сюда поступает кальций-содержащий фермент  $\alpha$ -амилаза. Оптимум ее pH 7,1-7,2, активируется ионами  $Cl^-$ . Являясь эндоамилазой, она беспорядочно расщепляет внутренние  $\alpha$ 1,4-гликозидные связи и не влияет на другие типы связей.

В ротовой полости крахмал и гликоген способны расщепляться  $\alpha$ -амилазой до декстринов и мальтозы. Дисахариды ничем не гидролизуются.

В желудке из-за низкой pH амилаза инактивируется, хотя некоторое время расщепление углеводов продолжается внутри пищевого комка.

Затем они поступают в кишечник. В полости тонкого кишечника работают совместно панкреатическая  $\alpha$ -амилаза, разрывающая внутренние  $\alpha$ 1,4-связи, изомальтаза, разрывающая  $\alpha$ 1,6-связи изомальтозы, олиго- $\alpha$ 1,6-глюкозидаза, действующая на точки ветвления крахмала и гликогена.

Кроме полостного, имеется еще и пристеночное пищеварение, которое осуществляют:

- сахарозо-изомальтазный комплекс (рабочее название **сахараза**) – в тонкой кишке гидролизует  $\alpha$ 1,2-,  $\alpha$ 1,4-,  $\alpha$ 1,6-гликозидные связи, расщепляет сахарозу, мальтозу, мальтотриозу, изомальтозу,
- гликоамилазный комплекс – находится в нижних отделах тонкого кишечника и расщепляет  $\alpha$ 1,4-гликозидные связи в олигосахаридах,
- $\beta$ -гликозидазный комплекс (рабочее название **лактаза**) – гидролизует  $\beta$ 1,4-гликозидные связи между галактозой и глюкозой (лактозу). У детей активность лактазы очень высока уже до рождения и сохраняется на высоком уровне до 5-7 лет, после чего снижается.

Целлюлоза ферментами человека не переваривается. Но в толстом кишечнике под действием **микрофлоры** до 75% ее количества гидролизуются с образованием целлобиозы и глюкозы. Глюкоза частично используется самой микрофлорой и окисляется до органических

кислот (масляной, молочной), которые стимулируют перистальтику кишечника. Частично глюкоза может всасываться в кровь.

Основная роль целлюлозы для человека:

- стимулирование перистальтики кишечника,
- формирование каловых масс,
- стимуляция желчеотделения,
- абсорбция холестерина и других веществ, что препятствует их всасыванию.

### **Переваривание липидов**

Переваривание жиров протекает в кишечнике. Первые два этапа переваривания липидов, эмульгирование и гидролиз, происходят практически одновременно. Вместе с этим, продукты гидролиза не удаляются, а оставаясь в составе липидных капелек, облегчают дальнейшее эмульгирование и работу ферментов.

У взрослых в ротовой полости переваривание липидов не идет, хотя длительное пережевывание пищи способствует частичному эмульгированию жиров. Собственная липаза желудка у взрослого не играет существенной роли в переваривании липидов из-за ее небольшого количества и того, что ее оптимум pH 4,5-5,5. Также влияет отсутствие эмульгированных жиров в обычной пище (кроме молока). Тем не менее, у взрослых теплая среда и перистальтика желудка вызывает **некоторое эмульгирование** жиров. При этом даже низко активная липаза расщепляет незначительные количества жира, что важно для дальнейшего переваривания жиров в кишечнике, т.к. наличие хотя бы минимального количества свободных жирных кислот облегчает эмульгирование жиров в двенадцатиперстной кишке и стимулирует секрецию панкреатической липазы.

В кишечнике под влиянием перистальтики ЖКТ и составных компонентов желчи пищевой жир эмульгируется. Образующиеся лизофосфолипиды также являются хорошим поверхностно-активным веществом, поэтому они способствуют эмульгированию пищевых жиров и образованию мицелл. Размер капель такой жировой эмульсии не превышает 0,5 мкм.

Гидролиз эфиров холестерина осуществляет фермент холестерол-эстераза панкреатического сока.

Переваривание триацилглицеридов в кишечнике осуществляется под воздействием панкреатической липазы с оптимумом рН 8,0-9,0. В кишечник она поступает в виде **пролипазы**, для проявления ее активности требуется колипаза, которая помогает липазе расположиться на поверхности липидной капли.

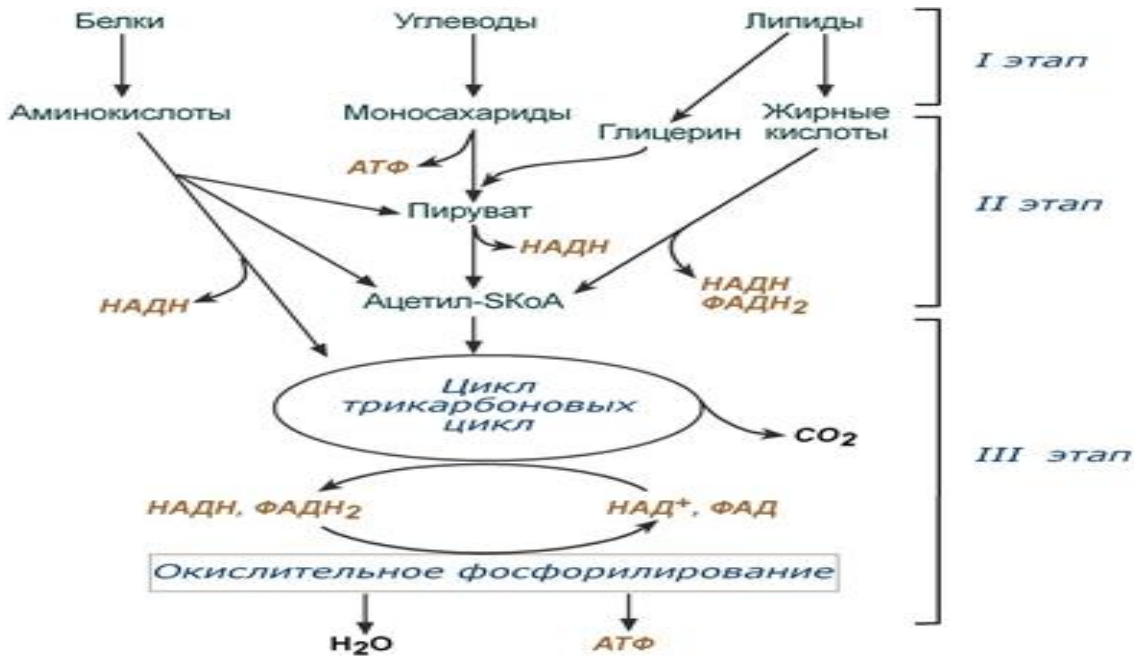
**Колипаза**, в свою очередь, активируется трипсином и затем образует с липазой комплекс в соотношении 1:1. Панкреатическая липаза отщепляет жирные кислоты, связанные с первым и третьим атомами углерода в глицероле. В результате ее работы остается 2-моноацилглицерол. 2-моноацилглицеролы всасываются или превращаются моноглицерол-изомеразой в 1-моноацилглицерол. Последний гидролизуется до глицерола и жирной кислоты. Примерно 3/4 триацилглицеролов после гидролиза остаются в форме 2-моноацилглицерол и только 1/4 часть триацилглицеролов гидролизуется полностью.

Все продукты расщепления белков, жиров и углеводов всасываются, в основном, в тонком кишечнике в кровь и с током крови попадают в печень. Здесь начинается второй этап катаболизма, который тоже относится к специфическим путям катаболизма. На данном этапе каждый из образовавшихся мономеров своим специфическим путем превращается в пировиноградную кислоту или ацетил КоА. Локализация второго этапа – **цитозоль и митохондрии**. На данном этапе образуется энергия, часть которой рассеивается в виде тепла и примерно 13% энергии вещества усваивается, т.е. запасается в виде макроэргических связей АТФ.

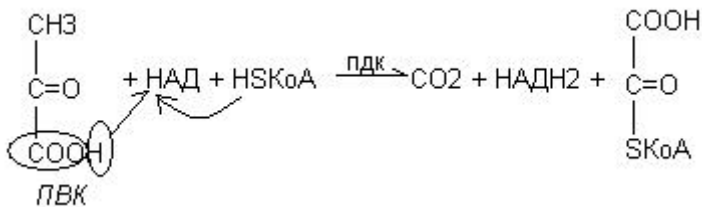
Затем начинается общий путь катаболизма.

**Общий путь катаболизма** — совокупность биохимических процессов, которая включает в себя: 1. окисление пирувата до ацетил-КоА; 2. окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот; 3. выделение и аккумуляирование энергии при дегидрировании метаболитов общего пути катаболизма в митохондриальных цепях переноса электронов.

Именно в общем пути катаболизма образуется основная масса субстратов для реакций дегидрирования. Совместно с дыхательной цепью и окислительным фосфорилированием общий путь катаболизма является основным источником энергии в форме АТФ



**Третий этап** катаболизма начинается в митохондриях с окислительного декарбоксилирования пирувической кислоты. В данном процессе участвуют ферменты пируватдегидрогеназного комплекса. Пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК) молекулярной массой  $6 \cdot 10^6$  дальтон, включает в себя три вида ферментов (E<sub>1</sub>-E<sub>3</sub>) и пять видов коферментов. 2 кофермента НАД и HS-CoA находятся в свободном состоянии и входят в состав комплекса только в момент реакции. Общий вид реакции окислительного декарбоксилирования пирувата:



Ферменты пируватдегидрогеназного комплекса:

E<sub>1</sub> – пируватдегидрогеназа (пируватдекарбоксилаза)

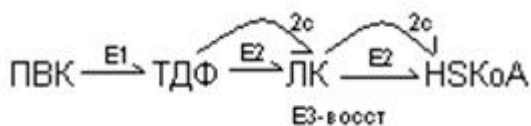
$E_2$  – дигидролипоилацетилтрансфераза (трансацетилаза)

$E_3$  – дигидролипоилдегидрогеназа

*Коферменты пируватдегидрогеназного комплекса:*

1. Тиаминдифосфат (ТДФ, ТПФ), содержащий витамин  $B_1$ , кофакторпируватдегидрогеназы.
2. Липоевая кислота, кофактортрансацетилазы.
3. Флавинадениндинуклетид (ФАД), содержащий витамин  $B_2$ , кофактордегидрогеназы дигидролипоевой кислоты.
4. Кофермент НАД, содержащий витамин РР.
5. Кофермент HS-КоА, содержащий аденин, рибозу, два остатка фосфорной кислоты, пантотеновую кислоту (витамин  $B_3$ ).

Окислительное декарбоксилирование ПВК протекает в несколько стадий, в процессе которых двухуглеродный фрагмент, образующийся из ПВК, переносится на липоевую кислоту, а затем на HS-КоА.



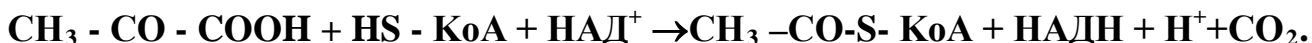
Первая реакция катализируется  $E_1$ , субстратами являются ПВК и дегидролипоевая кислота, являющаяся простетической группой  $E_2$ . От ПВК отщепляется карбоксильная группа и образуется  $CO_2$ , а ацетильный остаток соединяется с атомом серы липоевой кислоты в составе ацетилтрансферазы. Получается ацетиллипоат- $E_2$ .

Во второй реакции ацетилтрансфераза ( $E_2$ ) катализирует перенос ацетильного остатка, соединенного с его собственной простетической группой, на коэнзим А. Продукты этой реакции - дигидролипоевая кислота в составе  $E_2$  и ацетил-КоА.

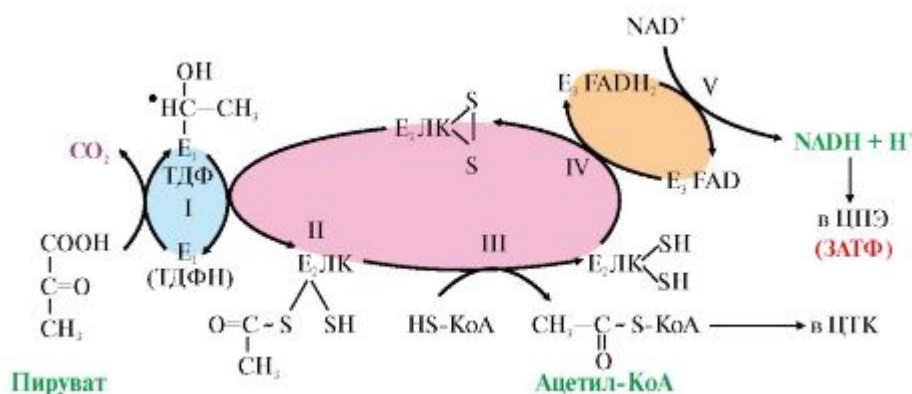
В третьей реакции происходит дегидрирование дигидролипоевой кислоты в составе ацетилтрансферазы при воздействии фермента  $E_3$  (дегидрогеназа дигидролипоевой кислоты),

содержащего ФАД. ФАД передает водород на НАД. Образуются НАДН, H<sup>+</sup> и дегидролипоевая кислота в составе E2. Последний фермент снова вступает в окислительное декарбоксилирование ПВК.

Суммарное уравнение процесса:



Ацетил-КоА (продукт второй реакции) затем окисляется в цикле Кребса. Водород с НАДН (продукт третьей реакции) поступает в дыхательную цепь, где образуется АТФ. Энергетический выход окислительного декарбоксилирования пирувата – 3 АТФ.



### Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты.

Биологическая роль окислительного декарбоксилирования пирувата заключается в том, что оно является важным этапом катаболизма, позволяющим включаться в цикл Кребса тем веществам, при распаде которых образуется пировиноградная кислота. Образовавшаяся молекула НАДН<sub>2</sub> окисляется в длинной дыхательной цепи с образованием 3-х молекул АТФ. Окислительное декарбоксилирование пирувата протекает внутри митохондрий.

Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса осуществляется путём фосфолирирования, дефосфолирирования пируватдегидрогеназы

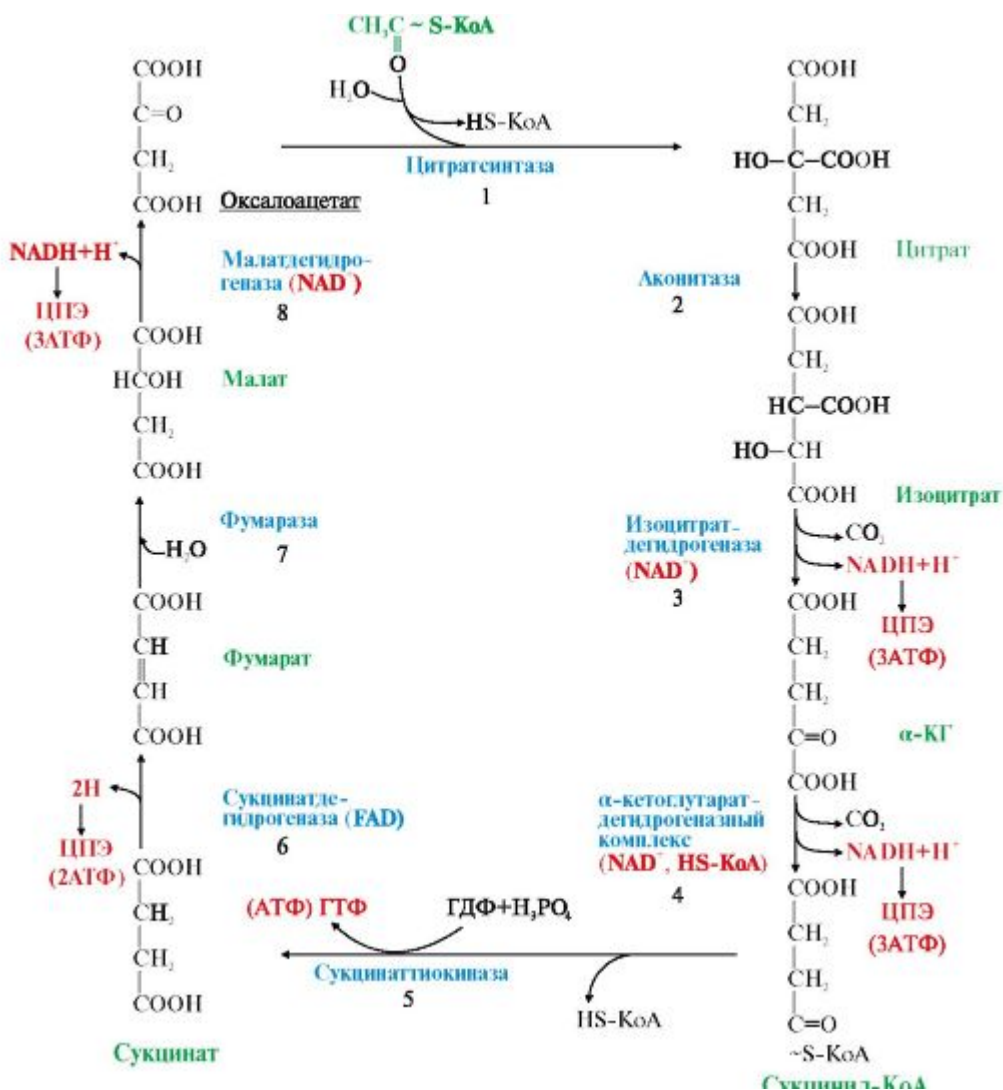


Активаторами пируватдегидрогеназного комплекса служат АДФ и НАД окисленный. Ингибиторами этого комплекса являются АТФ и НАДН<sub>2</sub>. Регуляция осуществляется также гормонами: инсулин увеличивает активность комплекса, глюкагон - снижает.

Образовавшийся из пирувата ацетил-КоА вступает в цикл Кребса. Цикл Кребса также называют цитратным циклом или циклом трикарбоновых кислот

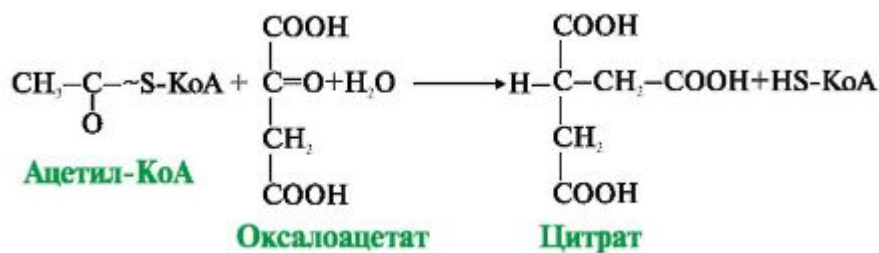
Он является основным источником доноров водорода для цепи переноса электронов. Этот метаболический путь состоит из реакций, в результате которых ацетильный остаток ацетил-КоА окисляется до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. В ацетил-КоА связь между атомами углерода устойчива к окислению; включаясь в цитратный цикл, ацетильный остаток перестраивается и в конечном итоге, углерод ацетильной группы окисляется до двух молекул CO<sub>2</sub>, а атомы водорода, освобождающиеся в реакциях дегидрирования, доставляются в цепь переноса электронов при участии НАД- и ФАД-зависимых дегидрогеназ.

• **Первая реакция** цикла представляет собой конденсацию оксалоацетата с ацетил-КоА, катализируемую цитратсинтазой. В этой реакции выделяется большое количество энергии ( $\Delta G = -8$  ккал/моль), что сдвигает равновесие в сторону образования цитрата и определяет дальнейшее направление реакций цитратного цикла. На образование цитрата в каждом обороте цикла затрачивается одна молекула оксалоацетата; по завершении цикла происходит регенерация оксалоацетата. Таким образом, одна молекула оксалоацетата может многократно использоваться для окисления ацетильных остатков, выполняя функцию своеобразного катализатора цикла.



## Цитратный цикл.

Цифры 1-8 обозначают реакции одного оборота цикла. На каждую молекулу НАДН (реакции 3, 4, 8) в цепи переноса электронов синтезируется 3 молекулы АТФ; на каждую молекулу ФАДН<sub>2</sub> (реакция 6) - 2 молекулы АТФ. Таким образом, каждый оборот цикла сопровождается синтезом 11 молекул АТФ путем окислительного фосфорилирования; 1 молекула АТФ образуется за счет субстратного фосфорилирования (реакция 5)



Образование цитрата

при участии цитратсинтазы

- В одном обороте цикла, включающем 8 реакций, происходят 2 реакции декарбоксилирования с образованием 2 молекул  $\text{CO}_2$ . В 4 реакциях цитратного цикла происходит дегидрирование с образованием восстановленных коферментов: 3 молекулы НАДН и 1 молекулы ФАДН<sub>2</sub> в составе сукцинатдегидрогеназы.

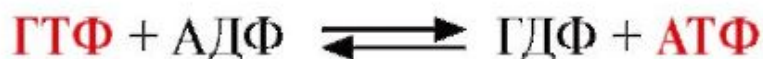
- Ацетильный остаток ацетил-КоА (C<sub>2</sub>) полностью окисляется в цитратном цикле, в результате чего в цепи переноса электронов синтезируется 11 молекул АТФ путем окислительного фосфорилирования.

- Одна молекула АТФ в цитратном цикле синтезируется путем субстратного фосфорилирования.



### Субстратное фосфорилирование ГДФ

В этой реакции донором энергии для синтеза ГТФ является молекула субстрата, поэтому такой способ синтеза ГТФ называется субстратным фосфорилированием. ГТФ и АТФ являются энергетическими эквивалентами. Энергия ГТФ может трансформироваться в энергию АТФ при участии нуклеозиддифосфаткиназы:



Следовательно, суммарный выход АТФ при окислении 1 молекулы ацетил-КоА составляет 12 молекул; из них 11 молекул образуется путем окислительного фосфорилирования и 1 путем субстратного.

## АНАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ОБЩЕГО ПУТИ КАТАБОЛИЗМА

1. Метаболиты общих путей катаболизма служат предшественниками в синтезе ряда веществ в организме: аминокислот, глюкозы, жирных кислот и других соединений.

2. Убыль метаболитов цитратного цикла восполняется с помощью анаплеротических («пополняющих») реакций, главной из которых является реакция карбоксилирования пирувата.



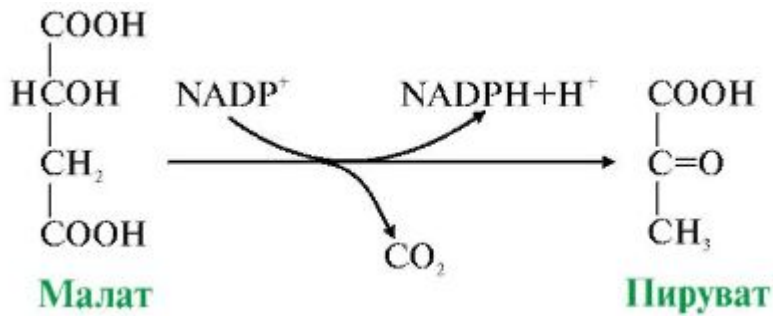
### Использование метаболитов

общих путей катаболизма в синтезе различных соединений:

1, 2, 3 - заменимых аминокислот; 4, 5, 6 - глюкозы; 7 - жирных кислот; 8 - гема

3. Метаболиты цитратного цикла не только используются как субстраты для синтеза АТФ и углеродного скелета ряда соединений, но и являются донорами водорода для образования восстановленных коферментов, участвующих в реакциях синтеза жирных кислот, стероидов и других веществ.

Например, малат, образовавшийся в цитратном цикле, может поступать из митохондрий в цитозоль клетки. В цитозоле находится НАДФ-зависимая дегидрогеназа (малик фермент), катализирующая реакцию окислительного декарбоксилирования малата.



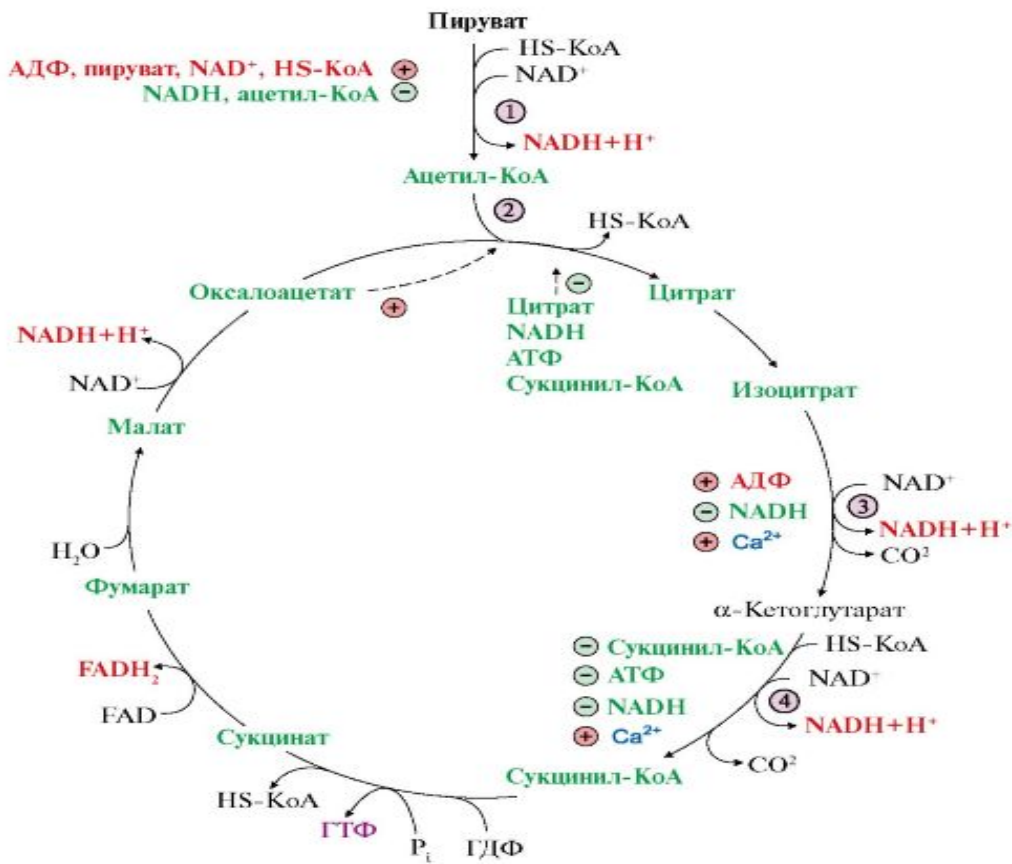
### Реакция, катализируемая малик ферментом

Эта реакция служит одним из важнейших, хотя не единственным источником НАДФН, который образуется также в окислительных реакциях пентозофосфатного пути окисления глюкозы.

## РЕГУЛЯЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

1. Синтез АТФ в клетке регулируется потребностью в энергии, что достигается согласованной регуляцией скоростей реакций цепи переноса электронов и общих путей катаболизма. Основными сигналами о состоянии энергетического обмена служат уровень АТФ и АДФ, НАД<sup>+</sup> и НАДН. Общий фонд этих метаболитов в клетке относительно постоянен. Таким образом, если увеличивается потребление АТФ и его концентрация снижается, концентрация АДФ возрастает. Подобно этому снижение концентрации НАДН сопровождается повышением концентрации НАД<sup>+</sup>, что приводит к увеличению скорости реакций, катализируемых НАД-зависимыми ферментами, и к увеличению скорости общего пути катаболизма в целом.

2. Увеличение концентрации АДФ при повышении физиологической активности ускоряет окисление НАДФН в цепи переноса электронов (дыхательный контроль) и приводит к увеличению скорости синтеза АТФ.



### Регуляция общего пути катаболизма.

Скорость общих путей катаболизма регулируется на уровне четырех регуляторных реакций, катализируемых: 1-пируватдегидрогеназным комплексом; 2-цитратсинтазой; 3-изоцитратдегидрогеназой; 4- $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназным комплексом

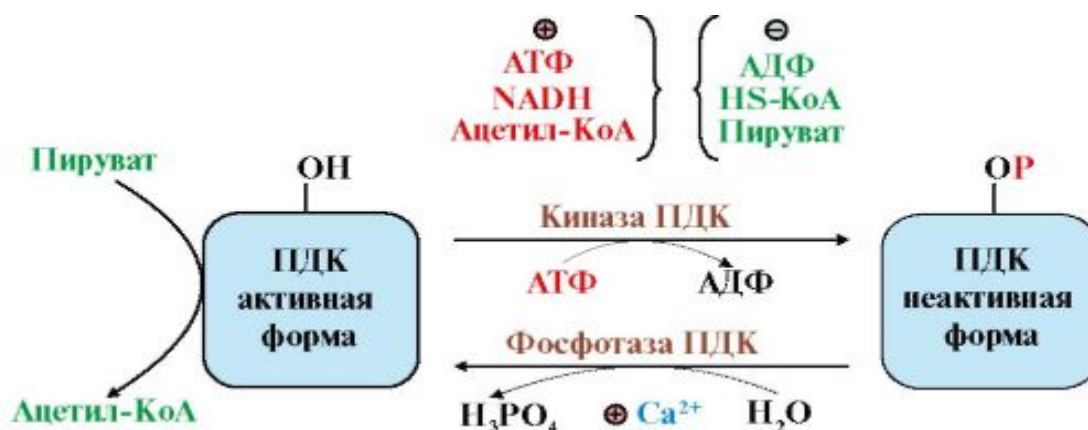
3. Кроме того, АДФ аллостерически активирует некоторые ферменты общих путей катаболизма (пируватдегидрогеназный комплекс, изоцитратдегидрогеназу). Такая согласованная регуляция цепи переноса электронов и общих путей катаболизма приводит к тому, что вместо использованных молекул АТФ синтезируется адекватное количество новых; чем больше использовано АТФ, тем больше его синтезируется.

4. Скорость общих путей катаболизма регулируется на уровне четырех регуляторных реакций, катализируемых:

- пируватдегидрогеназным комплексом;

- цитратсинтазой;
- изоцитратдегидрогеназой (самая медленная реакция цитратного цикла);
- $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназным комплексом.

### 5. Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса.



### Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса.

В составе пируватдегидрогеназного комплекса содержатся две регуляторные субъединицы - киназа и фосфатаза. В результате фосфорилирования под действием киназы пируватдегидрогеназный комплекс переходит в неактивную форму, при дефосфорилировании фосфатазой - активируется. Киназа и фосфатаза, в свою очередь, регулируются аллостерически. Киназа пируватдегидрогеназного комплекса аллостерически активируется НАДН, ацетил-КоА и АТФ и ингибируется пируватом, АДФ, HS-КоА, Ca<sup>2+</sup>. Фосфатаза активируется Ca<sup>2+</sup>

Высокая концентрация пирувата влияет на активность пируватдегидрогеназного комплекса двумя способами:

- поддерживает пируватдегидрогеназный комплекс в дефосфорилированной активной форме, так как пируват наиболее сильный ингибитор киназы пируватдегидрогеназного комплекса;

- пируват аллостерически активирует дефосфорилированную активную форму пируватдегидрогеназного комплекса, действуя согласованно с другими активаторами -

субстратами реакций - НАД<sup>+</sup> и HS-КоА. В результате создаются условия для образования ацетил-КоА из глюкозы. В печени ацетил-КоА используется для синтеза жирных кислот.

- В адипоцитах под влиянием инсулина увеличивается концентрация Ca<sup>2+</sup> в митохондриях, что активирует фосфатазу пируватдегидрогеназного комплекса и переводит его в активное дефосфорилированное состояние. В результате создаются условия для превращений: пируват - ацетил-КоА - жирные кислоты - жиры (основная форма запаса энергии в организме).

- Регуляция ионами Ca<sup>2+</sup> особенно важна в мышцах. Потенциал действия увеличивает концентрацию Ca<sup>2+</sup> в митохондриях, что одновременно ингибирует киназу и активирует фосфатазу; это быстро переводит ПДК в активную дефосфорилированную форму. Одновременно Ca<sup>2+</sup> активирует регуляторные ферменты цитратного цикла и ацетил-КоА быстро окисляется, обеспечивая синтез АТФ для мышц.

- Цитратсинтаза не является аллостерическим ферментом. Активность фермента регулируется, главным образом, концентрациями оксалоацетата - субстрата фермента и цитрата - продукта реакции. Когда отношение НАДН-НАД<sup>+</sup> снижается, ускоряется превращение малата в оксалоацетат и увеличивается скорость образования цитрата; при повышении концентрации цитрата скорость его синтеза соответственно снижается.

- Изоцитратдегидрогеназа - самый медленный фермент цитратного цикла. Фермент аллостерически активируется АДФ и Ca<sup>2+</sup>. Кроме того, активность изоцитратдегидрогеназы зависит от величины отношения НАДН-НАД<sup>+</sup>, как у всех НАД-зависимых дегидрогеназ.

- α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс по структуре и функциям сходен с ПДК. В его состав входят 3 ферментных комплекса: α-кетоглутаратдекарбоксилаза, дигидролипоилтрансукцинилаза и дигидролипоилдегидрогеназа. Набор коферментов аналогичен таковому в ПДК. Однако в отличие от ПДК в этом комплексе отсутствуют регуляторные протомеры. Активность фермента зависит от концентраций АТФ и АДФ, НАД<sup>+</sup> и НАДН, ингибируется сукцинил-КоА и активируется Ca<sup>2+</sup>.

### **Гипоэнергетические состояния**



1. Состояния, при которых синтез АТФ снижен, объединяют термином «гипоэнергетические». Причинами гипоэнергетических состояний могут быть: голодание, гиповитаминозы В<sub>1</sub>, РР, В<sub>2</sub> гипоксия. Гипоксия может возникать:

- при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе;
- при заболеваниях легких и нарушении легочной вентиляции;
- при нарушениях кровообращения, вызванных заболеваниями сердца, спазмом и тромбозом сосудов, кровопотерей.
- наследственные или приобретенные нарушения структуры гемоглобина (гемоглобинопатии);
- нарушения процессов использования кислорода в клетках (тканевая гипоксия).

**Причинами тканевой гипоксии могут быть:**

- действие ингибиторов и разобщителей в цепи переноса электронов;
- железодефицитные анемии;
- снижение уровня гемоглобина и других железосодержащих белков (цитохромов, FeS-белков), в результате чего нарушается перенос электронов и синтез АТФ;
- наследственные дефекты ферментов цепи переноса электронов и цитратного цикла.

## Глава 5

### ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ

Углеводы наряду с белками и липидами являются важнейшими химическими соединениями живых организмов. В организме человека и животных углеводы выполняют следующие основные функции:

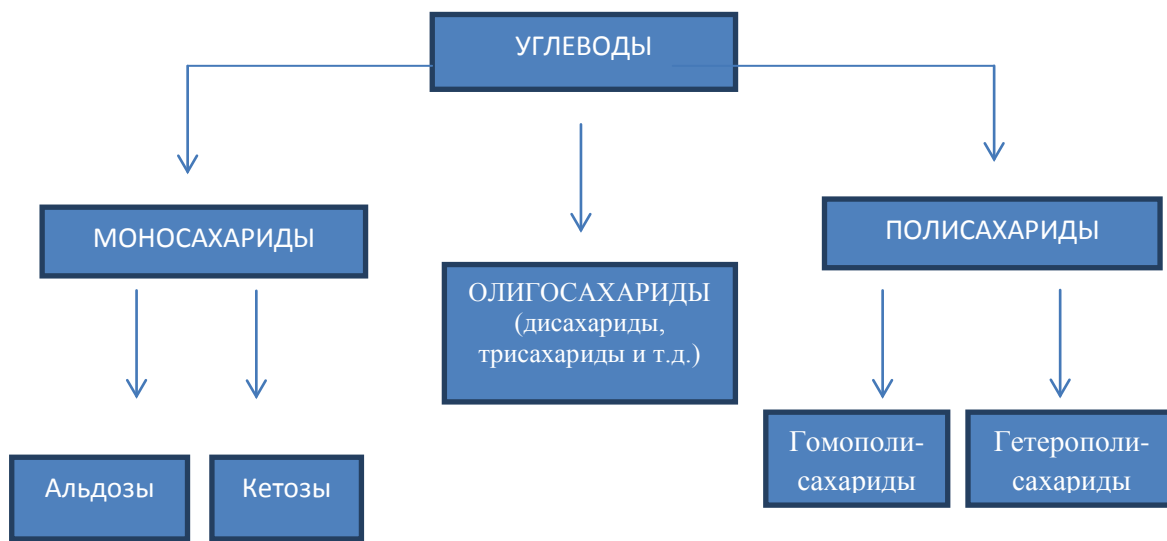
- углеводы служат источником энергии: за счёт их окисления удовлетворяется примерно половина всей потребности человека в энергии. В энергетическом обмене главная роль принадлежит глюкозе и гликогену;
- углеводы входят в состав структурно-функциональных компонентов клеток. К ним относятся пентозы нуклеотидов и нуклеиновых кислот, углеводы гликолипидов, гетерополисахариды межклеточного вещества;
- из углеводов в организме синтезируются соединения других классов, в частности липиды и некоторые аминокислоты;
- углеводы выполняют защитную функцию: углеводные компоненты иммуноглобулинов участвуют в поддержании иммунитета.

В организме человека и животных углеводы присутствуют в меньшем количестве (не более 2% от сухой массы тела), чем белки и липиды. В растительных организмах за счёт целлюлозы на долю углеводов приходится до 80% сухой массы, поэтому в целом в биосфере углеводов больше, чем всех других органических соединений вместе взятых.

Впервые термин «углеводы» был предложен профессором Дерптского университета К.Г. Шмидтом в 1844 г. В то время предполагали, что все углеводы имеют общую формулу  $C_n(H_2O)_m$  т.е. углерод + вода. Отсюда и название «углеводы». Например, глюкоза и фруктоза имеют форму  $C_6(H_2O)_6$ , тростниковый сахар (сахароза) -  $C_{12}(H_2O)_{11}$ , крахмал –  $[C_6(H_2O)_5]_n$  и т.д.

### **Классификация углеводов**

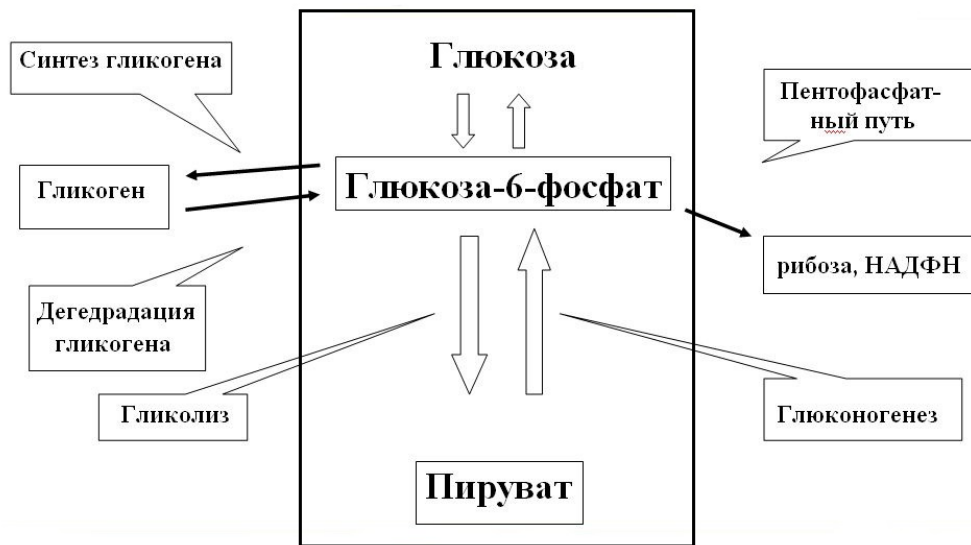
Согласно принятой в настоящее время классификации, углеводы подразделяются на три основные группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды (рис. 1).



К перевариваемым углеводам для организма человека из полисахаридов относятся крахмал, гликоген.

Наиболее распространённый углевод животных – глюкоза. Она играет роль связующего звена между энергетическими и пластическими функциями углеводов, поскольку из глюкозы могут образоваться все другие моносахариды, и наоборот – разные моносахариды могут превращаться в глюкозу.

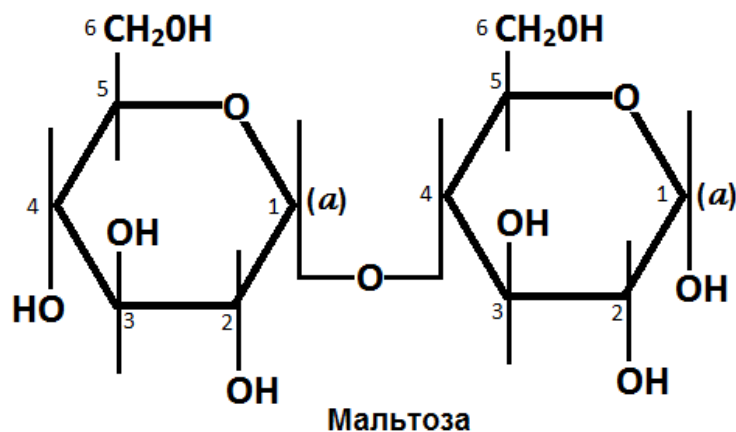
**Превращение глюкозы в клетке(рис. Нужно переделать)**



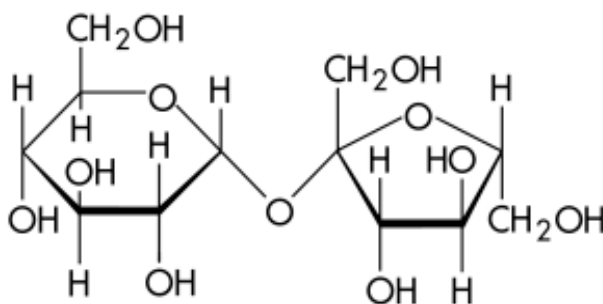
Источником углеводов организма служат углеводы пищи, главным образом крахмал, а также сахароза и лактоза. Кроме того, глюкоза может образоваться в организме из аминокислот, а также из глицерина, входящего в состав жиров (триацилглицеринов).

Среди дисахаридов особое значение имеют мальтоза, лактоза и сахароза.

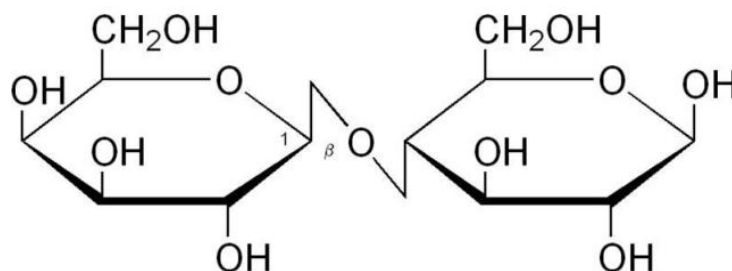
**Мальтоза** является  $\alpha$ -глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -глюкопиранозой, образующейся при действии амилаз на крахмал или гликогена, содержит 2 остатка  $\alpha$ -D-глюкозы:



Одним из наиболее распространённых дисахаридов является **сахароза**—обычный пищевой сахар. Молекула сахарозы состоит из одного остатка D-глюкозы и одного остатка D-фруктозы:



Дисахарид **лактоза** содержится только в молоке и состоит из D-галактозы и D-глюкозы:



**Гликоген**—главный резервный полисахарид высших животных и человека, построенный из остатков  $\alpha$ -D-глюкозы. Эмпирическая формула гликогена  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Он содержится практически во всех органах и тканях животных и человека. Наибольшее количество его обнаруживается в печени и в мышцах. Остатки глюкозы в молекуле гликогена соединены  $\alpha$ -1,4-связями. В точках ветвления имеются  $\alpha$ -1,6-связи. По строению он напоминает амилопектин.

## ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ

Углеводы пищи в желудочно-кишечном тракте распадаются на мономеры под действием ферментов гликозидаз, катализирующих гидролиз гликозидных связей.

Расщепление крахмала (и гликогена) начинается в ротовой полости под действием амилазы слюны.

Желудочный сок сам по себе не содержит ферментов, расщепляющих сложные углеводы. В желудке действие амилазы слюны прекращается, так как желудочное содержимое имеет резко кислую реакцию (рН 1,5-2). Однако в более глубоких слоях пищевого комка, куда не сразу проникает желудочный сок, действие амилазы некоторое время продолжается и происходит расщепление полисахаридов с образованием декстринов и мальтозы. Наиболее важная фаза распада крахмала (и гликогена) протекает в двенадцатиперстной кишке под действием  $\alpha$ -амилазы поджелудочного сока.

Здесь рН возрастает приблизительно до нейтральных значений, и при этих условиях  $\alpha$ -амилаза панкреатического сока обладает почти максимальной активностью. Этот фермент завершает превращение крахмала и гликогена в мальтозу, начатое амилазой слюны.  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи в кишечнике гидролизуются особыми ферментами - амило-1,6-глюкозидазой и олиго-1,6-глюкозидазой (терминальной декстриназой).

Таким образом, расщепление крахмала и гликогена до мальтозы происходит в кишечнике под действием трёх ферментов – панкреатической  $\alpha$ -амилазы, амило-1,6-глюкозидазы и олиго-1,6-глюкозидазы.

Олигосахариды и дисахариды гидролизуются специфическими гликозидазами тонкого кишечника. Эти ферменты синтезируются в клетках кишечника, но не секретируются, а образуют на поверхности клеток большие комплексы, различающиеся по субстратной специфичности: комплекс, расщепляющий олигосахариды (а также мальтозу), сахарозо-изомальтазный комплекс и лактазный комплекс. Продукты полного переваривания углеводов – моносахариды глюкоза, галактоза и фруктоза – через клетки кишечника поступают в кровь.

При всасывании из кишечника в кровь моносахариды проникают через клеточные мембраны путем облегченной диффузии, с участием специальных переносчиков (Рис. Северин 144 стр.). Кроме того, для переноса глюкозы и галактозы существует ещё и другой способ – активный транспорт по механизму симпорта за счёт градиента концентрации ионов натрия, который создаётся  $\text{Na}^+$ -К-АТФазой. Этот механизм обеспечивает перенос моносахаридов против градиента концентрации и поэтому может функционировать тогда, когда концентрация глюкозы или галактозы в кишечнике меньше их концентрации в крови.

Моносахариды покидают клетки слизистой кишечника через мембрану, обращённую к кровеносному капилляру, с помощью облегченной диффузии.

## **ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗЫ ИЗ КРОВИ В КЛЕТКИ**

Поступающая из просвета кишечника глюкоза с кровью воротной вены попадает в печень, где часть её задерживается, а часть через общий кровоток попадает в клетки других органов и тканей.

Потребление глюкозы клетками из кровотока происходит также путём облегчённой диффузии. Следовательно, скорость трансмембранного потока глюкозы зависит только от градиента её концентрации. Исключение составляют клетки мышц и жировой ткани, где облегчённая диффузия регулируется инсулином. В отсутствие инсулина плазматическая мембрана этих клеток непроницаема для глюкозы, так как она не содержит белки-переносчики (транспортёры) глюкозы. Транспортёры глюкозы 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, обращённом внутрь клетки. Затем глюкоза отделяется от транспортёра, переходя внутрь клетки.

Глюкозные транспортёры (ГЛЮТ) обнаружены во всех тканях. Существует несколько разновидностей ГЛЮТ, они пронумерованы в соответствии с порядком их обнаружения.

Описанные 5 типов ГЛЮТ имеют сходные первичную структуру и доменную организацию:

- ГЛЮТ-1 обеспечивает стабильный поток глюкозы в мозг;
- ГЛЮТ-2 обнаружен в клетках органов, выделяющих глюкозу в кровь. Именно при участии ГЛЮТ-2 глюкоза переходит в кровь из энтероцитов и печени. ГЛЮТ-2 участвует в транспорте глюкозы в  $\beta$ -клетки поджелудочной железы;
- ГЛЮТ-3 обладает большим, чем ГЛЮТ-1, сродством к глюкозе. Он также обеспечивает постоянный приток глюкозы к клеткам нервной и других тканей.
- ГЛЮТ-4 главный переносчик глюкозы, в клетки мышц и жировой ткани;
- ГЛЮТ-5 встречается, главным образом, в клетках тонкого кишечника. Его функции известны недостаточно.

## ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ МОНОСАХАРИДОВ

Моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза) всосавшиеся в кровь и поступившие в клетки в первую очередь подвергаются химическим превращениям – фосфорилированию, который происходит при взаимодействии с АТФ (Рис 1.5).

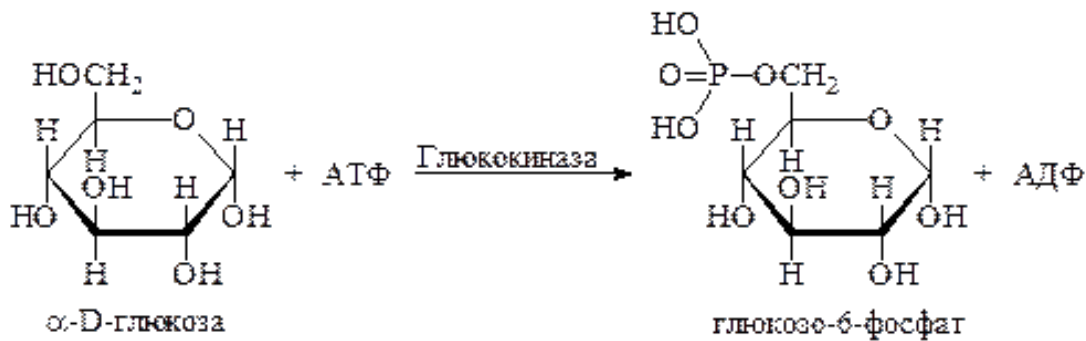


Рис. 1.5. Фосфорилирование глюкозы

Эту реакцию катализируют ферменты гексокиназа и глюкокиназа в печени, а в остальных органах только гексокиназа. Так как гексокиназа обладает высоким сродством к глюкозе ( $K_M < 0,1$  ммоль/л), то максимальная скорость реакции достигается при низкой концентрации глюкозы. Ингибирует гексокиназу глюкозо-6-фосфат. Глюкокиназа отличается от гексокиназы высоким значением  $K_M$  для глюкозы (около 10 ммоль/л), и она не ингибируется глюкозо-6-фосфатом (Рис 1.6).



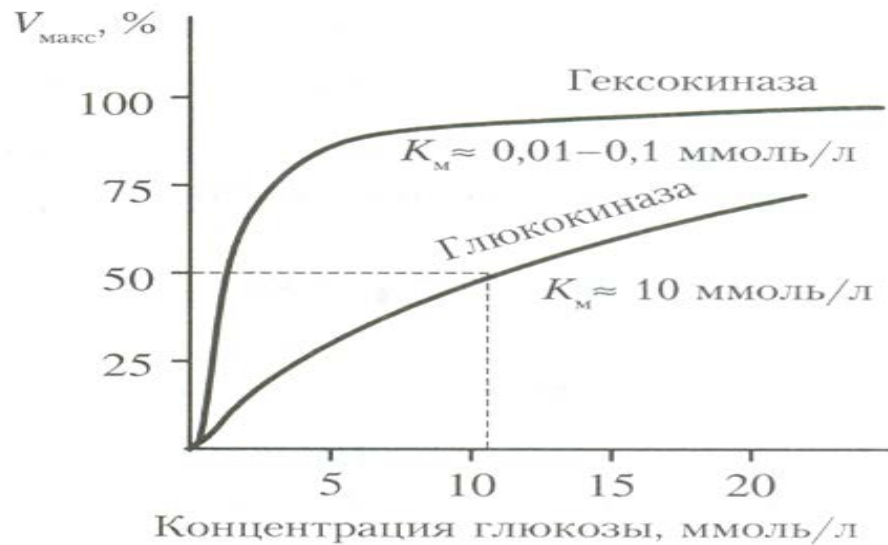
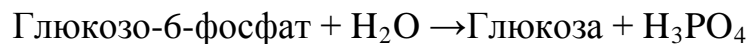


Рис. 1.6. Зависимость активности гексокиназы и глюкокиназы от концентрации глюкозы

Возможно и обратное превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу при действии глюкозо-6-фосфатазы:



Фермент глюкозо-6-фосфатаза имеется в печени, в почках, а также в клетках эпителия кишечника, в остальных органах его нет.

Галактоза и фруктоза, поступающие из кишечного тракта, при участии соответственно галактокиназы и фруктокиназы фосфорилируются по первому углеродному атому:



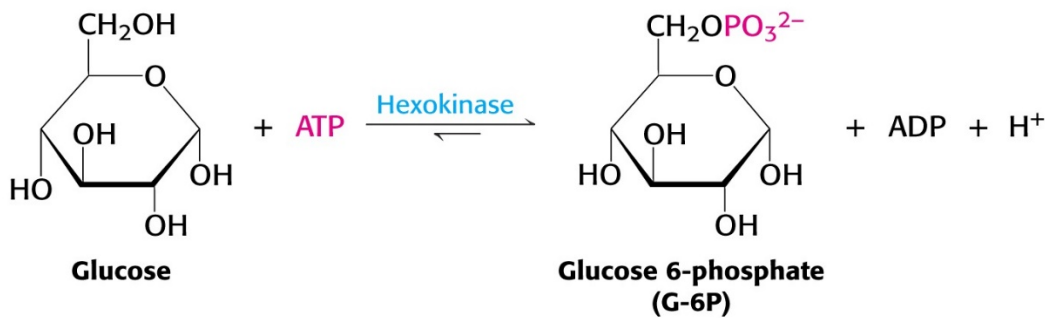
Фосфорилирование (т.е. «активация») служит первой стадией любых дальнейших превращений моносахаридов.

Существует два основных пути распада глюкозы: аэробный (в присутствии кислорода) и анаэробный (в отсутствии кислорода).

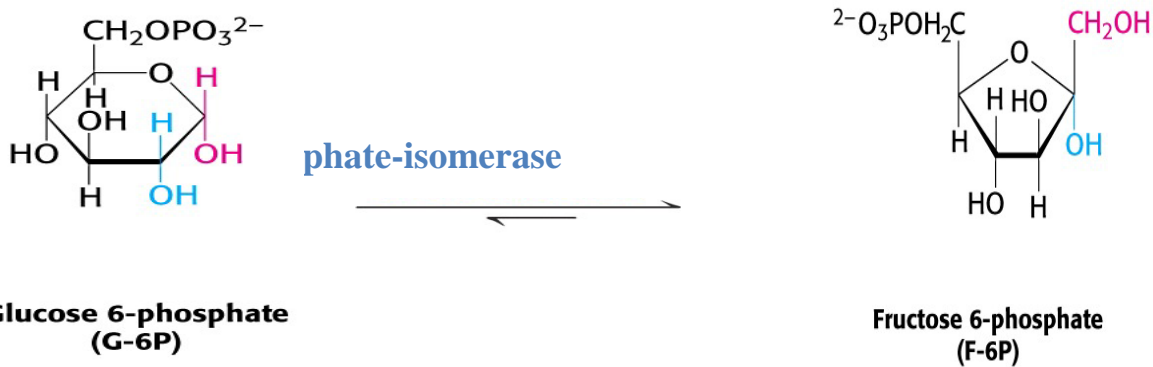
## ГЛИКОЛИЗ

Гликолиз (от греч. *glycys* – сладкий, *lysis* – растворение, распад) – это сложный ферментативный процесс последовательных превращений глюкозы, протекающий в тканях человека и животных. В процессе гликолиза образуется АТФ.

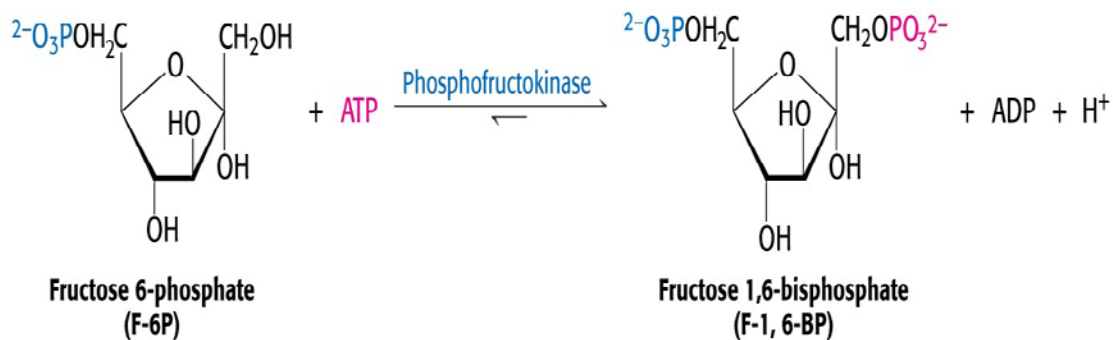
Первой ферментативной реакцией гликолиза является фосфорилирование, т.е. переноса остатка ортофосфата на глюкозу за счет АТФ. Эта реакция катализируется ферментом гексокиназой (в печени также глюкокиназой) (Рис 1.7 написать на русском):



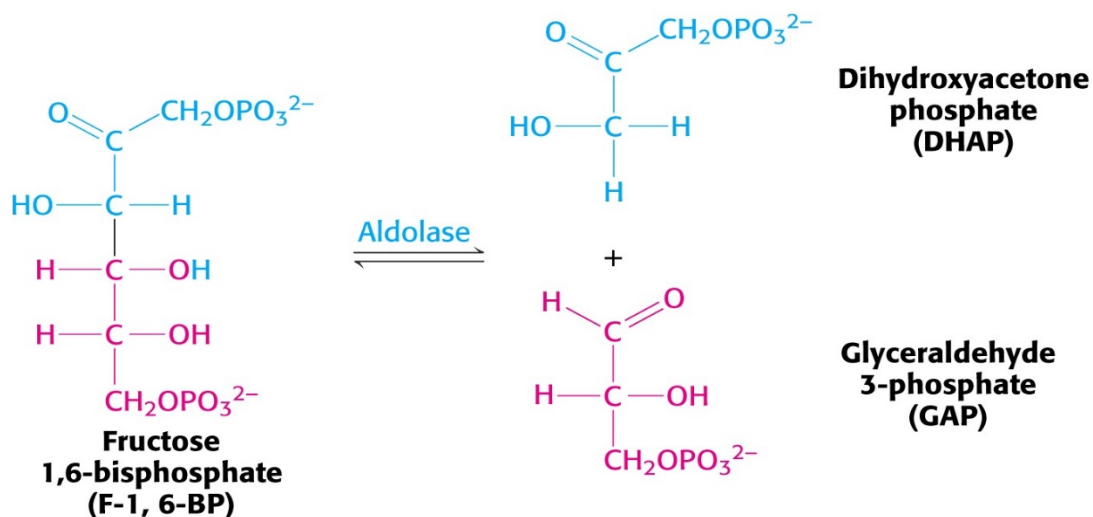
Второй реакцией гликолиза является превращение глюкозо-6-фосфата под действием фермента глюкозо-6-фосфатизомеразы во фруктозо-6-фосфат:



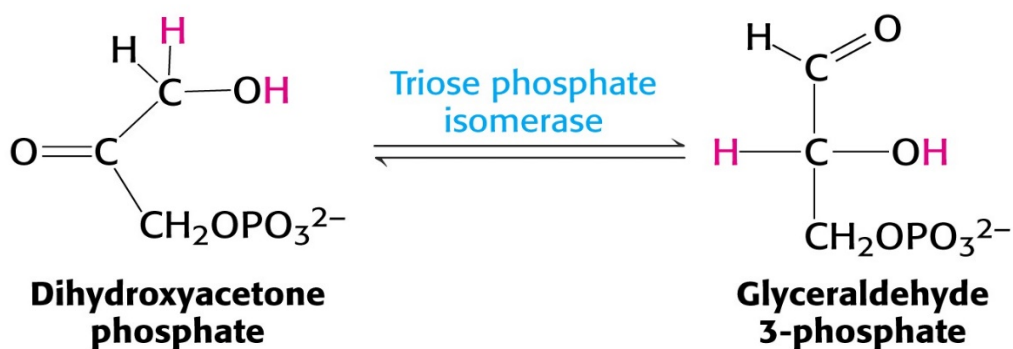
Третью реакцию катализирует фермент фосфофруктокиназа. Образовавшийся фруктозо-6-фосфат вновь фосфорилируется за счёт второй молекулы АТФ:



Четвертую реакцию гликолиза катализирует фермент альдолаза, под влиянием которого фруктозо-1,6-бисфосфат расщепляется на две фосфотриозы: дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид-3-фосфат

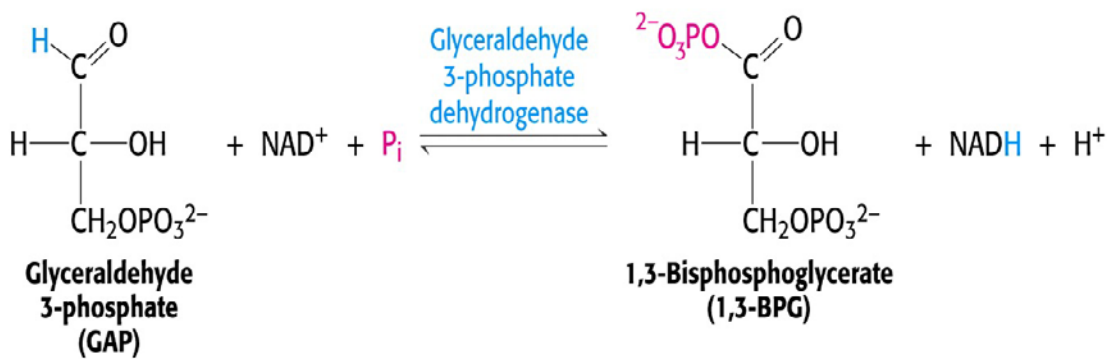


Пятая реакция – реакция изомеризации триозофосфатов. Катализируется эта реакция ферментом триозофосфатизомеразой:

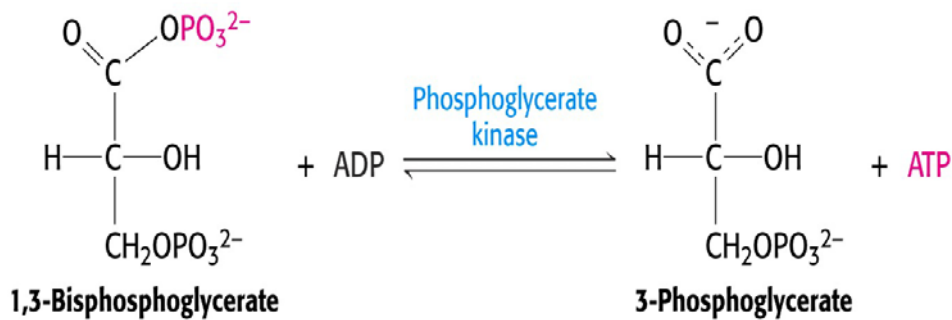


Образованием глицеральдегид-3-фосфата как бы завершается первая стадия гликолиза. Вторая стадия гликолиза – наиболее важная и сложная. Она включает окислительно-восстановительную реакцию (реакцию гликолитической оксидоредуктации), сопряжённую с субстратным фосфорилированием, в ходе которого образуется АТФ.

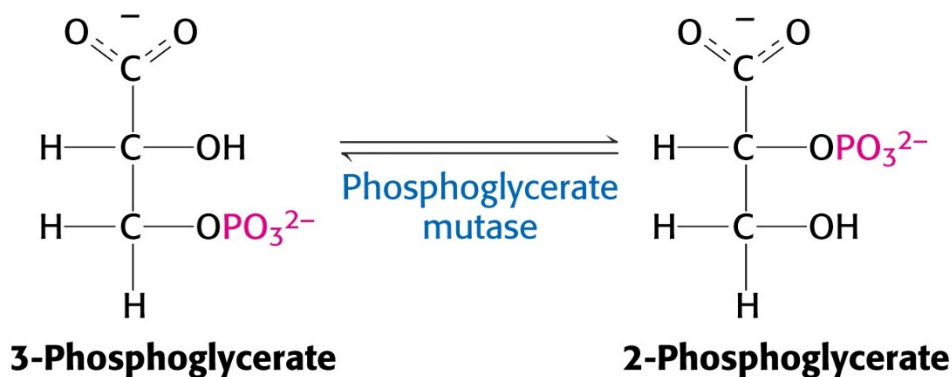
В результате шестой реакции глицеральдегид-3-фосфат в присутствии фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, кофермента НАД и неорганического фосфата подвергается своеобразному окислению с образованием 1,3-бисфосфоглицериновой кислоты и восстановленной формы НАД (НАДН<sub>2</sub>):



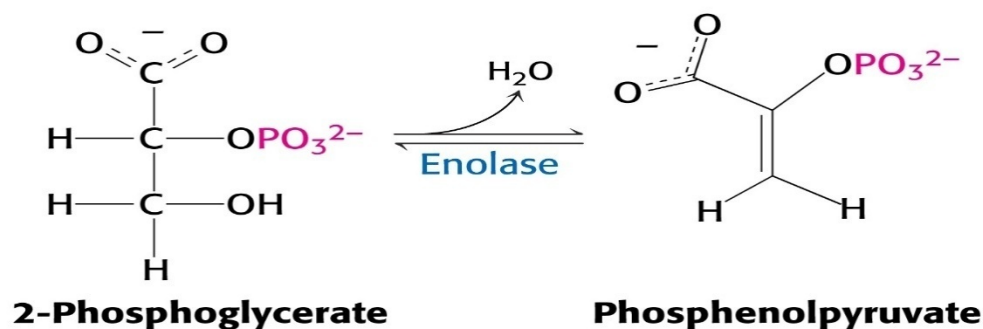
Седьмая реакция катализируется ферментом фосфоглицераткиназой, при которой происходит передача богатого энергией фосфатного остатка на АДФ с образованием АТФ и 3-фосфоглицерата:



Восьмая реакция сопровождается внутримолекулярным переносом фосфатной группы, и 3-фосфоглицерат превращается в 2-фосфоглицерат. Реакция легко обратима и протекает в присутствии ионов Mg<sup>+2</sup>.

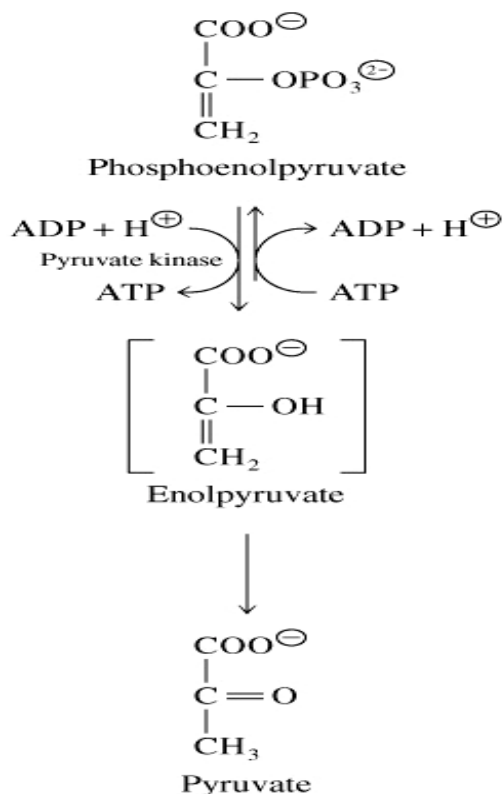


Девятая реакция протекает под воздействием фермента енолаза, при этом от 2-фосфоглицерата отщепляется молекула воды. Образуется фосфоенолпировиноградная кислота (фосфоенолпируват), а фосфатная связь становится высокоэнергетической:



Десятая реакция гликолиза характеризуется разрывом высокоэнергетической связи и переносом фосфатного остатка от фосфоенолпирувата на АДФ (субстратное

фосфорилирование). В результате превращается в пируват. Реакция катализируется ферментом пируваткиназой:



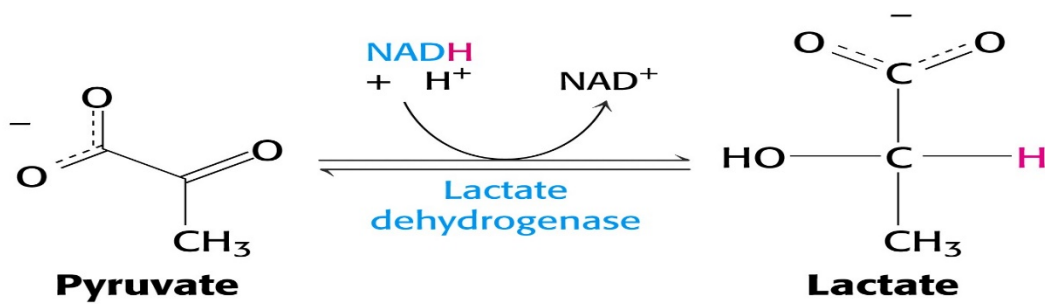
Биологическое значение гликолиза прежде всего заключается в образовании богатой энергией фосфорных соединений. На первых стадиях гликолиза затрачивается две молекулы АТФ (гексокиназная и фосфофруктокиназная реакции). На последующих образуется 4 молекулы АТФ (фосфоглицераткиназная и пируваткиназная реакции).

Таким образом, энергетическая эффективность гликолиза составляет две молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы.

Дальнейшие изменения пирувата зависят от доступности кислорода на клеточном уровне. Если содержание кислорода достаточное, то наступит аэробное расщепление глюкозы и из пирувата образуется ацетил-КоА, который включится в цикл Кребса.

### **ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИРУВАТА**

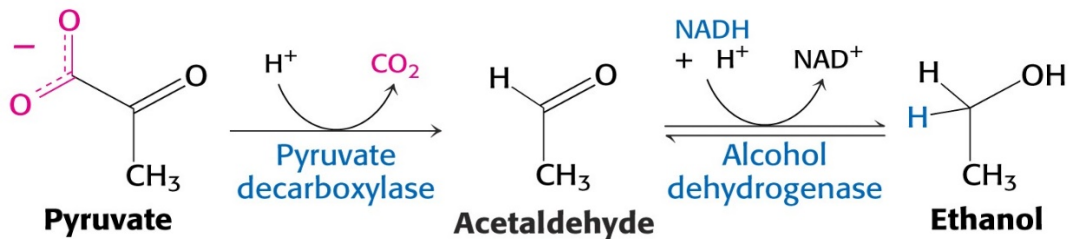
Если содержание кислорода недостаточное, то наступит анаэробное расщепление глюкозы: происходит восстановление пировиноградной кислоты и образуется молочная кислота. Реакция протекает при участии фермента лактатдегидрогеназы и кофермента НАДН, образовавшегося в 6-ой реакции:



Преобразование глюкозы в молочную кислоту называется **молочнокислым брожением**.

В дрожжах и некоторых микроорганизмах в анаэробных условиях из пирувата образуется этанол. Преобразование глюкозы в этиловый спирт называется **спиртовым брожением**.

Этот процесс состоит из двух реакций: декарбоксилирование пирувата в ацетальдегид с помощью пируватдекарбоксилазы и восстановление ацетальдегида в этанол с помощью алкогольдегидрогеназы.



### ЦИКЛ КОРИ

Печёночная лактатдегидрогеназа превращает лактат в пируват (субстрат для глюконеогенеза). Глюкоза, образованная в печени, транспортируется к периферическим тканям с кровью. Взаимосвязь между процессами гликолиза в мышечной ткани и глюконеогенезом в печени представлена на [рисунке 1.11](#).

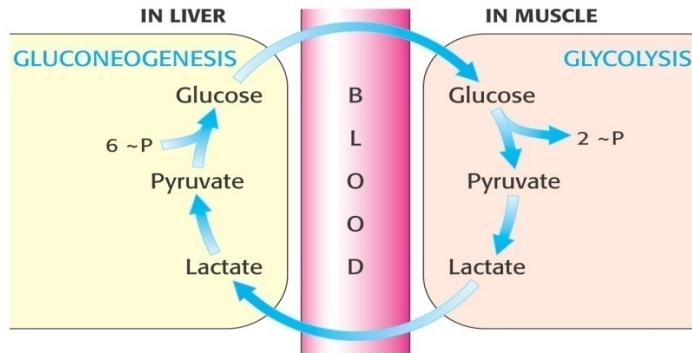


Рис. 1.11

### ОБМЕН ГЛИКОГЕНА

Значительная часть глюкозы, поступающей в клетки при пищеварении, превращается в них в запасной полисахарид – гликоген, использующий в интервалах между приёмами пищи. Гликоген по строению сходен с крахмалом (Рис. 1.12).

А

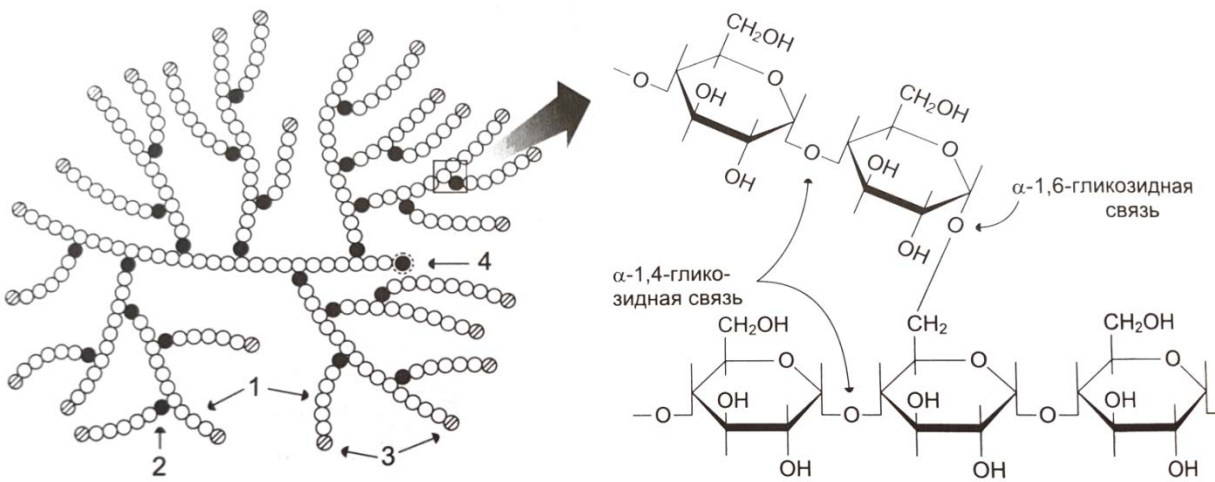


Рис. 1.12. Структура гликогена: А. Строение молекулы гликогена.

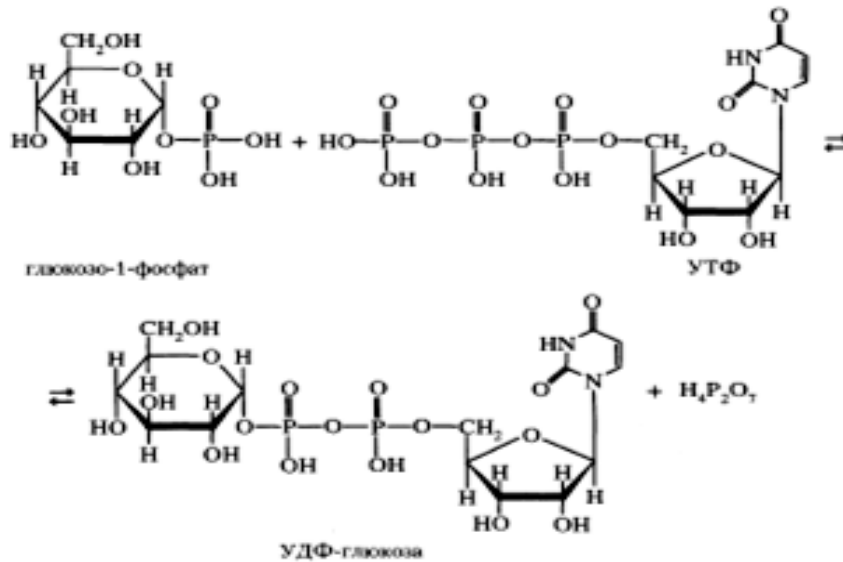
В. Строение отдельного фрагмента молекулы гликогена.

- 1 – остатки глюкозы, соединённые  $\alpha$ -1,4-гликозидной связью;
- 2 – остатки глюкозы, соединённые  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью;
- 3 – нередуцирующие концевые мономеры;
- 4 – редуцирующий концевой мономер;



**Гликоген** – разветвлённый гомополимер глюкозы, в котором остатки глюкозы соединены в линейных участках  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями, в точках же ветвления мономеры соединены  $\alpha$ -1,6-гликозидными связями. Эти связи образуются примерно с каждым десятым остатком глюкозы. Следовательно, точки ветвления в гликогене встречаются примерно через каждые 10 остатков глюкозы. Так возникает древовидная структура гликогена с молекулярной массой  $>10^7$  Д, что соответствует примерно 50 тыс. остатков глюкозы. Гликоген синтезируется в период пищеварения (в течении 1-2 часа после приёма пищи).

Непосредственным донором глюкозных остатков при биосинтезе гликогена служит уридиндифосфат глюкоза (УДФ-глюкоза) – продукт взаимодействия глюкозо-1-фосфата и УТФ:



УДФ-глюкоза – субстрат гликогенсинтазы. Для синтеза гликогена требуется затравка, выполняющая роль акцептора глюкозных остатков с УДФ-глюкозы. Такой затравкой может быть олигосахариды из трёх и более глюкозных остатков, связанных 1,4-гликозидной связью. Разветвлённая структура гликогена образуется при участии амило-1,4 $\rightarrow$ 1,6-глюкозилтрансферазы, называемой ферментом «ветвления». Как только гликогенсинтаза удлиняет линейный участок примерно до 11 глюкозных остатков, фермент ветвления переносит её концевой блок, содержащий 6-7 остатков, на внутренний остаток глюкозы этой или другой цепи.

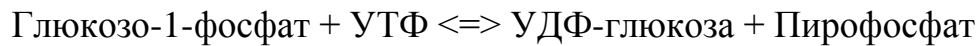
Таким образом, по мере синтеза гликогена многократно возрастает число ветвлений. Концы служат точками роста молекулы гликогена при её синтезе и началом при её распаде.

## ЭТАПЫ БИОСИНТЕЗА ГЛИКОГЕНА

1) Глюкоза фосфорилируется при участии фермента гексокиназы или глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата. Последнее под влиянием фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-1-фосфат:

Поставить формулу березов 322 бет

2) Глюкозо-1-фосфат взаимодействуя с УДФ образует УДФ-глюкозу:

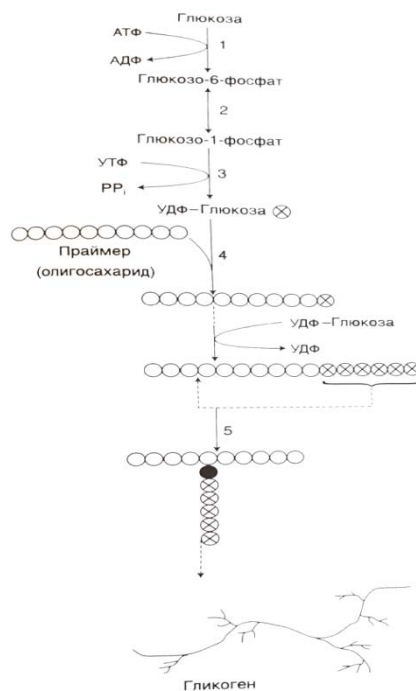


3) Глюкоза в составе УДФ-глюкозы доставляется в гликозидную цепь гликогена и присоединяется к остатку (затравке) гликогена образуя 1,4-гликозидные связи:

Поставить формулу березов 323 бет

4) Гликогенветвящий фермент или амило-(1→4)→(1→6)-трансглюкозидаза катализирует перенос концевой олигосахаридного фрагмента, состоящего из 6 или 7 остатков глюкозы, с нередуцирующего конца одной из боковых цепей, насчитывающей не менее 11 остатков, на 6-гидроксильную группу остатка глюкозы той же или другой цепи гликогена. В результате образуется новая боковая цепь.

Общая схема



синтеза гликогена приведена на рис. Xxx.

Рис. 1.14. Схема синтеза гликогена

Гликоген образуется практически во всех клетках организма, однако наибольшая концентрация обнаруживается в печени – от 2 до 6% и в мышцах – от 0,5 до 2%.

### **РАСПАД ГЛИКОГЕНА (ГЛИКОГЕНОЛИЗ)**

Распад гликогена или его мобилизация происходят в ответ на повышение потребности организма в глюкозе. Гликоген печени распадается в основном в интервалах между приёмами пищи, кроме того, этот процесс в печени и мышцах ускоряется во время физической работы.

Распад гликогена происходит путём последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата. Гликозидная связь расщепляется с использованием неорганического фосфата, поэтому процесс называется фосфоролизом, а фермент – гликогенфосфорилазой.

Так же, как и синтез, расщепление гликогена начинается с нередуцирующего конца полисахаридной цепи. При этом наличие разветвлённой 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. Последовательное отщепление глюкозных остатков прекращается, когда до точки ветвления остаётся 4 мономера. Такая особенность в действии гликогенфосфорилазы обусловлена размером и строением её активного центра.

Дальнейший распад гликогена требует участия других двух ферментов. Сначала три оставшихся до точки ветвления глюкозных остатков переносятся при участии олигосахаридтрансферазы на нередуцирующий конец соседней цепи, удлиняя её 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, после чего неразветвлённый участок гликогена может вновь атаковаться фосфорилазой (рис. XX).

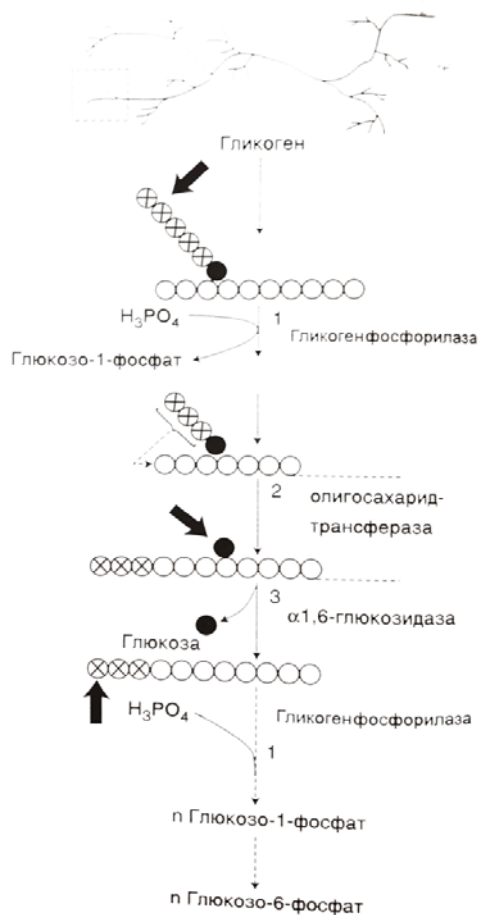


Рис. 1.15. Схема распада гликогена

## РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОГЕНА

Метаболизм гликогена регулируется гормонами – инсулин, глюкагон и адреналин.

**Инсулин** – активирует тирозинкиназу, а она, с свою очередь, печёночную протеинфосфатазу гранул гликогена-1 (ПфГр-1) (рис. Николаев, 270 бет). ПфГр-1 активирует гликогенсинтазу и инактивирует гликогенфосфорилазу в итоге усиливается синтез гликогена.

**Глюкагоны адреналин** действуют через аденилатциклазную систему: аденилатциклаза из АТФ образует цАМФ, она активирует протеинкиназу А. Последняя фосфорилирует

гликогенсинтазу (инактивация) и киназу фосфорилазы (активация). Активированная киназа фосфорилазы фосфорилирует (активирует) фосфорилазу, а она расщепляет гликоген (рис. Березов, 325 стр.).

Таким образом, регуляция метаболизма гликогена осуществляется гормонами путём изменения в противоположных направлениях активности двух ключевых ферментов: гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы с помощью их фосфорилирования и дефосфорилирования.

### ГЛИКОГЕНОВЫЕ БОЛЕЗНИ

Гликогеновые болезни – это группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов, катализирующих реакции синтеза или распада гликогена, либо нарушение регуляции этих ферментов. Они делятся на гликогенозы и агликогенозы.

**Гликогенозы** –заболевания, обусловленные дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена. Они проявляются или необычной структурой гликогена, или его избыточным накоплением в печени, сердечной или скелетных мышцах, почках, лёгких и других органах. В таблице описаны некоторые типы гликогенозов, различающихся характером и локализацией ферментного дефекта.

**Агликогенозы** – заболевания, возникающие в результате дефекта гликогенсинтазы. В печени и в других тканях больных наблюдают очень низкое содержание гликогена. Это проявляется резко выраженной гипогликемией в постабсорбционном периоде. Характерный симптом для данного заболевания – это судороги, проявляющиеся особенно по утрам. Болезнь совместима с жизнью, но больные дети нуждаются в частом кормлении.

**Таблица 1.1. Типы гликогенозов и их характеристика**

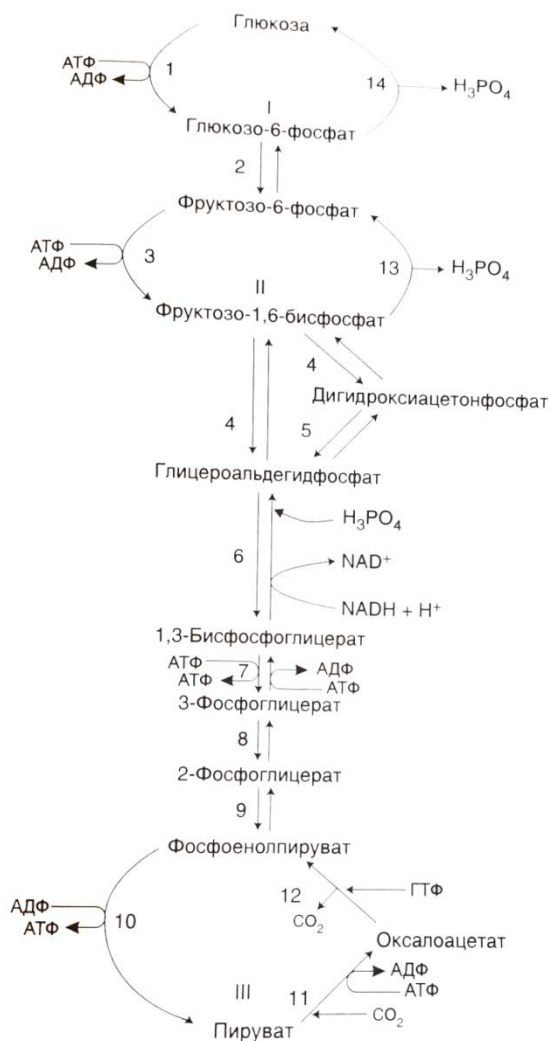
Форма гликогеноза	Дефектный фермент	Проявления болезни	Тип и название болезни
<b>Печёночная</b>	<b>Глюкозо-6-фосфатаза</b>	Гипогликемия, гиперацилглицеролемия, гиперурикемия, ацидоз	<b>I Болезнь Гирке</b>

		(вследствие накопления лактата), характерное выражение лица («лицо китайской куклы»). Накопление гликогена с короткими внешними ветвями (лимитодекстрин). Остальные проявления менее выражены, чем при типе I.	<b>III</b> Болезнь Форбса - Кори, лимитодекстриноз	<b>ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ</b>  Некоторые ткани, например, мозг, нуждаются в постоянном поступлении глюкозы. При недостаточном поступлении углеводов в составе пищи, содержание глюкозы в крови некоторое время поддерживается в пределах нормы благодаря расщеплению гликогена в
	Амило-1,4->1,6-глюкозилтрансфераза («ветвящий» фермент)	Накопление структурно изменённого гликогена с очень длинными наружными ветвями и редкими точками ветвления.	<b>IV</b> Болезнь Андерсена	
	<b>Фосфорилаза</b>	Накопление гликогена нормальной структуры. Умеренная гипогликемия, гепатомегалия, клинические проявления похожи, но менее выражены, чем при гликогенозах I и III типов.	<b>VI</b> Болезнь Херса	
<b>Мышечные</b>	<b>Киназафосфорилазы</b> <b>Протеинкиназа А</b> <b>Гликогенфосфорилаза</b>	Аналогичны VI типу Аналогичны VI типу Боли в мышцах, судороги при физической нагрузке (даже умеренной). Накопление в мышцах гликогена нормальной структуры.	<b>IX</b> <b>X</b>	
<b>Смешанные</b>	<b>Фосфофруктокиназа</b> <b>Фосфоглюкомутаза</b> <b>Лактатдегидрогеназа (М-протомер)</b> Лизосомная α-1,4-гликозидаза	Аналогичны V типу Аналогичны V типу Аналогичны V типу Генерализованное накопление гликогена в лизосомах, а затем в цитозоле	<b>V</b> Болезнь МакАрдила <b>VII</b> <b>II</b> Болезнь Помпе	

печени. Однако запасы гликогена в печени невелики и значительно уменьшаются к 6-10 часам голодания и практически полностью исчерпываются после суточного голодания. В этом случае в печени начинается синтез глюкозы *denovo* – глюконеогенез.

Глюконеогенез – процесс синтеза глюкозы из веществ неуглеводной природы. Его основной функцией является поддержание уровня глюкозы в крови в период длительного

голодания и интенсивных физических нагрузках. 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.



**Рис. 1.23. Гликолиз и глюконеогенез.**

Ферменты реакций гликолиза и глюконеогенеза: 2 – фосфоглюкоизомераза; 4 – альдоза;

5 – триозофосфатизомераза; 6 – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа;

7 – фосфоглицераткиназа; 8 – фосфоглицератмутаза; 9 – энлаза. Ферменты необратимых глюконеогенеза: 11 –

пируваткарбоксилаза; 12 – фосфоенолпируваткарбоксикиназа;

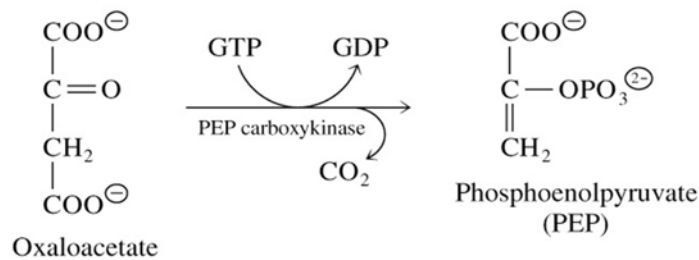
13 – фруктозо-1,6-бифосфатаза; 14 – глюкозо-6-фосфатаза.

I-III – субстратные циклы.

Первичные субстраты глюконеогенеза – лактат, аминокислоты и глицерол. Включение этих субстратов в глюконеогенез зависит от физиологического состояния организма.

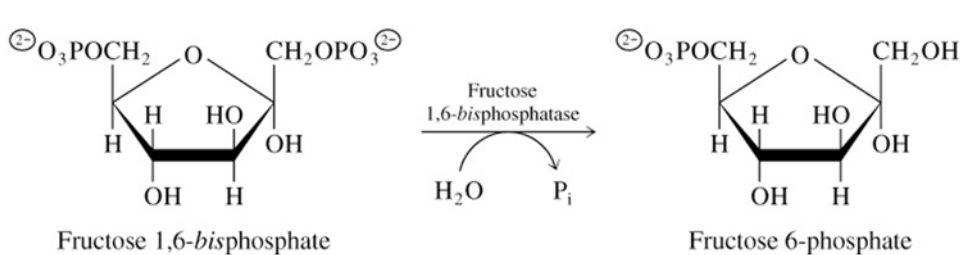
Большинство реакций глюконеогенеза протекает за счёт обратимых реакций гликолиза (9, 8, 7, 6, 5, 4, 2) и катализируются теми же ферментами. Однако 3 реакции гликолиза термодинамически необратимы. На этих стадиях реакции глюконеогенеза протекают другими путями:

**1. Образование фосфоенолпирувата из пирувата – первая из необратимых стадий глюконеогенеза.** Этот процесс состоит из двух реакций, первая из которых заключается в карбоксилировании пирувата с образованием оксалоацетата. Данную реакцию катализирует митохондриальный фермент пируваткарбоксилаза, и реакция протекает с использованием АТФ:



Далее оксалоацетат в цитозоле восстанавливается с образованием малата при участии НАДН. Образовавшийся малат затем проходит через митохондриальную мембрану с помощью специальных переносчиков. В цитозоле малат вновь превращается в оксалоацетат в ходе реакции окисления с участием кофермента НАД<sup>+</sup>. Оксалоацетат затем превращается в фосфоенолпируват фосфоенолпируваткарбоксикиназой.

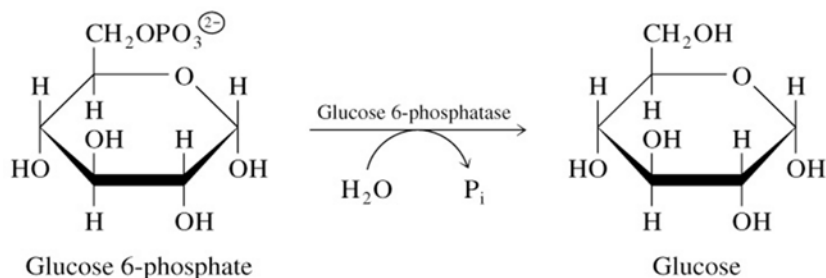
**2. Гидролиз фруктозо-1,6-бисфосфата.** Фруктозо-1,6-бисфосфат гидролизуется фруктозо-1,6-бисфосфатазой с образованием фруктозо-6-фосфата:





### 3. Гидролиз глюкозо-6-фосфата. Глюкозо-6-фосфат, не может диффундировать из клетки.

Глюкозо-6-фосфат превращается в глюкозу с помощью фермента глюкозо-6-фосфатазы:

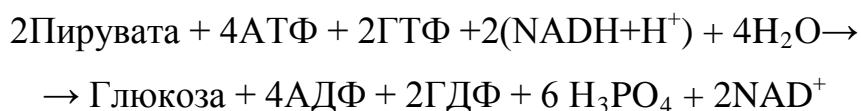


Отщепление фосфатной группы из фруктозо-1,6-бисфосфата и глюкозо-6-фосфата – также не обратимые реакции глюконеогенеза. В ходе гликолиза эти реакции катализируют специфические киназы с использованием АТФ. В глюконеогенезе же они протекают без участия АТФ и АДФ и ускоряются не киназами, а фосфатазами. Ферменты фруктозо-1,6-бисфосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза катализируют отщепление фосфатной группы от фруктозо-1,6-бисфосфата и глюкозо-6-фосфата. В результате чего свободная глюкоза выходит из клетки в кровь.

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА ИЗ ПИРУВАТА

В ходе этого процесса расходуются 6 молекул АТФ на синтез 1 моль глюкозы из 2 моль пирувата. Четыре моль АТФ расходуются на стадии синтеза фосфоенолпирувата из оксалоацетата и ещё 2 моль АТФ на стадиях образования 1,3-бисфосфоглицерата из 3-фосфоглицерата.

Суммарный процесс глюконеогенеза описывается так:



### ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ

Пентозофосфатный путь, называемый также гексозомонофосфатным шунтом, служит альтернативным путём окисления глюкозо-6-фосфата. Пентозофосфатный путь состоит из 2 этапов: окислительного и неокислительного.

В окислительной фазе глюкозо-6-фосфат необратимо окисляется в пентозу – рибулозо-5-фосфат, образуя восстановленный НАДФН.

В неокислительном этапе рибулозо-5-фосфат обратимо превращается в рибозо-5-фосфат и метаболиты гликолиза.

Пентозофосфатный путь обеспечивает клетку рибозой для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, а также гидрированным коферментом – НАДФН, используемого в восстановительных процессах.

Наиболее активно пентозофосфатный путь протекает в жировой ткани, печени, коре надпочечников, эритроцитах, молочной железе в период лактации, семенниках (Рис. 1.24).

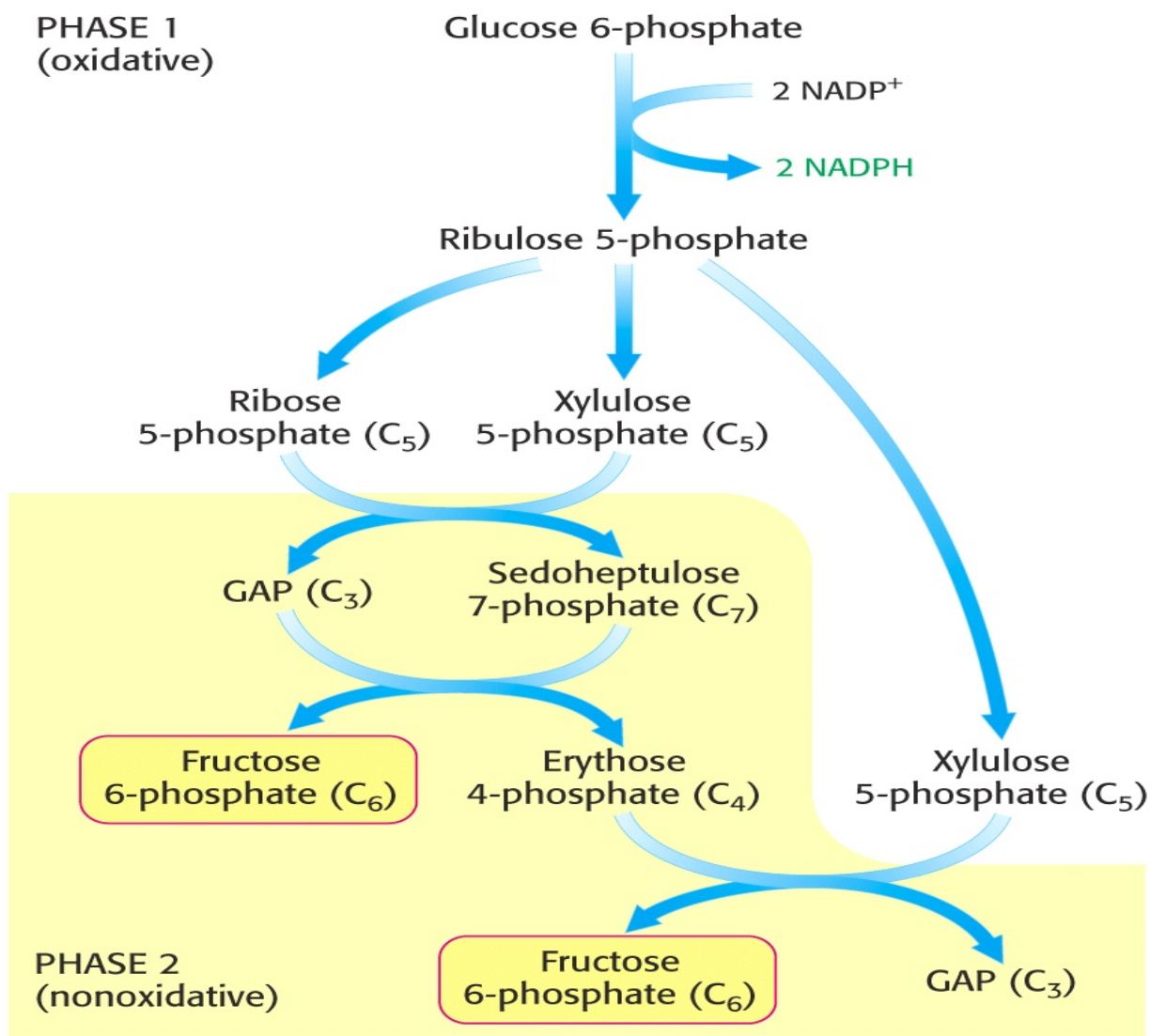
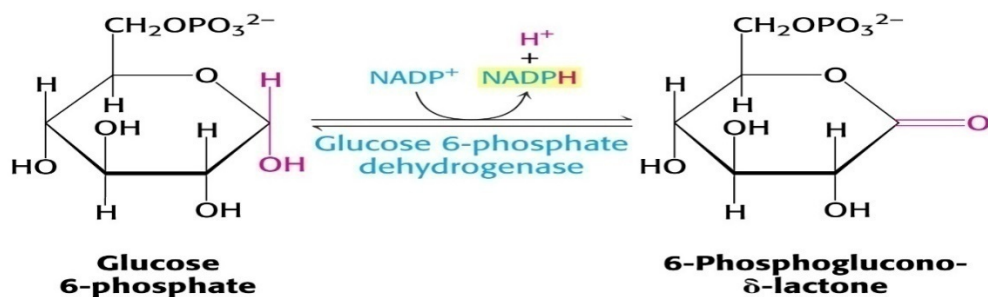


Рис. 1.24. Схема пентозофосфатного пути превращения глюкозы

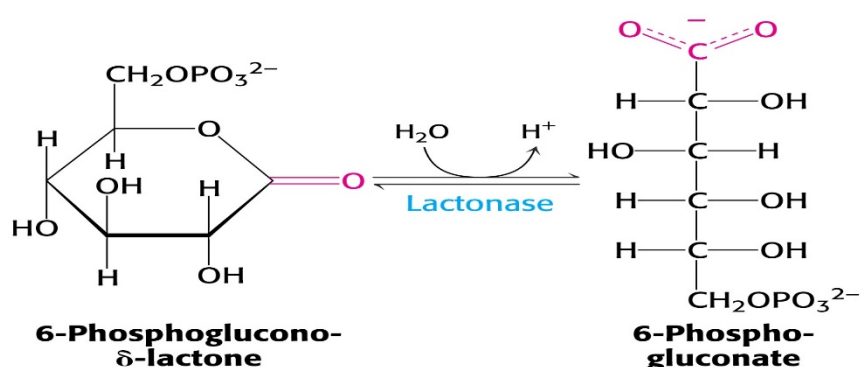
### Окислительный этап

В окислительной части пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфат подвергается окислительному декарбоксилированию, в результате чего образуются пентозы. Этот этап включает две реакции дегидрирования.

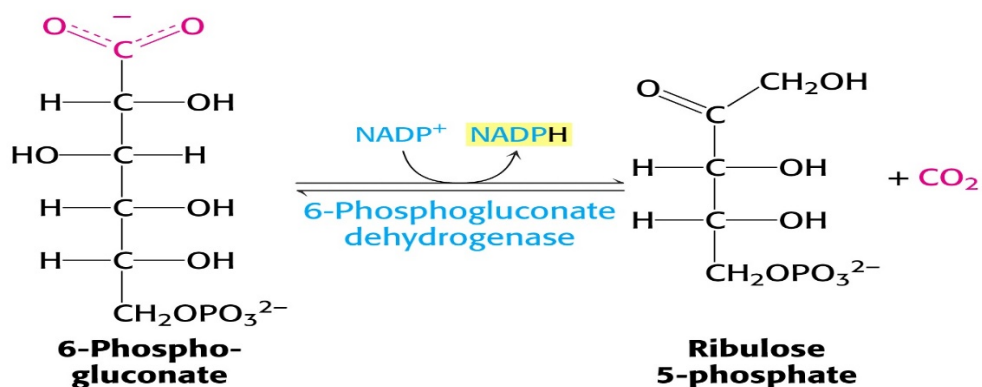
Первая реакция дегидрирования – превращение глюкозо-6-фосфата в глюконолактон-6-фосфат – катализируется NAD-зависимой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой:



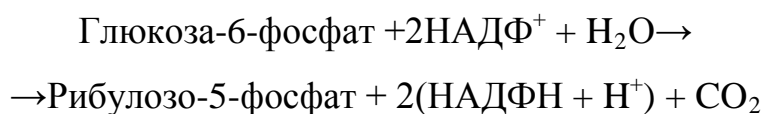
Далее глюконолактон-6-фосфат превращается в 6-фосфоглюконат при участии фермента глюконолактонгидратазы:



Далее 6-фосфоглюконат декарбоксилируется, образуется рибулозо-5-фосфат и вторая молекула гидрированного НАДФН:



Суммарное уравнение окислительного этапа пентозофосфатного пути:



Реакции окислительного этапа служат основным источником НАДФН в клетках.

## Неокислительный этап

Неокислительный этап пентозофосфатного пути включает серию обратимых реакций. Целью данного этапа является как синтез пентоз, так и синтез из них гексоз. Схема синтеза пентоз из гексоз приведена ниже: (николаев 279 бет)

Пентозы, образующиеся в разных метаболических путях, опять возвращаются в фонд гексоз: (николаев 280)

Общая схема пентозофосфатного пути окисления углеводов, отражающая его связь с гликолизом (по Херсу) приведена ниже: (березов 358)

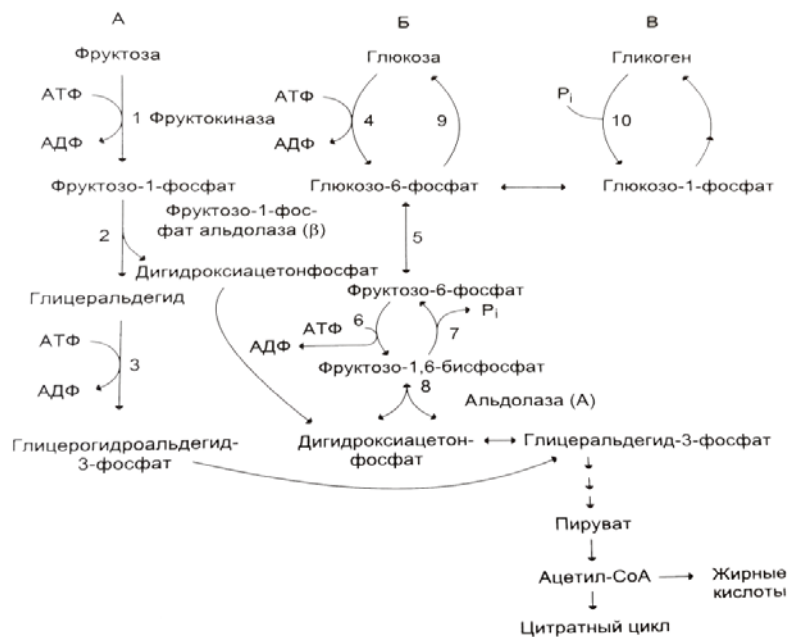
*Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – наследственная болезнь, при котором не вырабатывается достаточного количества фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Последнее помогает эритроцитам нормально функционировать. Недостаток фермента приводит к гемолитической анемии, как правило, после воздействия некоторых лекарственных средств, пищевых продуктов или даже инфекции. 10% людей средиземноморского региона имеют этот генетический дефект.*

## МЕТАБОЛИЗМ ФРУКТОЗЫ И ГАЛАКТОЗЫ

Метаболизм фруктозы и галактозы включает пути использования их для синтеза других веществ (гетерополисахаридов, лактозы и др.) и участие в энергообеспечении организма. В последнем случае фруктоза и галактоза превращаются в печени либо в глюкозу, либо в промежуточные продукты её метаболизма. Таким образом, в результате фруктоза и галактоза

наряду с глюкозой могут быть окислены до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  или использованы на синтез гликогена и триациглицеролов.

**Метаболизм фруктозы.** Значительное количество фруктозы, образующееся при расщеплении сахарозы, прежде чем поступить в систему воротной вены, превращаются в глюкозу уже в клетках кишечника. Другая часть фруктозы всасывается с помощью белка-переносчика, т.е. путём облегчённой диффузии. Метаболизм фруктозы начинается с реакции фосфорилирования, катализируемой ферментом фруктокиназой с образованием фруктозо-1-фосфата. Этот фермент имеется в печени, почках, кишечнике и он обладает абсолютной специфичностью, в отличие от глюкокиназы. Инсулин не влияет на его активность. Фруктозо-1-фосфат не может превращаться во фруктозо-6-фосфат из-за отсутствия соответствующего фермента. Вместо этого фруктозо-1-фосфат далее расщепляется фруктозо-1-фосфатальдолозой на глицеральдегид и дигидроксиацетон-3-фосфат:



Дигидроксиацетон-3-

фосфат является промежуточным продуктом гликолиза и образуется в ходе реакции, катализируемой фруктозо-1,6-бисфосфатальдолозой. Глицеральдегид может включаться в гликолиз после его фосфорилирования с участием АТФ. Две молекулы триозофосфатов либо

распадаются по гликолитическому пути, либо конденсируются с образованием фруктозо-1,6-бисфосфата и далее участвуют в глюконеогенезе. Фруктоза в печени включается главным образом во второй путь. Часть дигидроксиацетон-3-фосфата может восстанавливаться до глицерол-3-фосфата и участвовать в синтезе триацилглицеролов.

### Нарушения метаболизма фруктозы

Нарушения метаболизма фруктозы, причиной которых является дефект ферментов, отражены в таблице 1.2:

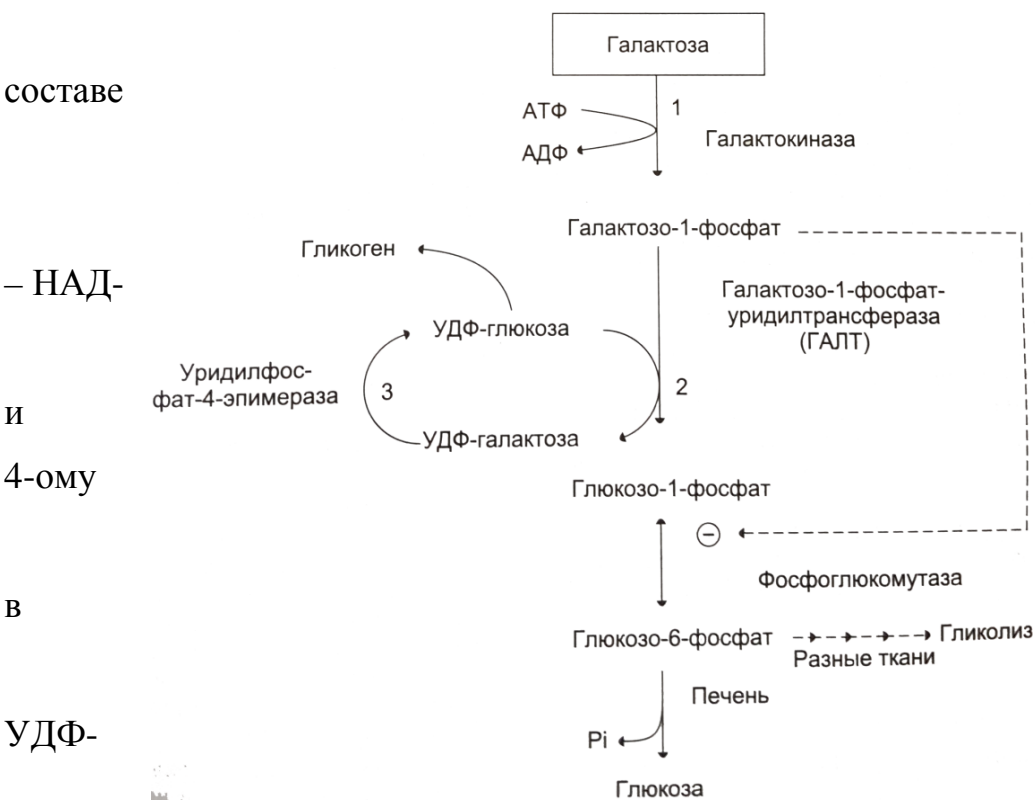
#### Нарушение обмена фруктозы

Неактивный фермент	Блокируемая реакция	Локализация фермента	Клинические проявления и лабораторные данные
Фруктокиназа	Фруктоза + АТФ → Фруктозо-1-фосфат + АДФ	Печень Почки Энтероциты	Фруктоземия Фруктозурия
Фруктоза-1-фосфатальдолаза	Фруктозо-1-фосфат → Дигидроксиацетон-3-фосфат + Глицеральдегид	Печень	Рвота, боли в животе, диарея, гипогликемия Гипофосфатемия, фруктоземия, гиперурикемия, хроническая недостаточность функции печени, почек.

**Наследственная непереносимость фруктозы** – возникает при генетическом дефекте фермента фруктозо-1-фосфатальдолазы. Болезнь не проявляется до тех пор, пока ребёнок питается грудным молоком, т.е. пока пища не содержит фруктозы. Симптомы возникают, когда в рацион добавляют фрукты, соки, сахарозу. Наблюдаются рвота, боли в животе, диарея, гипогликемия и даже кома. Судороги возникают через 30 минут после приёма пищи, содержащей фруктозу. При устранении фруктозы из рациона дети развиваются нормально.

**Метаболизм галактозы.** Галактоза образуется в кишечнике в результате гидролиза лактозы. Чтобы превратить галактозу к глюкозе необходимо изменить оптическую конфигурацию Н- и ОН-групп 4 атома С в галактозе, т.е. провести реакцию эпимеризации. Эта

реакция в клетке возможна только с УДФ-галактозой. УДФ-галактоза образуется из УДФ-глюкозы (метаболит в синтезе гликогена) в ходе реакции, катализируемой уридилфосфат-4-эпимеразой. Однако включение галактозы в реакцию эпимеризации предшествует её фосфорилирование с образованием галактозо-1-фосфата. Далее галактозо-1-фосфат замещает остаток глюкозы в УДФ-глюкозе с образованием УДФ-галактозы, т.е. прямая реакция фосфорилированной галактозы с УТФ не происходит. Перенос уридильного остатка с УДФ-глюкозы на галактозу катализирует фермент галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза:



Затем галактоза в нуклеотида включается в реакцию эпимеризации, в которой участвует эпимераза зависимый фермент, катализирующий окисление восстановление галактозы по углеродному атому. Эпимераза может работать и другом направлении, преобразуя УДФ-глюкозу в галактозу. Эта обратная эпимеризация важна для синтеза галактозильных

остатков в гликолипидах и гликопротеинах. Кроме того, галактоза необходима для синтеза лактозы в грудных железах. В период лактации галактоза не является незаменимым компонентом пищи, так как может образоваться из глюкозы.

### Нарушение метаболизма галактозы

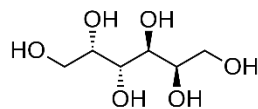


Галактоземия возникает при нарушении обмена галактозы, обусловленном наследственным дефектом любого из трёх ферментов, включающих галактозу в метаболизм глюкозы (Таблица 1.3).

**Таблица 1.3. Нарушение метаболизма галактозы**

Дефектный фермент (частота)	Блокируемая реакция	Клинические проявления и лабораторные данные
Галактокиназа (1:500 000)	Галактоза + АТФ → Галактозо-1-фосфат + АДФ	Галактоземия, галактозурия, катаракта. Активность фермента в эритроцитах нормальная.
Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза (1:40 000)	Галактозо-1-фосфат + УДФ-глюкоза → УДФ-галактоза + глюкозо-1-фосфат	Галактоземия, галактозурия, галактозо-1-фосфатемия, катаракта. Тенденция к гипогликемии, компенсаторная мобилизация жиров, цирроз печени, нарушение функции почек. Гепатомегалия, задержка психического развития. Активность фермента в эритроцитах снижена.
Уридилфосфат-4-эпимераза (1:1 000 000)	УДФ-глюкоза → УДФ-галактоза	Галактоземия, галактозурия. Тяжёлых клинических проявлений нет. Описаны единичные случаи заболевания.

Галактоземия, вызванная недостатком фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы наиболее хорошо изучена. Это заболевание проявляется рано, и особенно опасна для детей, так как основным источником углеводов для них служит материнское молоко, содержащее лактозу. Вскоре после рождения, как только ребёнок начинает получать материнское молоко, появляются ранние симптомы заболевания: рвота, диарея, дегидратация, уменьшение массы тела, желтуха. В крови, моче и тканях повышается концентрация галактозы и галактозо-1-фосфата. В тканях глаза (в хрусталике) галактоза восстанавливается альдоредуктазой с образованием галактитола:



Галактитол накапливается в стекловидном теле и связывает большое количество воды. Вследствие этого нарушается баланс электролитов, а чрезмерная гидратация хрусталика приводит к развитию катаракты, которая наблюдается уже через несколько дней после рождения. Тяжёлые последствия при этом заболевании наблюдаются и в печени. Это связано с накоплением галактозо-1-фосфата и его токсическим действием на гепатоциты. В результате возникают гепатомегалия, жировая дистрофия печени.

### **Непереносимость молока**

Непереносимость лактозы (гиполактазия) обусловлена дефицитом лактазы, которая расщепляет лактозу до глюкозы и галактозы. Микроорганизмы в толстом кишечнике ферментируют лактозу в молочную кислоту генерируя метан (CH<sub>4</sub>) и водород (H<sub>2</sub>). Молочная кислота – осмотически активное вещество и задерживает воду в кишечнике, приводит к диарее. Газ и диарея ухудшают абсорбцию других веществ (жиров и белков).

### **Сахарный диабет**

Сахарный диабет – состояние хронической гипергликемии, которое обусловлено нарушением регуляции обмена углеводов, которое возникает вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина и проявляется глюкозурией, полиурией, полидипсией, нарушением липидного, белкового и минерального обмена и развитием острых и хронических осложнений.

Сахарный диабет разделяют на 2 типа: I тип – инсулинозависимый (20%) и II тип – инсулиннезависимый (80%)

Инсулинозависимый – абсолютный дефицит инсулина в организме, проявляется в детском возрасте, наблюдается склонность к кетоацидозу, лечится инсулином. Причиной диабета I типа являются генетическая неспособность синтеза полноценного инсулина, аутоиммунное поражение β-клеток поджелудочной железы в детском возрасте.

Инсулинонезависимый – возникает у взрослых, обусловлен относительной недостаточностью инсулина, не осложняется кетоацидозом, не требует инсулинотерапии. Причиной диабета II типа являются связывание инсулина в плазме крови белками и потеря активности, гиперактивация инсулиназы, дефект рецепторного аппарата для инсулина, дефект пострецепторной (аденилатциклазной) системы.

При сахарном диабете наблюдаются нарушения в углеводном обмене, выражающиеся в угнетении гексокиназы (в гепато-, мио- и адипоцитах), усиление гликогенолиза, активация глюконеогенеза и нарушения работы цикла Кребса. Нарушения со стороны липидного обмена выражаются в снижении утилизации глюкозы, снижении липогенеза, мобилизации жира из депо, липемии, усилении кетогенеза и холестериногенеза, кетонемии и гиперхолестеринемии, кетонурии. Нарушения со стороны белкового обмена выражаются в снижении утилизации глюкозы, повышенного распада белков, аминоацидемии, усиленного потребления глюкогенных аминокислот.

## **Глава 6.**

### **ОБМЕН ЛИПИДОВ**

Термин «липиды» включает вещества, имеющие общие физические свойства – гидрофобные, т.е. в воде не растворяющиеся. По своей структуре они очень разнообразны, нет

общих признаков по химической структуре. Липиды делятся на классы, включающие схожие по структуре и общим биологическим свойствам молекулы.

Основную часть липидов организма составляют энергосодержащие липиды – триглицериды. Они в основном находятся в подкожно жировой клетчатке и выполняют функции сохранения тепла, механической защиты.

Фосфолипиды – большой класс липидов, содержащий остаток фосфорной кислоты, который даёт им амфифильные свойства. Это свойство фосфолипидов имеет значение в формировании бислоя мембран и погружении белков в мембрану.

Стероиды, представленные в животном мире холестерином и его производными, выполняют различные функции. Холестерин – важный компонент мембран и регулятор свойств гидрофобного слоя. Производные холестерина (желчные кислоты) необходимы для переваривания липидов. Стероидные гормоны, синтезирующиеся из холестерина участвуют в регуляции энергетического, водно-солевого обмена, половых функций. Кроме стероидных гормонов многие производные липидов выполняют регуляторные функции в очень малых концентрациях действуют как гормоны. Например, тромбоцитарный активизирующий фактор – фосфолипид особой структуры, в концентрации  $10^{-12}$  М оказывает сильное действие на агрегацию тромбоцитов; эйкозаноиды, производные полиеновых жирных кислот, вырабатываемые во всех типах клеток в концентрации более  $10^{-9}$  М оказывают различные биологические эффекты.

Выше перечисленные свидетельствуют о широком биологическом действии липидов.

В организме липиды выполняют важные функции:

1. Составляют структурную основу биомембран.
2. Обеспечивают проницаемость биологических мембран.
3. Участвуют в проведении нервных импульсов.
4. Участвуют в обеспечении межклеточного контакта.
5. В организме выполняют функцию энергетического запаса.

6. Обеспечивают поступление и усвоение в организм жирорастворимых витаминов.

В тканях человека количество различных классов липидов резко отличается. В жировой ткани жиры содержатся до 75% сухого веса. В нервной ткани липиды содержатся до 50% сухого веса, основную часть которых составляют фосфолипиды сфингомиелины (30%), холестерол (10%), ганглиозиды и цереброзиды (7%). В печени норме общее количество липидов не превышает 10-13%.

Нарушение обмена липидов приводит к развитию различных заболеваний, но среди людей самыми распространёнными являются – ожирение и атеросклероз.

Различные классы липидов по строению и функциям резко отличаются. В составе многих липидов содержатся жирные кислоты, связанные сложноэфирной связью с глицеролом, холестеролом или амидной связью с аминспиртом – сфингозином.

## **СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ЛИПИДОВ ЧЕЛОВЕКА**

В организме человека жирные кислоты содержат чётное число углеродных атомов, это связано с их биосинтезом, при котором к углеводородному радикалу жирной кислоты последовательно присоединяются двууглеродные фрагменты.

**Жирные кислоты** – структурные компоненты различных липидов. В составе триацилглицеролов жирные кислоты выполняют функцию депо энергии, так как их радикалы содержат богатые энергией  $\text{CH}_2$ -группы. При окислении  $\text{CH}_2$ -связей выделяется больше энергии, чем при окислении углеводов, в которых атомы углерода уже частично окислены ( $-\text{НСОН}-$ ). В составе фосфолипидов и сфинголипидов жирные кислоты образуя внутренний гидрофобный слой, определяют их свойства. При нормальной температуре тела жиры и фосфолипиды организма имеют жидкую консистенцию, так как ненасыщенные жирные кислоты преобладают по сравнению с насыщенными жирными кислотами. В фосфолипидах мембран содержание ненасыщенных жирных кислот может быть до 80-85%, подкожно жировом слое - до 60%.

Содержание свободных, неэстерифицированных жирных кислот в организме немного, в крови они транспортируются в комплексе с альбумином.

Многие жирные кислоты в организме имеют чётное число углеродных атомов – от 16 до 20 (табл). В липидах человека основной насыщенной жирной кислотой является пальмитиновая кислота (до 30-35%). Ненасыщенные жирные кислоты могут быть моноеновыми (одна двойная связь) и полиеновыми (два и более двойных связей). Если в составе жирной кислоты содержится два и более двойных связей, то они располагаются через  $\text{CH}_2$ -группу.

Многие жирные кислоты синтезируются в организме, а полиеновые кислоты (линолевая и линоленовая) не синтезируются и должны поступать с пищей. Эти жирные кислоты называются незаменимыми или эссенциальными. Основными источниками полиеновых жирных кислот являются растительные масла и кислоты типа  $\omega$ -3 (табл.).

**Ацилглицеролы** – сложные эфиры трехатомного спирта – глицерола и жирных кислот. Глицерол может связываться с одной, двумя или тремя жирными кислотами и образует соответствующие моно-, ди или триацилглицеролы (МАГ, ДАГ, ТАГ). Основную часть липидов в организме человека составляют триацилглицеролы. Они резервируются в адипоцитах и при голодании используется в качестве источника энергии.

## **СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ФОСФОЛИПИДОВ И СФИНГОЛИПИДОВ**

Фосфолипиды –разнообразная группа липидов, содержащие в своем составе остаток фосфорной кислоты. Фосфолипиды делят на глицерофосфолипиды, основу которых составляет трехатомный спирт глицерол, и на сфинголипиды – производные аминспирта – сфингозина.

Фосфолипиды обладают амфифильными свойствами, так как содержит алифатический радикал и разные полярные группы. Фосфолипиды по своим свойствам составляют не только основу клеточных мембран, но и выполняют другие функции: образуют гидрофильный слой сывороточных липопротеинов, находясь на внутренней поверхности альвеол предотвращают их слипание при выдохе. Некоторые фосфолипиды участвует в передаче гормонального сигнала к

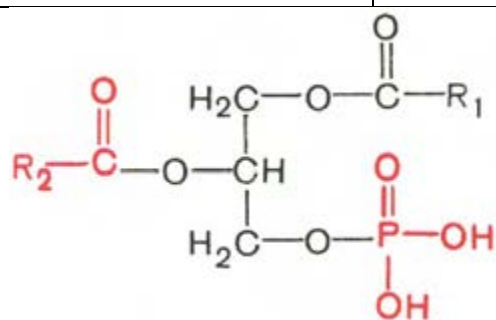
клетке. Сфингомиелины являются фосфолипидом, участвующим в формировании миелиновых оболочек нервных клеток и других мембранных структур.

**Глицерофосфолипиды.** Структурная основа глицерофосфолипидов – глицерол. В молекуле глицерофосфолипидов две жирные кислоты сложной эфирной связью в первом и во втором положениях связаны с глицеролом; в третьем положении находится остаток фосфорной кислоты, в свою очередь с ним могут быть соединены разные заменители, в большинстве случаев аминокспирты (табл. 6-1). Если в третьем положении находится только остаток фосфата, глицерофосфолипид называется фосфатидной кислотой. Его остаток называют «фосфатидилом»; он входит в название других глицерофосфолипидов, после него указывается название вещества соединенного вместо атома водорода фосфорной кислоты, например, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин и др.

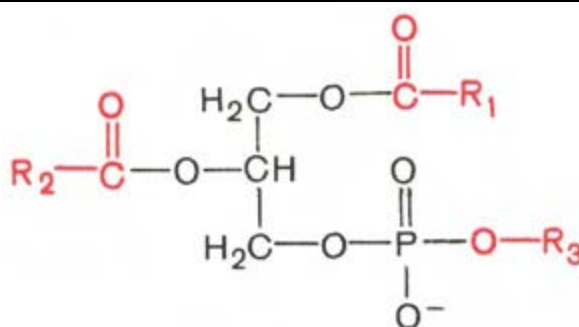
**Таблица 6-1.**

**Классификация глицерофосфолипидов и сфинголипидов**

Ацилглицеролы	Фосфолипиды	Сфинголипиды
Триацилглицеролы	Глицерофосфолипиды:	Сфингомиелины*
Диацилглицеролы	Фосфатидилхолин	Гликолипиды:
Моноацилглицеролы	Фосфатидилсерин	Цереброзиды
	Фосфатидилэтаноламин	Глобозиды
	Фосфатидилглицерол	Сульфатиды
	Фосфатидилинозитолбисфосфат	Ганглиозиды
	Фосфатидная кислота	
	Кардиолипин (дифосфатидилглицерол)	



Фосфатидная кислота

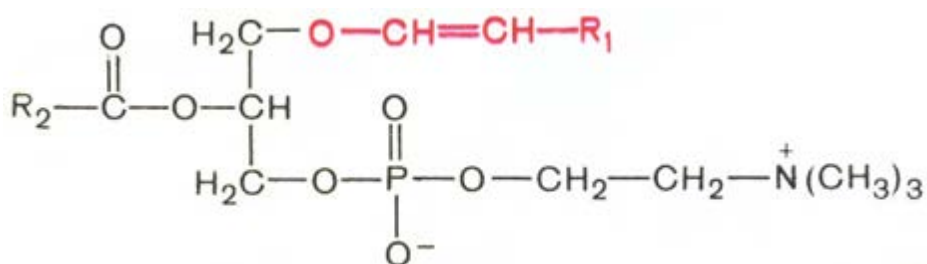


Глицерофосфолипид

В организме фосфатидная кислота в свободном виде встречается редко, она является промежуточным веществом в синтезе триацилглицеролов и глицерофосфолипидов. Глицерофосфолипидах, как и триацилглицеролах, во втором положении находятся полиеновые кислоты; в молекуле фосфатидилхолина, входящего в структуру мембран, чаще всего это – арахидоновая кислота. Жирные кислоты, входящие в состав мембранных фосфолипидов человека, отличаются большим содержанием полиеновых кислот (до 80-85%), в связи с чем обеспечивается жидкость гидрофобного слоя, необходимая для функционирования мембранных белков.

**Плазмалогены.** Плазмалогены – фосфолипиды в молекуле которых в первом положении глицерола вместо жирной кислоты соединена алифатическая цепь спирта простой эфирной связью.

Для плазмалогенов свойственный признак – наличие двойной связи в алкильной группе между первым и вторым атомами углерода. Плазмалогены делятся на 3 группы: фосфатидальэтанол амины, фосфатидальхолины и фосфатидальсерины. Плазмалогены в мембранах нервной ткани составляют 10% фосфолипидов; их особенно много в миелиновой оболочке нервных клеток.



**Фосфатидальхолин (плазмалоген)**

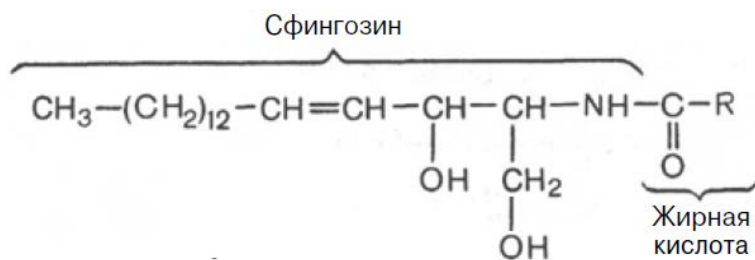
Некоторые плазмалогены в качестве медиаторов оказывают сильное биологическое действие. Например, тромбоцит активирующий фактор (ТАФ) стимулирует агрегацию тромбоцитов. ТАФ от других плазмалогенов отличается отсутствием двойной связи в алкильном



радикале и присутствием ацетильной группы вместо жирной кислоты у второго углеродного атома глицерола.

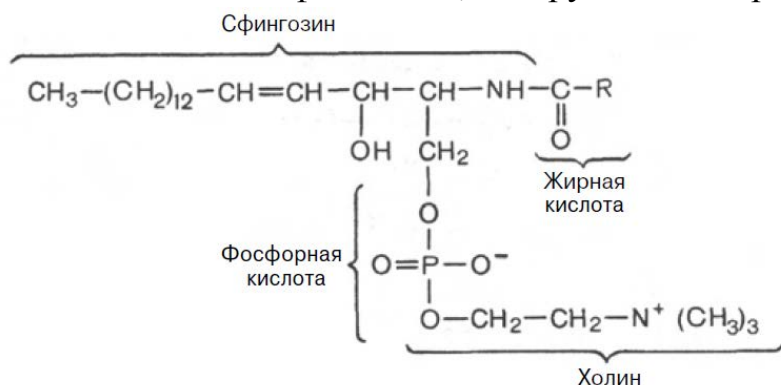
ТАФ выделяется фагоцитирующими клетками в ответ на раздражение и стимулирует агрегацию тромбоцитов, таким путём участвует в свёртывании крови. Также этот фактор обеспечивает развитие некоторых признаков воспаления и аллергических реакций.

**Сфинголипиды.** Аминоспирт сфингозин, состоящий из 18 атомов углерода, содержит гидроксильные группы и аминогруппу. Сфингозин составляет большую группу липидов, в них жирная кислота связана через аминогруппу. Вещество образующийся при взаимодействии сфингозина и жирной кислоты называется «**церамидом**».



В церамидах жирная кислота связана амидной связью, а гидроксильные группы могут связываться другими радикалами. Церамиды отличаются радикалами жирных кислот, входящими в их состав. Обычно это жирные кислоты с длинной цепью – от 16 до 18 атомов углерода.

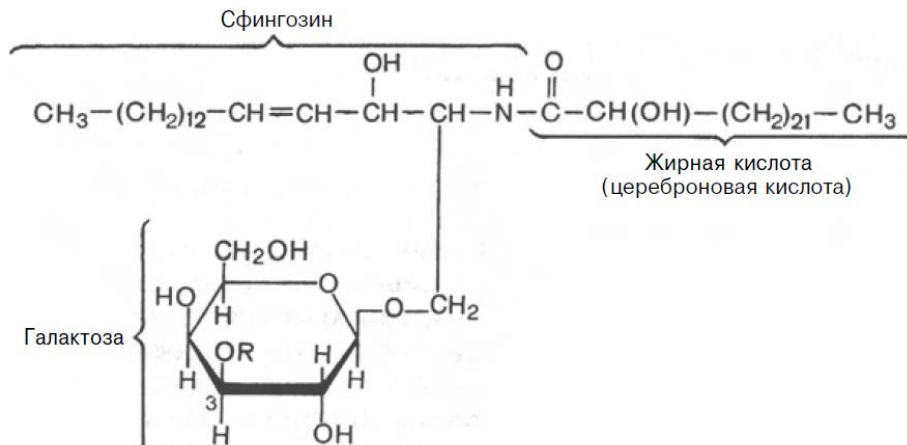
**Сфингомиелины.** Сфингомиелин образуется в результате присоединения кОН-группе церамида фосфорной кислоты, связанной с холином. Сфингомиелины – основные компоненты миелина клеток мозга, нервной ткани. Сфингомиелины как глицерофосфолипиды обладают амфифильными свойствами, обусловленные, с одной стороны, радикалом жирной кислоты и алифатической цепью самого сфингозина, а с другой – полярной областью фосфорилхолина.



### Сфингомиелин

**Гликолипиды.** Церамиды – основа большой группы липидов – гликолипидов. Водород гидроксильной группы церамида может обмениваться различными углеводными фрагментами, это определяет принадлежность гликолипида к определённому классу. Гликолипиды в основном находятся мембране клеток нервной ткани. Названия «цереброзиды» и «ганглиозид» указывает на ткани, откуда они впервые были выделены.

**Цереброзиды.** Цереброзиды в своём составе содержат моносахариды. Широко распространены цереброзиды содержащие в составе галактозу (галактоцереброзид), глюкоза содержащие (глюкоцереброзид) мало распространены. Цереброзиды содержат редко встречающиеся жирные кислоты, например, галактоцереброзид френозин содержит цереброновую кислоту – 2-гидроксикислоту, содержащую 24 атома углерода



**Глобозиды.** Глобозиды от цереброзидов отличаются наличием в своём составе нескольких углеводных остатков, соединённых церамидом:

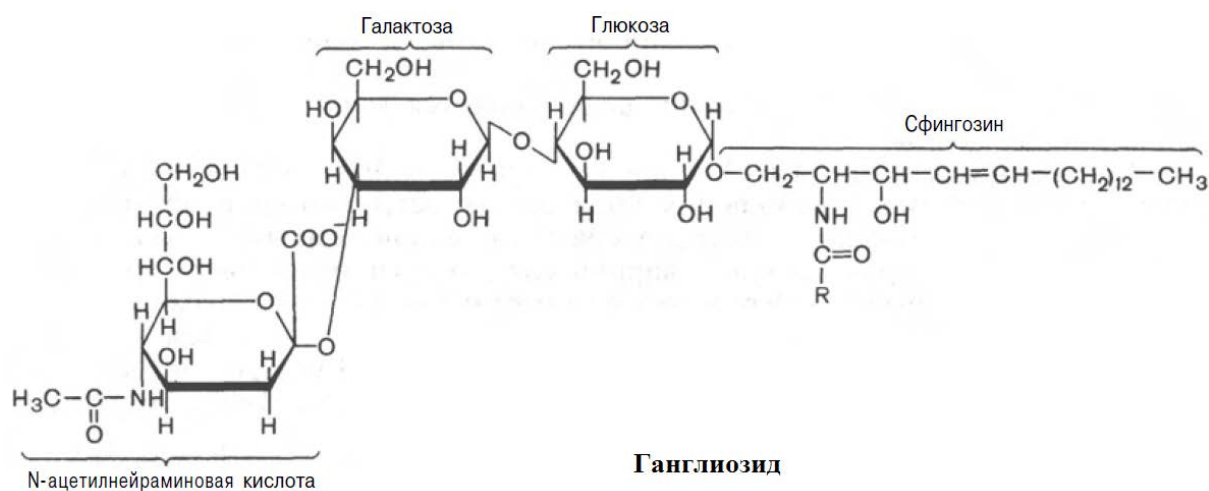
**церамид - глюкоза - галактоза - галактоза - N-ацетилгалактоза**

Цереброзиды глобозиды нейтральные сфинголипиды, так как они не содержат заряженных групп.

**Сульфатиды.** Гидроксил у третьего углеродного атома моносахарида, входящего в состав цереброзида, может связывать остаток серной кислоты, т.е. сульфатироваться. При этом образуются сульфатиды, обладающие свойствами кислот. В физиологических значения pH остаток сульфатированного углевода имеет отрицательный заряд. Примерно 25% цереброзиды мозга являются сульфатированными производными. Сульфатиды в большом количестве содержатся в белом веществе мозга.

**Ганглиозиды** – липиды, имеющие сложную структуру. Они содержат несколько углеводных остатков, среди которых встречается N-ацетилнейраминная кислота. Нейраминная кислота содержит 9 углеродных атомов и входит в группу сиаловых кислот.

Ганглиозид  $C_{m2}$  можно представить следующим образом:



Ганглиозиды встречаются в плазматических мембранах эритроцитов, гепатоцитов, селезенки и других органов. Основная функция ганглиозидов заключается в осуществлении межклеточного контакта. Некоторые ганглиозиды являются специфичными рецепторами ряда бактериальных токсинов.

## СТЕРОИДЫ

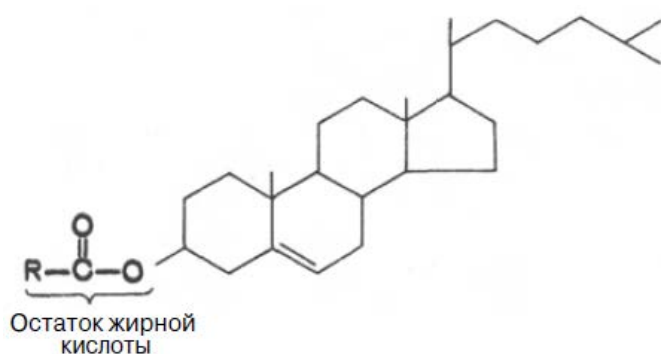
Стероиды – производные восстановленных циклических конденсированных систем – циклопентанпергидрофенантронов.

В организме человека основной стероид – холестерол, другие стероиды являются его производными. Растения, грибы и дрожжи не синтезируют холестерола, но в организме человека образуются не усвояемые различные фитостерол и микостеролы. Бактерии не могут синтезировать стероидов.

Холестерол входит в состав мембран и повышает жёсткость структуры бислоя. Из холестерола синтезируются желчные кислоты, стероидные гормоны и витамин D<sub>3</sub>. Нарушение обмена холестерола приводит к развитию атеросклероза.

**Холестерол образован из 4** конденсированных, обозначенных латинскими буквами А, В, С, D кольцами, в боковой разветвлённой цепи в 17-ом положении содержит 8 углеродных атомов, 2 «ангулярные» метильные группы (18 и 19) и гидроксильную группу в положении 3. Наличие гидроксильной группы даёт возможность отнести холестерол к спиртам, поэтому его правильное химическое название «холестерол», но в медицинской литературе чаще используется термин «холестерин».

При соединении к холестерину молекулы жирной кислоты через эфирную связь гидроксильную группу образуется эфир холестерола:

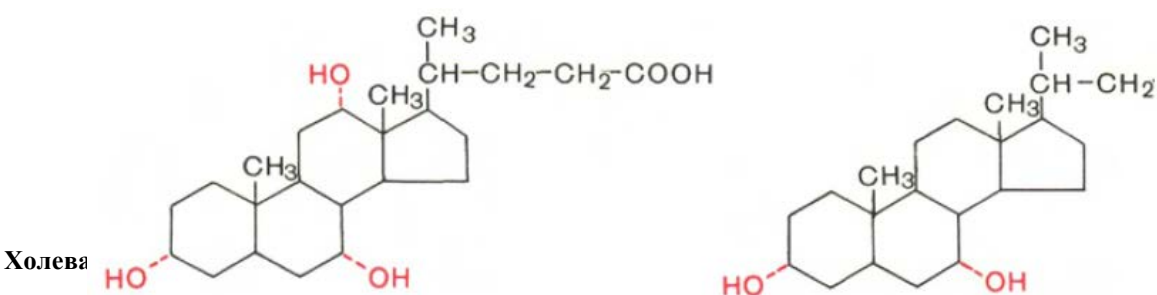


Эфир холестерина (холестерид)

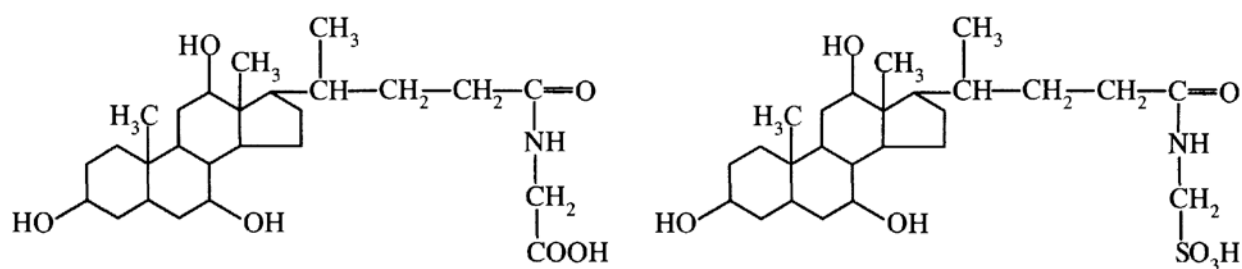
Холестерол неэтерифицированном виде входит в состав различных клеточных мембран. Гидроксильная группа холестерола обращена водному слою, жёсткая гидрофобная часть молекулы погружена во внутренний гидрофобный слой мембраны.

В крови 2/3 часть холестерина находится в этерифицированном виде и 1/3 – в виде свободного холестерина. В некоторых клетках, например, печени, корковом слое надпочечников, половых железах эфиры холестерина служат формой его депонирования. В этих депо холестерол используется для синтеза желчных кислот и стероидных гормонов.

**Желчные кислоты.** Желчные кислоты обладают поверхностно-активными свойствами и при переваривании липидов их эмульгируют, создают условия для действия панкреатической липазы. Желчные кислоты – производные холестерина с пятиуглеродной боковой цепью в положении 17, которая заканчивается карбоксильной группой. В организме человека синтезируются два типа желчных кислот: холевая, которая содержит три карбоксильные группы в положениях 3, 7 и 10, и хенодезоксихолевая, которая содержит две карбоксильные группы в положениях 3 и 7.



Так как карбоксильная группа этих желчных кислот имеют  $pK \sim 6$ , они не полностью диссоциированы при физиологических значениях pH в кишечнике и не являются эффективными эмульгаторами. Эмульгирующее свойство желчных кислот повышается за счёт реакции конъюгации в печени, при этом к карбоксильной группе желчных кислот при pH кишечного сока присоединяются полностью ионизированные таурин или глицин.



Эти производные – конъюгированные желчные кислоты – бывают в ионизированном виде и поэтому называются желчными кислотами. Именно они в кишечнике являются основными эмульгаторами жиров.

### **ЗНАЧЕНИЕ ЛИПИДОВ В ПИТАНИИ**

Липиды составляют 15% массы организма. Липиды организма делятся на две группы: резервные (запасные) липиды и цитоплазматические липиды. Резервные липиды обладают свойством быстро обмениваться и их состав зависит от липидов принимаемой пищи. Наоборот, состав цитоплазматических липидов при длительном голодании почти не изменяется, их составляют липиды входящие в основном в состав мембран.

Человек весом 70 кг должен принимать 90 г липидов растительного и животного происхождения. Потребность в липидах зависит от деятельности человека. Энергетическая ценность липидов выше, чем углеводов и белков. Так, при окислении 1 г липида образуется 38,9 кДж (9,3 ккал), а при окислении 1 г углевода или 1 г белка – 17,2 кДж (4,1 ккал) энергии.

### **ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ**

Липиды гидролизуются липазой. Так как слюна не содержит липазу, то липиды не могут перевариваться в полости рта. Оптимальная рН среды для липазы равна 5,5-7,5. Кислотность желудочного сока взрослого человека равняется 1,5-2,0, следовательно, липаза (желудочная) в желудке (она имеется в составе желудочного сока) не может нормально функционировать. В желудке детей младшего возраста липиды расщепляются, так как принятые липиды являются липидами молока, и они находятся в эмульгированном состоянии. Более того, казеин молока связывая кислоты в желудке изменяет среду в слабо щелочную сторону. Поэтому в желудке младенца липаза может функционировать. В желудке определённое количество липидов гидролизуются под влиянием “липазы языка” (лингвальная липаза). Этот фермент синтезируется в железах дорсальной части языка и устойчивы к кислой рН желудочного сока. Поэтому он в

желудке действует на липиды в течение 1-2 часа. Но эта липаза в переваривании липидов у взрослых большого значения не имеет.

У взрослых людей липиды расщепляются, в основном, в тонком кишечнике. При поступлении пищи в желудок, а затем в кишечник клетки слизистой тонкого кишечника секретируют в кровь пептидный гормон – **холецистокинин** (панкреозимин). Этот гормон влияя на экзокринные клетки поджелудочной железы стимулирует секрецию пищеварительных ферментов и действуя на желчный пузырь вызывает его сокращение. Другие клетки слизистой тонкого кишечника в ответ на поступление кислых веществ из желудка выделяют гормон секретин. **Секретин** – гормон пептидной природы, стимулирует секрецию бикарбонатов ( $\text{HCO}_3^-$ ) в сок поджелудочной железы.

Сок поджелудочной железы вливается в двенадцатиперстную кишку и в его составе имеется фермент – панкреатическая липаза. Для действия этого фермента среда кишечного сока должна быть слабо щелочной или липиды должны быть в эмульгированном состоянии. Нейтрализация соляной кислоты, поступившая из желудка, осуществляется с помощью бикарбонатов панкреатического сока выделяющиеся из эпителиальных клеток канальцев и протоков, выходящих из ацинусов:



Освобождающийся карбонат ангидрид способствует хорошему перемешиванию пищевой кашицы с панкреатическим соком. Одновременно с этими процессами начинается эмульгация жиров, под действием солей желчных кислот, которые попадают в двенадцатиперстную кишку из печени в составе желчи. Соли желчных кислот значительно снижают поверхностное натяжение на поверхности раздела «жир/вода» и образуются мицеллы желчных кислот с жирными кислотами и моноглицеридом. Панкреатическая липаза в полость кишечника выделяется вместе с белком колипазой. Колипаза в полость кишечника поступает в неактивном виде и путём частичного протеолиза переходит в активную форму. Колипаза своим гидрофобным доменом связывается поверхностью эмульгированных жировых мицелл. Другая

часть молекулы изменяет конформацию панкреатической липазы, в результате этого активный центр фермента максимально приближается активному центру своих субстратов – молекулам липидов, поэтому реакция гидролиза липидов резко возрастает.

Панкреатическая липаза может катализировать только гидролиз эфирных связей в  $\alpha$ -положении, поэтому образуется  $\beta$ -моноглицерид и две молекулы жирной кислоты. В панкреатическом соке содержится фермент, катализирующий внутримолекулярный перенос ацила из  $\beta$ -положения моноглицерида в  $\alpha$ -положение – моноглицеридная изомераза. Она превращает примерно треть  $\beta$ -моноглицерида в  $\alpha$ -моноглицерид. Большая часть  $\alpha$ -моноглицеридов расщепляется до конечных продуктов – глицерина и жирной кислоты, а меньшая – успевает всосаться в стенку тонкой кишки, минуя воздействие липазы.

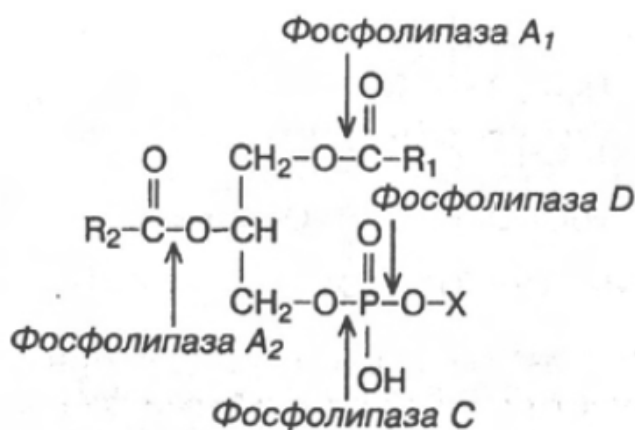
Расщепление фосфолипидов происходит под действием фосфолипаз. Фосфолипаза в кишечник выделяется в виде профермента и в полости кишечника путём частичного протеолиза активируется. Для проявления активности фосфолипаз необходимы ионы кальция.

Фосфолипаза  $A_1$  расщепляет эфирную связь в молекуле фосфоглицерида между первым атомом глицерина и жирной кислотой.

Фосфолипаза  $A_2$  отщепляет жирную кислоту во втором положении фосфоглицерида образует лизофосфатид. Такая фосфолипаза содержится в большом количестве в яде змеи, паука каракурта, в результате их действия образующийся лизофосфатидилхолин вызывает гемолиз эритроцитов.

Фосфолипаза  $C$  в молекуле фосфоглицерида расщепляет связь между третьим атомом углерода глицерина и остатком фосфорной кислоты.

Фосфолипаза  $D$  в молекуле фосфоглицерида расщепляет связь между фосфорной кислотой и азотистым основанием:



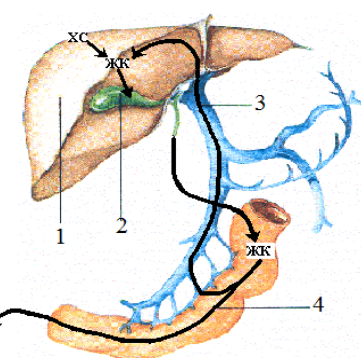


В составе пищи холестерол бывает в основном в виде эфира. Гидролиз эфиров холестерола происходит под влиянием фермента холестеролэстеразы, синтезирующийся в поджелудочной железе и в составе панкреатического сока поступающий в кишечник. В результате гидролиза появляется холестерол и жирные кислоты.

Продукты гидролиза липидов – жирные кислоты с длинной углеводородной цепью, 2-моноацилглицеролы, холестерол, а также желчные кислоты в полости кишечника образуют соединения, которые называются смешанными мицеллами. В смешанных мицеллах гидрофобная часть молекул обращена во внутрь мицелл, а гидрофильная – наружу, поэтому они хорошо растворяются в водной фазе полости тонкого кишечника. Стабильность мицелл обеспечивают в основном соли желчных кислот.

## **ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ И РЕСИНТЕЗ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА**

Мицеллы приближаются к обкладочным клеткам слизистой тонкого кишечника и липидные составные части диффундируют в мембрану, через мембрану проникают во внутрь клетки. Вместе с продуктами гидролиза липидов всасываются жирорастворимые витамины – А, Д, Е и К. В подвздошной кишке соли желчных кислот активно всасываются в кровь. Затем желчные кислоты через воротную вену доставляются в печень, из печени выделяются вновь в желчный пузырь и повторно участвуют в эмульгировании липидов. Такой путь желчных кислот называется «энтерогепатической циркуляцией». Каждая молекула желчной кислоты в сутки проходит 5-8 циклов, примерно 5% желчных кислот выделяется с калом (рис. 6-1).

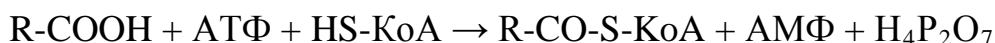


**Рис. 6-1. Энтерогепатический путь желчных кислот.**

1. Печень; 2. Желчный пузырь; 3. Воротная вена; 4. Кишечник.

Всасывание жирных кислот средней длины, например, образующиеся при переваривании липидов молока, происходит без участия мицелл. Эти жирные кислоты из клеток слизистой тонкого кишечника поступают в кровь, связываясь с альбумином транспортируются в печень.

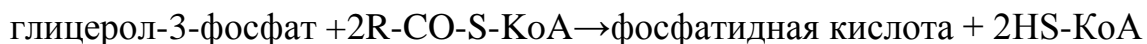
Из глицерина, 2-моноацилглицерола и жирных кислот в энтероцитах синтезируются триацилглицеролы и последовательность этой реакции называется ресинтезом. Жирные кислоты в ресинтезе участвуют только в активированном, т.е. в виде производного с коэнзим А состоянии:



Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой. Глицерин участвующий в ресинтезе превращается в глицерол-3-фосфат ферментом глицеролкиназой:



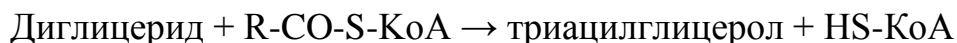
Глицерол-3-фосфату при помощи ацилтрансфераз соединяются жирные кислоты и образуется фосфатидная кислота:



В результате действия фосфатазы на фосфатидную кислоту образуется диглицерид:



Под действием диглицеролацилтрансферазы диглицериду присоединяется 3-я молекула жирной кислоты и образуется триацилглицерол:



В реакциях ресинтеза участвуют только жирные кислоты с длинной углеводородной цепью. В ресинтезе липидов участвуют не только всосавшиеся из кишечника жирные кислоты,

но жирные кислоты, синтезированные в организме, поэтому ресинтезированные липиды отличаются от липидов пищи.

В клетках слизистой тонкого кишечника молекулы всосавшегося холестерина соединяясь с ацил-КоА превращаются в эфиры. Эту реакцию катализирует ацилхолестеролацилтрансфераза (АХАТ). Активность этого фермента зависит от количества, поступающего в организм экзогенного холестерина.

### **ОБРАЗОВАНИЕ ХИЛОМИКРОНОВ**

В эпителиальных клетках тонкого кишечника ресинтезированные липиды, а также эфиры холестерина, жирорастворимые витамины, поступившие с пищей, образуют липопротеиновые комплексы – хиломикроны (ХМ). Основной белок (апопротеин) ХМ – апоВ-48. Этот белок закодирован в гене апо В-100 – белка липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируемого в печени. В кишечнике в результате посттранскрипционных изменений считывается только 48% длины последовательности мРНК от гена белка В-100, поэтому и белок называется апоВ-48. Белок апоВ-48 синтезируется и гликозилируется шероховатом ЭР. Затем в аппарате Гольджи формируются ХМ. Плотность ХМ очень низкая (ниже 0,95), а диаметр очень большой, поэтому они не могут проникать в капилляры. ХМ диффундируют в лимфатическую систему кишечника, а из неё – в грудной лимфатический проток. Из грудного лимфатического протока ХМ попадают в кровяное русло, т.е. с их помощью осуществляется транспорт экзогенных триглицеридов, холестерина и частично фосфолипидов из кишечника в кровь. В крови ХМ взаимодействуют с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) и получают от них апопротеины Е и С-II. После этого ХМ считаются созревшими.

Эндогенно синтезированные жиры в печени упаковываются в ЛПОНП и поступают в кровь. Уже через 1-2 ч после приёма пищи, содержащей жиры, наблюдается алиментарная гиперлипемия. Это физиологическое явление, характеризующееся в первую очередь повышением концентрации триглицеридов в крови и появлением в ней ХМ. Пик алиментарной гиперлипемии наблюдается через 4-6 ч после приёма пищи, а через 10-12 ч содержание

триглицеридов возвращается к нормальным величинам и ХМ полностью исчезают из кровяного русла. Печень и жировая ткань играют наиболее существенную роль в судьбе ХМ. Последние свободно диффундируют из плазмы крови в печёночные синусоиды. Допускается, что гидролиз триглицеридов ХМ происходит как внутри гепатоцитов, так и на их поверхности. ХМ и ЛПОНП не способны проникать в клетки жировой ткани и мышц. В связи с этим их триглицериды подвергаются гидролизу на поверхности эндотелия капилляров жировой ткани и мышц при участии фермента липопротеинлипазы.

Липопротеинлипаза синтезируется адипоцитами, миоцитами и кардиомиоцитами, а также ряда другими клетками. Она прикрепляется на наружной поверхности эндотелиальных клеток капилляров, где непосредственно контактирует с кровью. Данный фермент имеет 2 центра: центр связывания липопротеидов и каталитический центр для гидролиза жиров. Центр связывания узнает белок апо С-II на ХМ и происходит связывание ХМ, далее апо С-II активирует каталитический центр. Фермент начнёт гидролиз жиров и освобождающиеся жирные кислоты поступают в адипоциты или миоциты.

Разнообразные комбинации липидов и белков образуют частицы разной плотности, начиная с ХМ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и заканчивая липопротеинами очень высокой плотности (ЛПОВП), которые можно разделить ультрацентрифугированием. В настоящее время липопротеины разделяют на ХМ, ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и липопротеины очень высокой плотности (ЛПОВП). Однако для клиники имеют значение только содержание ХМ, ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП.

Химический состав и физические показатели этих липопротеидов приведены в (табл. 6-2 и 6-3).

**Таблица 6-2.**

**Химический состав основных липопротеинов крови человека**

Состав, %	Типы липопротеинов
-----------	--------------------

	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Белки	2	10	22	50
Фосфолипиды	3	18	21	27
Холестерол (Хс)	2	7	8	4
Эфиры Хс	3	10	42	16
ТАГ	85	55	7	3

Таблица 6-3.

**Физические показатели основных липопротеинов крови человека**

Показатели	Типы липопротеинов			
	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
<b>Функции</b>	Транспорт липидов из кле-ток кишечника (экзогенные липиды)	Транспорт липидов синтезированных в печени (эндогенные липиды)	Транспорт холестерина в ткани	Удаление избытка холестерина из клеток и других липопротеинов. Донор апопротеинов Е, А, С-I, С-II
<b>Место образования</b>	Эпителий тонкого кишечника	Клетки печени	кровь (ЛПОНП, ЛПОНП, и ЛПНП)	Клетки (тонкого кишечника, печени)
<b>Плотность, г/мл</b>	0,92-0,98	0,96-1,00	1,00-1,06	1,06-1,21
<b>Диаметр нМ частиц</b>	Больше 120	30-100	21-100	7-15
<b>Основные аполипопротеины</b>	В-48	В-100	В-100	А-1
	С- II	С- II		С- II
	Е	Е		Е

При редко встречающейся наследственной болезни – дефекте гена апопротеина В – нарушается синтез в печени апоВ-100 и кишечнике апоВ-48 белка. В результате в клетках слизистой кишечника ХМ, а в печени ЛПОНП не образуются. В клетках этих органов накапливаются капли липидов. Такое заболевание называется абеталипипропротеинемией, так как второе название ЛПОНП – пре-β-липопротеины.

ЛПВП образуются в печени. Под влиянием находящийся на поверхности этой частицы и

активируемый апо А1 белком– ферменталецитинхолестеролацилтрансферазы(ЛХАТ), свободный холестерин превращается в холестерид. Период полужизни ЛПВП в плазме крови равен 4 дням и его обмен ускоряется при нефротическом синдроме, гипертриглицеридемии и употреблении пищи богатой углеводами.

У женщин наблюдается более высокие значения содержания ЛПВП. Они повышаются также под действием эстрогенов, физической активности, алкоголя. У мужчин по сравнению с женщинами, наоборот, наблюдается более низкие значения содержания ЛПВП. Понижение содержания ЛПВП наблюдается также под действием прогестерона, ожирении, приеме пищи с большим содержанием углеводов, сахарном диабете, в результате курения.

Остатки ХМ, лишённые большинства своих триацилглицеринов, но пока содержащие холестерин и аполипопротеины, поступают через кровь в печень, где поглощаются в процессе эндоцитоза при содействии рецепторов аполипопротеинов. Триацилглицерины, попадающие таким путём в печень, могут быть окислены для получения энергии или предоставления исходных молекул для синтеза кетоновых тел. Если в рационе питания жирных кислот содержится больше, чем их требуется в качестве непосредственных источников энергии или предшественников молекул, в печени они превращаются в триацилглицерины, которые со специфическими аполипопротеинами упаковываются в ЛПОНП. По кровотоку ЛПОНП достигают жировых тканей, где в адипоцитах триацилглицерины извлекаются и собираются в липидные (жировые) капли.

В течение суток изменяется состав липопротеидов крови. Абсорбтивном периоде (особенно при приеме жирной пищи) в крови повышается содержание ХМ. При приеме пищи богатой углеводами образуются ЛПОНП, так как этот ЛП транспортирует липиды, синтезированные в печени. Постабсорбтивном периоде в крови бывают только ЛПНП и ЛПВП, их основная функция транспорт холестерина.

**Действие липопротеинлипазы на ХМ.** В крови триацилглицеролы, входящие в состав зрелых ХМ, гидролизуются ферментом липопротеинлипазой, или ЛП-липазой. ЛП-липаза

связана с гепарансульфатом (гетерополисахаридом), находящимся на поверхности эндотелиальных клеток, выстилающих стенки капилляров кровеносных сосудов. ЛП-липаза гидролизует молекулы жиров до глицерола и 3-х молекул жирных кислот. На поверхности ХМ различают 2 фактора, необходимых для активности ЛП-липазы – апоС-II и фосфолипиды. АпоС-II активирует фермент, а фосфолипиды участвуют в связывании фермента с поверхностью ХМ.

ЛП-липаза синтезируется в клетках многих тканей: жировой, мышечной, в лёгких, селезёнке, клетках лактирующей молочной железы. Изоферменты ЛП-липазы в разных тканях отличаются по значению  $K_m$ : ЛП-липаза жировой ткани имеет в 10 раз более высокое значение  $K_m$ , чем, например, ЛП-липаза сердца, поэтому гидролиз жиров ХМ в жировой ткани происходит в абсорбтивный период. Жирные кислоты поступают в адипоциты и используются для синтеза жиров. В постабсорбтивном состоянии, когда количество жиров в крови снижается, ЛП-липаза сердечной мышцы продолжает гидролизовать жиры в составе ЛПОНП, которые присутствуют в крови в небольшом количестве, и жирные кислоты используются этой тканью как источники энергии, даже при низкой концентрации жиров в крови. ЛП-липазы нет в печени, но на поверхности клеток этого органа имеется другой фермент – печёночная липаза, не действующая на зрелые ХМ, но гидролизующая жиры в ЛППП, которые образуются из ЛПОНП.

**Судьба жирных кислот, глицерола и остаточных хиломикрон.** В результате действия ЛП-липазы на жиры ХМ образуются жирные кислоты и глицерол. Основная масса жирных кислот проникает в ткани. В жировой ткани в абсорбтивный период жирные кислоты депонируются в виде триацилглицеролов, в сердечной мышце и работающих скелетных мышцах используются как источник энергии. Другой продукт гидролиза жиров, глицерол, растворим в крови, транспортируется в печень, где в абсорбтивный период может быть использован для синтеза жиров.

### **Резервирование и мобилизация липидов в жировой ткани**

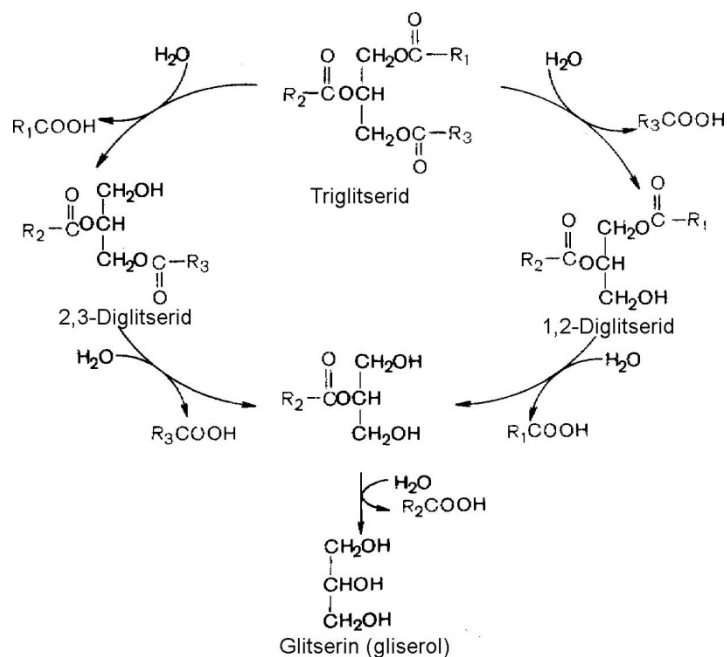
Приём пищи у людей может быть с большими интервалами, поэтому в организме выработаны механизмы депонирования энергетических запасов. Липиды – самые полезные и

основная форма депонирования энергии. В организме запасы гликогена не превышают 300 г и обеспечивают организм энергией в течение 1 суток. Депонированные липиды могут обеспечить организм в течение длительного времени (до 7-8 недель). Синтез липидов активируется в абсорбтивный период и происходит в основном жировой ткани и печени. Если жировая ткань – это место депонирования жиров, то в печени часть углеводов, принятых с пищей превращается в липиды, они выделяются в кровь в составе ЛПОНП и доставляются в другие ткани (в первую очередь в жировую ткань). Инсулин стимулирует синтез липидов в печени и жировой ткани. Когда глюкоза не обеспечивает организм энергией активируется мобилизация липидов. Такое состояние наблюдается в постабсорбтивном периоде, голодании и физической работе под влиянием гормонов глюкагона, адреналина и соматотропина. Жирные кислоты поступают в кровь и используются тканями в качестве энергетического материала.

### **МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРОВ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**

Адиipoциты (место депонирования жиров) располагаются в основном под кожей, образуя подкожный жировой слой, и в брюшной полости, образуя большой и малый сальники. Мобилизация жиров, т.е. гидролиз до глицерола и жирных кислот, происходит в постабсорбтивный период, при голодании и активной физической работе. Гидролиз внутриклеточного жира осуществляется под действием фермента гормончувствительной липазы - триацилглицеринлипазы(ТАГ-липазы). Этот фермент отщепляет одну жирную кислоту у первого углеродного атома глицерола с образованием диацилглицерола, а затем другие липазы гидролизуют его до глицерола и жирных кислот, которые поступают в кровь. Глицерол как водорастворимое вещество транспортируется кровью в свободном виде, а жирные кислоты (гидрофобные молекулы) в комплексе с белком плазмы – альбумином.





### Жирные кислоты активируются и переносятся в митохондрии

В 1948 г. Юджин Кеннеди и Альберт Ленинджер показали, что ферменты окисления жирных кислот в клетках животных находятся в матриксе митохондрий. Жирные кислоты с цепями из 12 и менее атомов углерода попадают в митохондрии без помощи мембранных переносчиков. Состоящие из 14 и более атомов углерода, а это большинство свободных жирных кислот (СЖК), получаемых с пищей или из жировой ткани, не способны пройти через митохондриальные мембраны. Вначале они должны пройти через три ферментативные реакции карнитинового переноса. Первая реакция катализируется особыми изоферментами (они специфичны к жирным кислотам с короткой, средней или более длинной углеродными цепями), которые находятся на внешней митохондриальной мембране. Это ацил-КоА-синтетазы, и они активируют главным образом следующую реакцию:

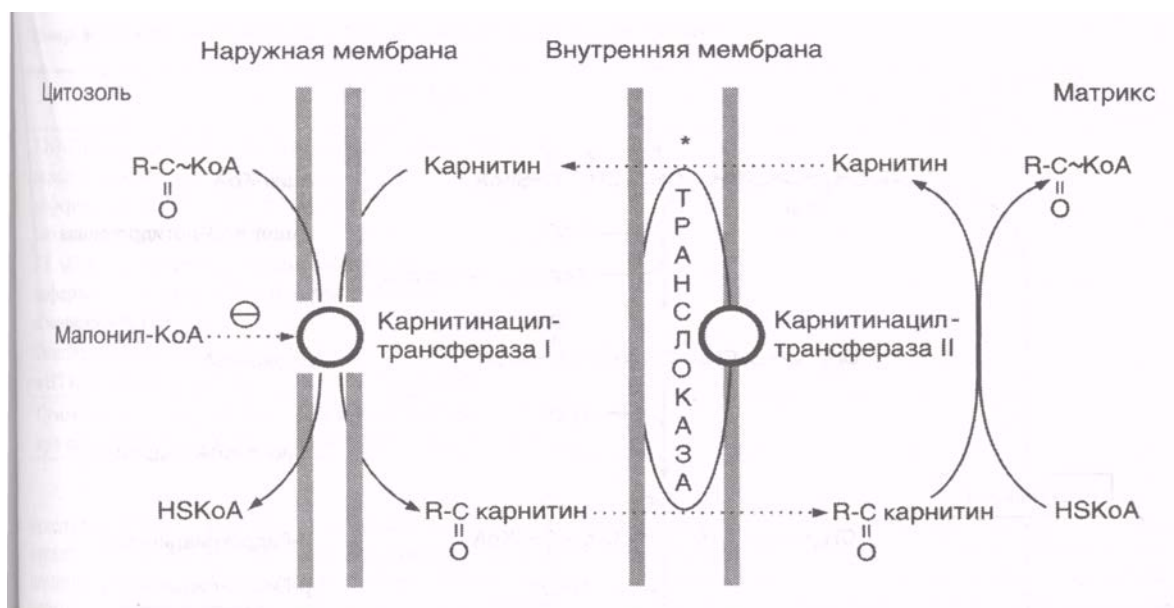


Таким образом, ацил-КоА-синтетазы катализируют образование тиоэфирной связи между карбоксильной группой жирной кислоты и тиоловой группой кофермента А, что даёт образование ацил-КоА-производных жирной кислоты и сопряжено с распадом АТФ до АМФ и ФФ. Реакция идёт в две стадии и включает ациладенилат жирной кислоты в качестве

промежуточного соединения. Подобно ацетил-КоА, ацил-КоА-производные жирных кислот – это высокоэнергетические соединения; их гидролиз до СЖК и КоА сопровождается большим отрицательным изменением стандартной свободной энергии. Образование ацил-КоА производных гораздо более выгодно благодаря гидролизу двух высокоэнергетических связей в АТФ; пиродифосфат, образующийся в реакции активации, тут же подвергается гидролизу под действием неорганической пиродифосфатазы, которая направляет реакцию активации в сторону образования ацил-КоА-производного жирной кислоты. Суммарная реакция:



Ацил-КоА-эфиры жирных кислот, образующиеся на цитозольной стороне внешней митохондриальной мембраны, могут переноситься в митохондрию и окисляться для образования АТФ или же используются в цитозоле для синтеза мембранных липидов. Жирные кислоты, предназначенные для окисления в митохондриях, временно присоединяются к гидроксильной группе карнитина, образуя ацилкарнитинное производное, что и есть вторая стадия трансмембранного транспорта. Эта переэтерификация катализируется карнитинацилтрансферазой I (Мм 88 000) на внешней мембране. В настоящее время нет свидетельств того, проникает ли ацил-КоА через внешнюю мембрану и превращается в карнитинный эфир в межмембранном пространстве или же карнитинный эфир образуется в цитозоле снаружи от внешней мембраны, а затем уже через неё попадает в межмембранное пространство. В любом из этих случаев переход в межмембранное пространство происходит через огромные поры (образованные белком порином) на внешней мембране. После этого ацилкарнитинный эфир жирной кислоты поступает в матрикс по механизму облегчённой диффузии через ацилкарнитинный/карнитинный переносчик внутренней митохондриальной мембраны.



Третья (последняя) стадия карнитинового переноса состоит в том, что ацильная группа жирной кислоты с помощью карнитинацилтрансферазы II (т. е. ферментативно) переносится с карнитина на внутримитохондриальный кофермент А. Этот изофермент, расположенный на внутренней поверхности внутренней митохондриальной мембраны, регенерирует ацил-КоА-производное жирной кислоты и высвобождает его вместе со свободным карнитином в матрикс. Карнитин вновь проникает в межмембранное пространство через ацилкарнитинный/карнитинный переносчик. Этот трехстадийный процесс переноса жирных кислот в митохондрии, включающий образование сложного эфира с КоА, трансэтерификацию с карнитином, после чего следует перенос и образование нового сложного эфира с КоА, связывает между собой два изолированных друг от друга пула кофермента А и ацил-КоА-производного жирной кислоты, один из которых находится в цитозоле, а другой в митохондриях. Эти пулы выполняют различные функции. Кофермент А в митохондриальном матриксе активно используется в окислительном расщеплении пирувата, жирных кислот и некоторых аминокислот, тогда как кофермент А в цитозоле участвует в биосинтезе жирных кислот. Ацил-КоА-производное жирной кислоты в цитозольном пуле может использоваться для синтеза мембранных липидов или участвовать в переносе в митохондриальный матрикс для окисления и

образования АТФ. Превращение в карнитиновый эфир направляет ацильный фрагмент жирной кислоты на путь окисления. Опосредованное карнитином проникновение лимитирует общую скорость окисления жирных кислот в митохондриях и служит точкой регуляции. Как только ацил-КоА-производное жирной кислоты оказывается внутри митохондрии, оно подвергается действию целого ряда ферментов матрикса.

### **Окисление жирных кислот**

Теория  $\beta$ -окисления жирных кислот создана 1904 году Ф. Кнопом. Жирные кислоты окисляются в митохондриях. Этот процесс назван  $\beta$ -окислением потому, что реакции окисления жирной кислоты происходят у  $\beta$ -углеродного атома.

Окисление жирных кислот в митохондрии происходит в три стадии. На первой стадии ( $\beta$ -окисление) происходит постепенное окислительное отщепление двух углеродных фрагментов с карбоксильного конца жирных кислот. Например, пальмитиновая кислота (пальмитат-ион при рН 7), состоящая из 16 углеродных атомов подвергается 7 последовательным окислительным этапам, каждый раз теряет два атома углерода в виде ацетил-КоА. После седьмой реакции последние два углерода пальмитата (в пальмитате они между C15 и C16) остаются в виде ацетил-КоА. В результате 16 углеродная цепь пальмитата превращается в 8 двууглеродные группы ацетил-КоА (ацетил). Для образования каждой молекулы ацетил-КоА при помощи дегидрогеназ необходимо отщепление четырёх атомов водорода (две пары электрона и четыре  $H^+$ ) с жирной кислоты.

**Первая стадия окисления жирных кислот состоит из четырёх ферментативных катализируемых реакций. В первой реакции при дегидрировании ацил-КоА-производного жирной кислоты образуется двойная связь между  $\alpha$ - и  $\beta$ -атомами углерода (C<sup>-2</sup> и C<sup>1</sup>) и получается *транс*- $\Delta^2$ -еноил-КоА (символ  $\Delta^2$  означает положение двойной связи при C<sup>-2</sup>).**

Первая реакция катализируется одним из трёх изоферментов, которые называются ацил-КоА-дегидрогеназами, каждый из этих изоферментов специфичен к ацилу жирной кислоты с определённой длиной углеродной цепи: ацил-КоА-дегидрогеназа с длиной цепи действует на жирные кислоты с 12-18 углерода; ацил-КоА-дегидрогеназа средней цепи — на жирные кислоты с 4-14 углерода; ацил-КоА-дегидрогеназа короткой цепи — на жирные кислоты с 4-8 углерода. Эти три изофермента относятся к флавопротеинам и содержат ФАД в качестве простетической группы. Электроны от ацил-КоА-производного переносятся на ФАД, и восстановленная форма дегидрогеназы тут же отдаёт их переносчику электронов в дыхательной цепи митохондрий — электрон переносящему флавопротеину. Катализируемая ацил-КоА-дегидрогеназой окисление аналогично дегидрированию сукцината в цикле трикарбоновых кислот; в обеих реакциях фермент прикреплен к внутренней мембране, между  $\alpha$ - и  $\beta$ -атомами углерода карбоновой кислоты образуется двойная связь, в роли акцептора электронов выступает ФАД и в итоге электроны поступают в дыхательную цепь и попадают на кислород, при этом синтезируется примерно 1,5 молекулы АТФ на одну пару электронов.

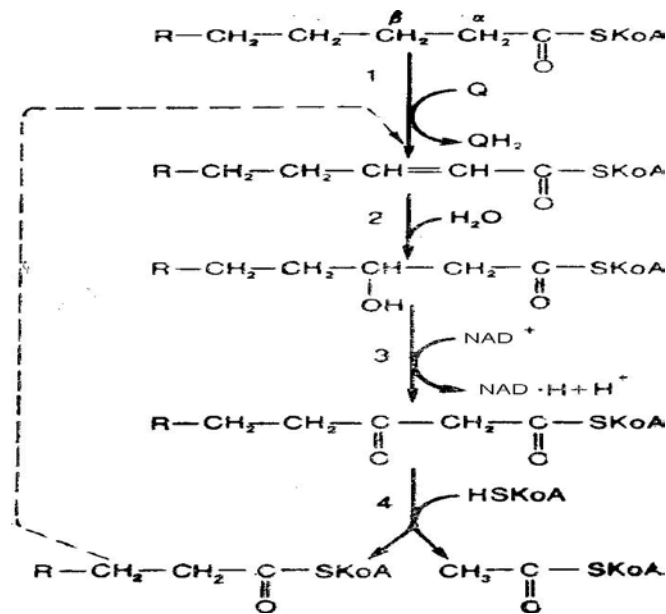
Во второй реакции цикла  $\beta$ -окисления двойной связи *транс*- $\Delta^2$ -еноил-КоА присоединяется вода с образованием  $\beta$ -кетил-КоА.

стереоизомера  $\beta$ -гидроксиацил-КоА (3-гидроксиацил-КоА). Эта реакция, катализируемая эноил-КоА-гидратазой, формально аналогична реакции фумаразы в цикле трикарбоновых кислот, в которой  $H_2O$  присоединяется к двойной  $\alpha$ - $\beta$ -связи

В третьей реакции  $L$ - $\beta$ -гидроксиацил-КоА дегидрируется под действием  $\beta$ -гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, образуя  $\beta$ -кетацил-КоА; в роли акцептора электронов выступает  $NAD^+$ . Этот фермент полностью специфичен  $L$ -стереоизомеру  $\beta$ -гидроксиацил-КоА. Образующийся в реакции  $NADH$  отдает электроны  $NADH$ -дегидрогеназе, электронному переносчику цепи, и как только электроны попадают на  $O_2$ ,  $ADP$  образуется  $ATP$ . Фермент  $\beta$ -гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа очень напоминает реакцию малатдегидрогеназы в цикле трикарбоновых кислот.

Четвертая (последняя) реакция цикла  $\beta$ -окисления катализируется  $\beta$ -кетацил-КоА-ацетилтрансферазой, которую чаще называют тиолазой и которая способствует реакции  $\beta$ -кетацил-КоА с молекулой свободного кофермента  $A$  для отщепления терминального двухуглеродного карбоксильного фрагмента исходной жирной кислоты в виде ацетил-КоА. Другим продуктом является кофермент  $A$  и жирной кислоты, теперь уже укороченный на два атома углерода. Эта реакция называется тиолизом (по аналогии с гидролизом), поскольку  $\beta$ -кетацил-КоА

расщепляет реакции с тиоловой группой кофермента А.



При каждом цикле  $\beta$ -окисления за счёт образовавшихся ФАДН<sub>2</sub> и НАДН синтезируется 5 молекул АТФ. На основании этого можно посчитать количество АТФ, образующийся при  $\beta$ -окислении каждой молекулы жирной кислоты. Например, при 7 циклах  $\beta$ -окисления пальмитиновой кислоты образуется  $5 \times 7 = 35$  АТФ и 8 молекул ацетил-КоА. При их полном окислении в цикле Кребса синтезируется  $8 \times 12 = 96$  АТФ. Таким образом, при полном окислении пальмитиновой кислоты синтезируется  $35 + 96 = 131$  молекул АТФ. Если учесть 1 мол АТФ использованную на активирование жирной кислоты, то для организма образуется 130 молекул АТФ.

### Окисление ненасыщенных жирных кислот

Для окисления ненасыщенных жирных кислот требуются две дополнительные реакции. Описанная выше последовательность окисления жирных кислот свойственна насыщенным кислотам (т.е. имеющим только одинарные связи в углеродной цепи). Однако большинство жирных кислот в триацилглицеринах и фосфолипидах животных и растений

ненасыщенные содержат одну или несколько двойных связей. Эти связи находятся в *cis*-конфигурации поэтому не могут подвергаться действию  $\beta$ -еноил-КоА-гидратазы фермента, катализирующего *cis*-соединение  $\text{H}_2\text{O}$  по двойной связи в *trans*-конфигурации  $\beta$ -еноил-КоА, который образуется в процессе  $\beta$ -окисления. Для  $\beta$ -окисления природных ненасыщенных жирных кислот требуются два дополнительных фермента: изомераза и редуктаза. Проиллюстрируем эти вспомогательные реакции на двух примерах. Олеат – распространённая  $\text{C}_{18}$ -углеродная мононенасыщенная жирная кислота с *cis*-конфигурацией двойной связи между  $\text{C}_{9}$  и  $\text{C}_{10}$  обозначается  $\beta$ -окислением олеат превращается в олеоил-КоА, как и насыщенные жирные кислоты, с помощью карнитинового переносчика попадает в митохондрии. После этого олеоил-КоА три раза проходит через цикл окисления жирных кислот, образуя три молекулы ацетил-КоА эфир кофермента А и  $\Delta^{3,12}$ -углеродной насыщенной жирной кислоты *cis*- $\Delta^3$ -додеценоил-КоА. Этот продукт не может служить субстратом для  $\beta$ -еноил-КоА-гидратазы, которая действует только на *trans*-двойные связи. Вспомогательный фермент  $\Delta^3, \Delta^2$ -еноил-КоА-изомераза делает из *cis*- $\Delta^3$ -еноил-КоА изомерный *trans*- $\Delta^2$ -еноил-КоА, который превращается  $\beta$ -еноил-КоА-гидратазой в соответствующий  $\beta$ -гидроксиацил-КоА *trans*- $\Delta^2$ -додеценоил-



КоА

Для окисления полиненасыщенных жирных кислот, например 18-углеродной линолеата, имеющего конфигурацию  $\text{цис-}\Delta^9, \text{цис-}\Delta^{12}$ , необходим фермент линолеил-КоА-липоксигеназа. Линолеил-КоА проходит три раза через последовательность (3-окисления) образуя три молекулы ацетил-КоА и эфир кофермента А и 12-углеродной ненасыщенной жирной кислоты конфигурацией  $\text{цис-}\Delta^3, \text{цис-}\Delta^6$ . Этот промежуточный продукт не подвержен действию ферментов (3-окисления) о двойные связи находятся не в том положении и имеют не ту конфигурацию ( $\text{цис-}$ ,  $\text{транс-}$ ). Однако совместное действие линолеил-КоА-изомеразы и 2,4-диеноил-КоА-редуктазы даёт возможность этому интермедиату вновь попасть в цикл  $\beta$ -окисления при расщеплении дать шесть молекул ацетил-КоА. Общим результатом является превращение линолеата в девять молекул ацетил-СоА.

Большинство природных липидов содержат жирные кислоты с нечётным числом атомов углерода; жирные кислоты с чётным числом атомов углерода встречаются в липидах многих растений и некоторых морских организмов. У крупного рогатого скота и других жвачных животных в процессе ферментации углеводов в рубце в огромных количествах образуется трех-углеродный пропионат ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}^-$ );

окисляе в печени и других тканях. Пропионат в небольших количествах добавляют в некоторые хлебопродукты в качестве ингибитора образования плесени.

#### $\omega$ -окисление жирных кислот

Среди употребляемых жирных кислот арахидоновая кислота занимает особое место, так как в этой кислоте имеется четыре двойных связей, и они расположены в  $\omega$ -положении. Хотя митохондриальное  $\beta$ -окисление, в котором ферменты действуют на карбоксильном конце жирной кислоты, и является важнейшим путём катаболизма жирных кислот в клетках животных, у некоторых видов, включая позвоночных, есть другой путь, приводящий к окислению  $\omega$  (омега) углерода - атома углерода, который наиболее удалён от карбоксильной группы. Специфические  $\omega$ -окислению ферменты находятся (у позвоночных) в эндоплазматическом ретикулуме печени и почек, а в качестве субстрата предпочтение отдаётся жирным кислотам с 10-12 атомами углерода. У млекопитающих  $\omega$ -окисление - это обычно второстепенный путь распада жирных кислот, однако в случае нарушения  $\beta$ -окисления (например, из-за мутации или из-за недостатка жирнителя) оно приобретает намного большее значение.

На первой стадии гидроксильная группа присоединяется к  $\omega$ -углероду. Кислород для этой группы приходит от молекулярного кислорода в результате сложной реакции, включающей цитохром

$\text{P}_4\text{O}_{10}$  и донор электронов НАДФН. Реакции такого типа катализируют многофункциональные оксидазы. Действуют ещё два фермента: алкогольдегидрогеназа окисляет гидроксильную группу до альдегида, а альдегиддегидрогеназа окисляет альдегидную группу до карбоновой кислоты, образуя жирную кислоту карбоксильными группами на каждом конце. На этом этапе любой из концов можно прикрепить ко ферменту А так, чтобы молекула могла попасть в митохондрию и подвергнуться  $\beta$ -окислению привычным способом. При каждом прохождении по маршруту  $\beta$ -окисления жирные кислоты с «двойными концами» образуют карбоновые кислоты, например, янтарную кислоту, которая поступает в цикл трикарбоновых кислот, и адипиновую кислоту.

#### Метаболизм кетоновых тел

У людей и большинства других млекопитающих ацетил-КоА образующийся в печени в процессе окисления жирных кислот, может либо поступить в цикл трикарбоновых кислот, либо превратиться в «кетоновые тела» - ацетон, ацетоацетат и D- $\beta$ -гидроксибутират для экспорта в другие ткани. Ацетон, образующийся в меньших количествах, чем остальные кетоновые тела, испаряется. Ацетоацетат и D- $\beta$ -гидроксибутират переносятся кровью к тканям, везде кроме печени, и в тканях они превращаются в ацетил-КоА.

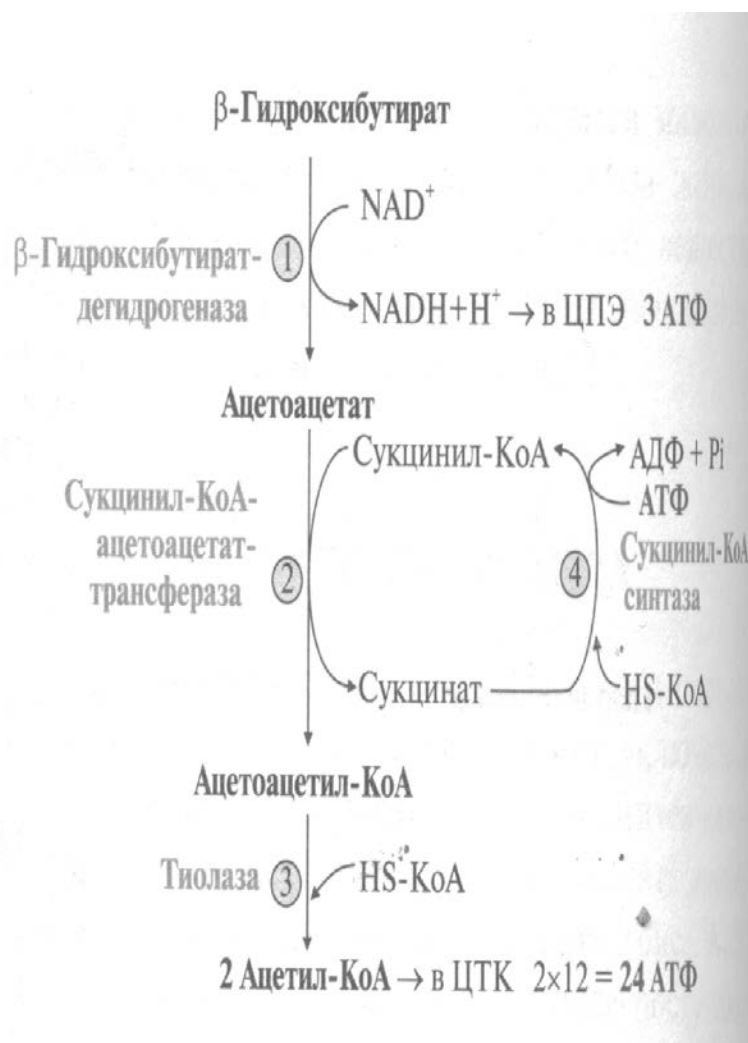
окисляются в цикле трикарбоновых кислот. Кетоновые тела дают энергию таким тканям, как скелетные и сердечная мышца, корковое вещество почек. Мозг, который в качестве источника энергии использует преимущественно глюкозу, в условиях голодания может приспособиться к употреблению ацетоацетата или D-β-гидроксибутирата. Образование и экспорт кетоновых тел из печени во внепеченочные ткани позволяет жирным кислотам непрерывно окисляться в печени, если ацетил-КоА не окисляется в цикле трикарбоновых кислот.

Первая стадия образования ацетоацетата происходит в печени и заключается в ферментативной конденсации двух молекул ацетил-КоА, которую катализирует тиолаза; это последнее обращение последнего шага β-окисления. Затем ацетоацетил-КоА конденсируется с ацетил-КоА, образуя **β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА**, который распадается на свободный ацетоацетат и ацетил-КоА. Ацетоацетат обратимо восстанавливается митохондриальным ферментом D-β-гидроксибутиратдегидрогеназой до D-β-гидроксибутирата.

У здорового человека из ацетоацетата в очень малых количествах образуется ацетон, который легко декарбоксилируется – либо спонтанно, либо под действием **ацетоацетатдекарбоксилазы**. Поскольку при нелеченом диабете образуется много ацетоацетата, в крови наблюдается высокое содержание токсичного ацетона. Ацетон летуч и придаёт дыханию характерный запах, что иногда помогает при диагностике диабета.

Во внепеченочных тканях D-β-гидроксибутиратдегидрогеназа окисляет D-β-гидрокси-β-бутират до ацетоацетата. Ацетоацетат активируется в реакции, катализируемой **β-кетоацил-КоА-трансферазой**. При переносе КоА с **сукцинил-КоА** промежуточное соединение цикла трикарбоновых кислот,

образует сложный эфир к фермента. Затем ацетоацетил -КоА распадается под действием тиолазы на две молекулы ацетил -КоА, которые вступают в цикл трикарбоновых кислот.



Таким образом, кетоновые тела используются в качестве источника энергии во всех тканях, за исключением печени, в которой отсутствует тиолаза. Поэтому печень производит кетоновые тела для других тканей, но сама их не использует.

Образование экспорт кетоновых тел печенью позволяет жирным кислотам непрерывно окисляться с минимальным окислением ацетил -КоА. Например, если промежуточные соединения цикла трикарбоновых кислот перекачиваются для синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза, окисление интермедиата цикла притормаживается – а, следовательно, и окисление ацетил-КоА. Более того, печень содержит всего лишь ограниченные количества кофермента А и, если большая часть его связана в ацетил-КоА,  $\beta$ -окисление замедляется из-за нехватки свободного кофермента. Образование и экспорт кетоновых тел высвобождает кофермент А, делая окисление жирных кислот непрерывным.

Голодание и нелеченые диабеты приводят к перепроизводству кетоновых тел, а вместе с этим и к некоторым медицинским проблемам. Во время голодания из-за глюконеогенеза количество промежуточных соединений цикла трикарбоновых кислот резко уменьшается, направляя ацетил-КоА в сторону образования кетоновых тел. При нелеченом диабете когда содержание инсулина недостаточно, внепеченочные ткани не могут эффективно всасывать глюкозу из крови, как для получения энергии и для превращения её в жиры. В этих условиях содержание малонил -КоА (стартового вещества для синтеза жирных кислот) падает, ингибирование карнитинацилтрансферазы I ослабляет жирные кислоты проникают в митохондрии для распада ацетил -КоА который, однако, не может пройти через цикл трикарбоновых кислот, поскольку промежуточные соединения цикла были переключены на использование в качестве

субстратом в глюконеогенезе. В итоге накопление ацетил-КоА ускоряет образование кетоновых тел в таком количестве, которое превышает способность внепеченочных тканей окислять их. Повышенные уровни ацетоацетата и D-β-гидроксибутирата в крови уменьшают её pH, вызывая состояние неизвестное как ацидоз. В предельных случаях ацидоз может привести к коме, а в некоторых случаях – к смерти. Содержание кетоновых тел в крови и моче диабетиков может быть очень высоким – концентрация в крови 90 мг/дл (норма <3 мг/дл), а в утренней моче 500 мг/24ч (норма 125 мг/24ч). Такое состояние называется кетозом.

При очень низкокалорийной диете в качестве основного источника энергии используют жиры, запасённые в жировой ткани. У таких людей также повышено содержание кетоновых тел в крови и моче. Чтобы избежать опасности ацидоза и кетоза (кетацидоза) необходимо следить за эт

## СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

С пищей в организм поступают разнообразные жирные кислоты, в том числе и незаменимые. Значительная часть заменимых жирных кислот синтезируется в печени, в меньшей степени – в жировой ткани и лактирующей молочной железе. Источником углерода для синтеза жирных кислот служит ацетил-КоА, образующийся при распаде глюкозы в абсорбтивном периоде. Таким образом, избыток углеводов, поступающих в организм, трансформируется в жирные кислоты, а затем в жиры.

Синтез жирных кислот происходит в цитозоле клеток, поэтому ацетил-КоА должен быть транспортирован через внутреннюю мембрану митохондрий в цитозоль. Однако внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ацетил-КоА, поэтому в матриксе митохондрий ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом с образованием цитрата при участии цитратсинтазы:



Затем транслоказа переносит цитрат в цитоплазму. Перенос цитрата в цитоплазму происходит только при увеличении количества цитрата в митохондриях, когда изоцитратдегидрогеназа и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа ингибированы высокими концентрациями НАДН и АТФ. Эта ситуация создаётся в абсорбтивном периоде, когда клетка печени получает достаточное количество источников энергии. В цитоплазме цитрат расщепляется под действием фермента цитратлиазы:



Ацетил-КоА в цитоплазме служит исходным субстратом для синтеза жирных кислот, а оксалоацетат в цитозоле подвергается следующим превращениям (см. схему).

**Схема северин стр 401**

Пируват транспортируется обратно в матрикс митохондрий. Восстановленный в результате действия малик-фермента НАДФН используется как донор водорода для последующих реакций синтеза жирных кислот. Другой источник НАДФН – окислительные стадии пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы.

**Образование малонил-КоА** из ацетил-КоА – регуляторная реакция в биосинтезе жирных кислот.

Первая реакция синтеза жирных кислот – превращение ацетил-КоА в малонил-КоА. Фермент, катализирующий эту реакцию (ацетил-КоА-карбоксилаза), относят к классу лигаз. Он содержит ковалентно связанный биотин. В первой стадии реакции  $\text{CO}_2$  ковалентно связывается с биотином за счёт энергии АТФ, во второй стадии  $\text{COO}^-$  переносится на ацетил-КоА с образо-

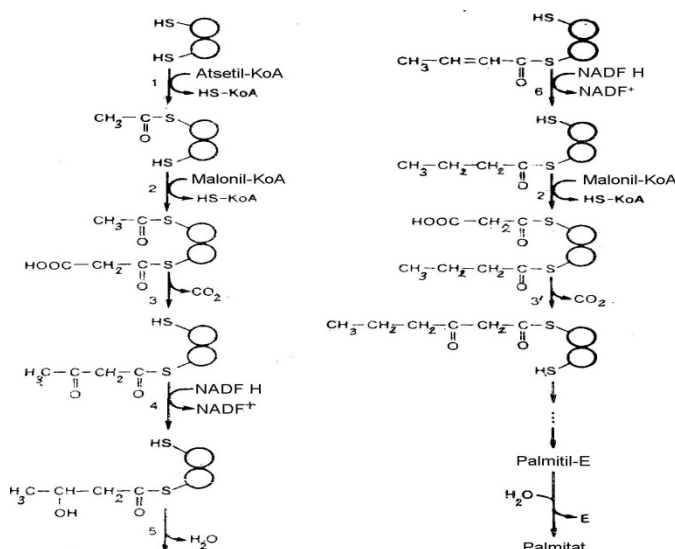


ванием малонил-КоА. Активность фермента ацетил-КоА-карбоксилазы определяет скорость всех последующих реакций синтеза жирных кислот.



После образования малонил-КоА синтез жирных кислот продолжается на мультиферментном комплексе – синтазе жирных кислот (пальмитоилсинтетазе). Этот фермент состоит из 2-х идентичных протомеров, каждый из которых имеет доменное строение и, соответственно, 7 центров, обладающих разными каталитическими активностями. Этот комплекс последовательно удлиняет радикал жирной кислоты на 2 углеродных атома, донором которых служит малонил-КоА. Конечный продукт работы этого комплекса – пальмитиновая кислота, поэтому прежнее название этого фермента – пальмитоилсинтетаза.

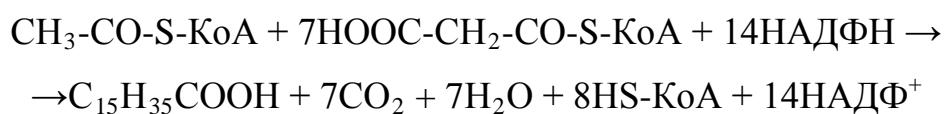
Первая реакция – перенос ацетильной группы ацетил-КоА на тиоловую группу цистеина ацетилтрансацилазным центром. Затем от малонил-КоА остаток малонила переносится на сульфгидрильную группу ацилпереносящего белка малонилтрансацилазным центром. После этого комплекс готов к первому циклу синтеза. Ацетильная группа конденсируется с остатком малонила по месту отделившегося  $\text{CO}_2$ . Реакция катализируется кетоацилсинтазным центром. Образовавшийся радикал ацетоацетила последовательно восстанавливается кетоацилредуктазой, затем дегидратируется и опять восстанавливается еноилредуктазой – активными центрами комплекса. В результате первого цикла реакций образуется радикал бутирила, связанный с субъединицей синтазы жирных кислот.



Перед вторым циклом радикал бутирила переносится из позиции 2 в позицию 1 (где находился ацетил в начале первого цикла реакций). Затем остаток бутирила подвергается тем же превращениям и удлиняется на 2 углеродных атома, происходящих из малонил-КоА.

Аналогичные циклы реакций повторяются до тех пор, пока не образуется радикал пальмитиновой кислоты, который под действием тиоэстеразного центра гидролитически отделяется от ферментного комплекса, превращаясь в свободную пальмитиновую кислоту (пальмитат).

Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты из ацетил-КоА и малонил-КоА имеет следующий вид:



#### **БИОСИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ ХОЛЕСТЕРОЛА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ**

Холестерол – стероид специфичный для организма животных и человека. Синтезируется во многих тканях человека. В печени синтезируется более 50%, а в тонком кишечнике – 15-20% холестерина. Остальная часть синтезируется в коже, корковом слое надпочечников, половых железах. В сутки в организме синтезируется примерно 1 г, а с пищей принимается 300-500 мг холестерина. Обмен холестерина чрезвычайно сложен – только для его синтеза необходимо осуществление около 100 последовательных реакций. Всего в обмене холестерина участвует около 300 разных белков. Нарушения обмена холестерина приводят к одному из наиболее распространённых заболеваний – атеросклерозу. Смертность от последствий атеросклероза (инфаркт миокарда, инсульт) лидирует в общей структуре смертности населения. Накопление холестерина в организме приводит к развитию и другого распространённого заболевания – желчнокаменной болезни.

## **СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ**

Реакции синтеза холестерина происходят в цитозоле клеток. Это один из самых длинных метаболических путей в организме человека.

### **Образование мевалоната**

Сложный путь синтеза холестерина можно разделить на 3 этапа: I – превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту, II – образование сквалена из мевалоновой кислоты, III – циклизация сквалена в холестерин.

Первый этап заканчивается образованием мевалоната (мевалоновой кислоты). Две молекулы ацетил-КоА конденсируются ферментом тиолазой с образованием ацетоацетил-КоА. Фермент гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза присоединяет третий ацетильный остаток с образованием ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА). Эта последовательность реакций сходна с начальными стадиями синтеза кетоновых тел. Однако реакции синтеза кетоновых тел происходят в митохондриях печени, а реакции синтеза холестерина – в цитозоле клеток.

Следующая реакция, катализируемая ГМГ-КоА-редуктазой, является регуляторной в метаболическом пути синтеза холестерина. В этой реакции происходит восстановление ГМГ-КоА до мевалоната с использованием 2 молекул НАДФН. Фермент ГМГ-КоА-редуктаза – гликопротеин, пронизывающий мембрану ЭР, активный центр которого выступает в цитозоль.

**Николаев, 314 стр.**

### **Образование сквалена**

На втором этапе синтеза мевалонат превращается в пятиуглеродную изопреноидную структуру, содержащую пирофосфат – изопентенилпирофосфат. Продукт конденсации 2 изопреновых единиц – геранилпирофосфат. Присоединение ещё 1 изопреновой единицы приводит к образованию фарнезилпирофосфата – соединения, состоящего из 15 углеродных атомов. Две молекулы фарнезилпирофосфата конденсируются с образованием сквалена – углеводорода линейной структуры, состоящего из 30 углеродных атомов.

**Николаев, 314 стр.**

## Образование холестерина

На третьем этапе синтеза холестерина сквален через стадию образования эпоксида ферментом циклазой превращается в молекулу ланостерола, содержащую 4 конденсированных цикла и 30 атомов углерода. Далее происходит 20 последовательных реакций, превращающих ланостерол в холестерол. На последних этапах синтеза от ланостерола отделяется 3 атома углерода, поэтому холестерол содержит 27 углеродных атомов.

Николаев, 314 стр.

У холестерина имеется насыщенная разветвлённая боковая цепь из 8 углеродных атомов в положении 17, двойная связь в кольце В между атомами углерода в положениях 5 и 6, а также гидроксильная группа в положении 3.

В организме человека изопентенилпирофосфат также служит предшественником убихинона (КоQ) и долихола, участвующего в синтезе гликопротеинов.

## Этерификация холестерина

В некоторых тканях гидроксильная группа холестерина этерифицируется с образованием более гидрофобных молекул – эфиров холестерина. Реакция катализируется внутриклеточным ферментом АХАТ (ацилКоА:холестеролацилтрансферазой).

Реакция этерификации происходит также в крови в ЛПВП, где находится фермент ЛХАТ (лецитин:холестеролацилтрансфераза). Эфиры холестерина – форма, в которой они депонируются в клетках или транспортируются кровью. В крови около 75% холестерина находится в виде эфиров.

## Регуляция синтеза холестерина

Регуляция активности ключевого фермента синтеза холестерина (ГМГ-КоА-редуктазы) происходит путём «фосфорилирования/дефосфорилирования» ГМГ-КоА-редуктазы. При увеличении соотношения инсулин/глюкагон этот фермент дефосфорилируется и переходит в активное состояние. Действие инсулина осуществляется через 2 фермента: **фосфатазу киназы ГМГ-КоА-редуктазы**, которая превращает киназу в неактивное дефосфорилированное

состояние; **фосфатазу ГМГ-КоА-редуктазы** путём превращения её в дефосфорилированное активное состояние. Результатом этих реакций служит образование дефосфорилированной активной формы ГМГ-КоА-редуктазы. Следовательно, в абсорбтивный период синтез холестерина увеличивается. В этот период увеличивается и доступность исходного субстрата для синтеза холестерина – ацетил-КоА (в результате приёма пищи, содержащей углеводы и жиры, так как ацетил-КоА образуется при распаде глюкозы и жирных кислот). В постабсорбтивном состоянии глюкагон через протеинкиназу А стимулирует фосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы, переводя её в неактивное состояние. Это действие усиливается тем, что одновременно глюкагон стимулирует фосфорилирование и инактивацию фосфатазы ГМГ-КоА-редуктазы и фосфорилирование киназы ГМГ-КоА-редуктазы, удерживая, таким образом, ГМГ-КоА-редуктазу в фосфорилированном неактивном состоянии. В результате синтез холестерина в постабсорбтивном периоде и при голодании ингибируется.

#### **Ингибирование синтеза ГМГ-КоА-редуктазы.**

Конечный продукт метаболической пути (холестерол) снижает скорость транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы, подавляя таким образом собственный синтез. В печени активно идёт синтез жёлчных кислот из холестерина, поэтому и жёлчные кислоты (как конечные продукты синтеза) подавляют активность гена ГМГ-КоА-редуктазы. Так как молекула ГМГ-КоА-редуктазы существует около 3 ч после синтеза, то ингибирование синтеза этого фермента конечным продуктом метаболической пути (холестеролом) является эффективной регуляцией.

#### **Выведение холестерина из организма.**

Структурная основа холестерина – циклопентанпергидрофенантрен не может быть расщеплен до  $\text{CO}_2$  и воды, как другие органические компоненты, поступающие с пищей или синтезированные в организме. Поэтому основное количество холестерина выводится в виде жёлчных кислот. Некоторое количество жёлчных кислот выделяется в неизменённом виде, а часть подвергается действию ферментов бактерий в кишечнике. Продукты их разрушения (в основном, вторичные жёлчные кислоты) выводятся из организма.

Часть молекул холестерина в кишечнике под действием ферментов бактерий восстанавливается по двойной связи в кольце В, в результате чего образуются 2 типа молекул — холестанол и копростанол, выводимые с фекалиями. В сутки из организма выводится от 1,0 г до 1,3 г холестерина, основная часть удаляется с фекалиями.

## **В. СИНТЕЗ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ**

### **ИЗ ХОЛЕСТЕРОЛА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ**

Жёлчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Часть жёлчных кислот в печени подвергается реакции конъюгации — соединения с гидрофильными молекулами (глицином и таурином). Жёлчные кислоты обеспечивают эмульгирование жиров, всасывание продуктов их переваривания и некоторых гидрофобных веществ, поступающих с пищей, например жирорастворимых витаминов и холестерина. Жёлчные кислоты также всасываются, через воротную вену попадают опять в печень и многократно используются для эмульгирования жиров. Этот путь называют энтерогепатической циркуляцией жёлчных кислот.

### **Синтез жёлчных кислот**

В организме за сутки синтезируется 200-600 мг жёлчных кислот. Первая реакция синтеза — образование 7- $\alpha$ -гидроксихолестерола является регуляторной. Фермент 7- $\alpha$ -гидроксилаза, катализирующий эту реакцию, ингибируется конечным продуктом — жёлчными кислотами. 7- $\alpha$ -Гидроксилаза представляет собой одну из форм цитохрома P<sub>450</sub> и использует кислород как один из субстратов. Один атом кислорода из O<sub>2</sub> включается в гидроксильную группу в положении 7, а другой восстанавливается до воды. Последующие реакции синтеза приводят к формированию 2 видов жёлчных кислот: холевой и хенодезоксихолевой, которые называют «первичными жёлчными кислотами».

### **Конъюгирование жёлчных кислот.**

Конъюгирование — присоединение ионизированных молекул глицина или таурина к карбоксильной группе жёлчных кислот; усиливает их детергентные свойства, так как увеличивает амфифильность молекул.

Конъюгация происходит в клетках печени и начинается с образования активной формы жёлчных кислот. Затем присоединяется таурин или глицин, и в результате образуется 4 варианта конъюгатов: таурохолевая и таурохенодезоксихолевая, гликохолевая или гликохенодезоксихолевая кислоты (они значительно более сильные эмульгаторы, чем исходные жёлчные кислоты).

Конъюгатов с глицином образуется в 3 раза больше, чем с таурином, так как количество таурина ограничено.

### **Энтерогепатическая циркуляция жёлчных кислот. Превращения жёлчных кислот в кишечнике.**

Продукты гидролиза жиров всасываются в основном в верхнем отделе тонкого кишечника, а соли жёлчных кислот – в подвздошной кишке. Около 95% жёлчных кислот, попавших в кишечник, возвращается в печень через воротную вену, затем опять секретируются в жёлчь и повторно используются в эмульгировании жиров. Этот путь жёлчных кислот называют энтерогепатической циркуляцией. В сутки всего реабсорбируется 12-32 г солей жёлчных кислот, так как в организме имеется 2-4 г жёлчных кислот, и каждая молекула жёлчной кислоты проходит этот круг 6-8 раз.

Часть жёлчных кислот в кишечнике подвергается действию ферментов бактерий, которые отщепляют глицин и таурин, а также гидроксильную группу в положении 7 жёлчных кислот. Жёлчные кислоты, лишённые этой гидроксильной группы, называют вторичными. Вторичные жёлчные кислоты: дезоксихолевая, образующаяся из холевой, и литохолевая, образующаяся из дезоксихолевой, хуже растворимы, медленнее всасываются в кишечнике, чем первичные жёлчные кислоты. Поэтому с фекалиями в основном удаляются вторичные жёлчные кислоты. Однако реабсорбированные вторичные жёлчные кислоты в печени опять превращаются в первичные и участвуют в эмульгировании жиров. За сутки из организма выводится 500-600 мг жёлчных кислот. Путь выведения жёлчных кислот одновременно служит и основным путём выведения холестерина из организма. Для восполнения потери жёлчных кислот с фекалиями в

печени постоянно происходит синтез жёлчных кислот из холестерина в количестве, эквивалентном выведенным жёлчным кислотам. В результате пул жёлчных кислот (2-4 г) остаётся постоянным.

### **Болезни, обусловленные нарушением обмена холестерина.**

Желчнокаменная болезнь – патологический процесс, при котором в жёлчном пузыре образуются камни, основу которых составляет холестерол.

Выделение холестерина в жёлчь должно сопровождаться пропорциональным выделением жёлчных кислот и фосфолипидов, удерживающих гидрофобные молекулы холестерина в жёлчи в мицеллярном состоянии (табл.Х).

Таблица Х.

Состав желчи

Состав желчи	Содержание компонентов желчи в ммоль/л
Желчные кислоты	310
Фосфатидилхолин	8
Холестерол	25
Желчные пигменты	3,2

У большинства больных желчнокаменной болезнью активность ГМГ-КоА-редуктазы повышена, следовательно, увеличен синтез холестерина, а активность 7- $\alpha$ -гидроксилазы, участвующей в синтезе жёлчных кислот, снижена. В результате синтез холестерина увеличен, а синтез жёлчных кислот из него замедлен, что приводит к диспропорции количества холестерина и жёлчных кислот, секретлируемых в жёлчь.

Если эти пропорции нарушены, то холестерол начинает осаждаться в жёлчном пузыре, образуя вначале вязкий осадок, который постепенно становится более твёрдым. Иногда он пропитывается билирубином – продуктом распада гема, белками и солями кальция. Камни, образующиеся в жёлчном пузыре, могут состоять только из холестерина (холестериновые камни) или



из смеси холестерина, билирубина, белков и кальция. Холестериновые камни обычно белого цвета, а смешанные камни – коричневого цвета разных оттенков. Причин, приводящих к изменению соотношения жёлчных кислот и холестерина, в жёлчи много: пища, богатая холестерином, гиперкалорийное питание, застой жёлчи в жёлчном пузыре, нарушение энтерогепатической циркуляции, нарушения синтеза жёлчных кислот, инфекции жёлчного пузыря.

Если камни начинают перемещаться из жёлчного пузыря в жёлчные протоки, то они вызывают спазм жёлчного пузыря и протоков, что больной ощущает как приступ сильной боли. Если камень перекрывает проток некоторое время, то нарушается поступление жёлчи в кишечник, жёлчные пигменты проходят через мембраны гепатоцитов в сторону синусоидов и попадают в кровь, что приводит к развитию обтурационной (подпечёночной) желтухи.

В начальной стадии образования камней можно применять в качестве лекарства – хенодезоксихолевую кислоту. Попадая в жёлчный пузырь, эта жёлчная кислота постепенно растворяет осадок холестерина (холестериновые камни), однако это медленный процесс, требующий нескольких месяцев.

### **Дислипипротейнемии.**

#### **ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ И РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Дислипипротейнемии – нарушения обмена липопротеинов крови и, соответственно, нарушения обмена липидов, транспортируемых ими. Дислипипротейнемии проявляются чаще всего повышением концентрации либо одного типа ЛП, либо сочетанным увеличением содержания нескольких типов ЛП. В настоящее время имеется несколько классификаций дислипипротейнемий. Основная классификация представлена в табл.

(табл. XX).

Таблица

#### Дислипипротейнемии

Тип и название	Генетический дефект	Изменение липидного
----------------	---------------------	---------------------

дислиппротеинемий		обмена
Тип I (наследственная недостаточность ЛП-липазы)	Дефект структуры ЛП-липазы. Дефект структуры АпоС-II	↑ в крови ХМ и ЛПОНП, нет риска атеросклероза, гипертриглицеролемии
Тип II (семейная гиперхолестеролемиа)	Дефект рецепторов ЛПНП или мутация гена апоВ-100	↑ концентрации ЛПНП, гиперхолестеролемиа, ранний атеросклероз, ксантомадоз
Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемиа, нарушение удаления остаточных липопротеинов из крови)	Дефект в структуре апоЕ, синтез изоформы апоЕ <sub>2</sub> , которая не взаимодействует с рецепторами	↑ концентрации остаточных ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП. Гиперхолестеролемиа, гипертриглицеролемиа, ранний атеросклероз, ксантомадоз
Тип IV и V (семейная гипертриглицеролемиа)	Генетически гетерогенная группа заболеваний. Избыточная продукция ЛПОНП как результат гиперинсулинемии	↑ концентрации ЛПОНП, ЛПНП, гипертриглицеролемиа, умеренная гиперхолестеролемиа. Атеросклероз, снижение толерантности к глюкозе, ксантомадоз

### **Наиболее распространены нарушения обмена холестерина и триацилглицеролов.**

Нарушения обмена холестерина чаще всего приводят к гиперхолестеролемии и последующему развитию атеросклероза. При атеросклерозе происходит образование на стенках артерий так называемых атеросклеротических бляшек, представляющих собой в основном отложения холестерина. Атеросклеротические бляшки разрушают клетки эндотелия сосудов, и в таких местах часто образуются тромбы. Атеросклероз – полигенное заболевание. Одна из основных причин развития атеросклероза – нарушение баланса между поступлением холестерина с пищей, его синтезом и выведением из организма. Выведение холестерина ограничено, не превышает 1,2-1,5 г/сут, а поступление с пищей при неправильном питании может превысить этот барьер, поэтому с возрастом постепенно происходит накопление холесте-

роля в организме. Важным фактором развития атеросклероза являются генетические дефекты белков и ферментов, участвующих в обмене холестерина.

### **Гиперхолестеролемиа. Роль алиментарных факторов в развитии гиперхолестеролемиа**

Концентрация холестерина в крови взрослых людей составляет  $200 \pm 50$  мг/дл ( $5,2 \pm 1,2$  ммоль/л) и, как правило, увеличивается с возрастом. Превышение нормальной концентрации холестерина в крови называют гиперхолестеролемиа.

Гиперхолестеролемиа часто развивается вследствие избыточного поступления холестерина с пищей, а также углеводов и жиров. Гиперкалорийное питание – один из распространённых факторов развития гиперхолестеролемиа, так как для синтеза холестерина необходимы только ацетил-КоА, АТФ и НАДФН. Все эти субстраты образуются при окислении глюкозы и жирных кислот, поэтому избыточное поступление этих компонентов пищи способствует развитию гиперхолестеролемиа. В норме поступление холестерина с пищей снижает синтез собственного холестерина в печени, однако с возрастом эффективность регуляции у многих людей снижается.

Правильное питание в течение всей жизни – важнейший фактор профилактики гиперхолестеролемиа. Доказана корреляция между увеличением концентрации холестерина в плазме крови и смертностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы – инфаркта миокарда и инсульта, развивающихся в результате атеросклероза.

### **Ген рецептора ЛПНП: структура и типы мутаций**

Наследственные факторы играют важную роль в предрасположенности к развитию атеросклероза. Наиболее часто встречаются мутации в структуре гена рецептора ЛПНП.

Ген рецептора ЛПНП находится в хромосоме 19 и состоит из 18 экзонов. Различные группы экзонов кодируют различные домены в составе этого белка. Мутации в этом гене подробно изучены и разделены на 4 класса.

Первый класс мутаций, наиболее распространённый, приводит к полному отсутствию рецептора; второй класс мутаций характеризуется тем, что рецептор синтезируется, но не может транспортироваться на поверхность клетки; третий класс мутаций соответствует ситуации, когда

рецептор транспортируется на поверхность клеток, но не связывает ЛПНП; четвёртый класс мутаций – рецептор связывает ЛПНП, но не происходит эндоцитоз. Изменения структуры рецепторов ЛПНП в результате всех типов мутаций приводит к гиперхолестеролемии, так как ЛПНП не захватываются клетками, и холестерол в составе ЛПНП накапливается в крови.

### **Семейная гиперхолестеролемия.**

Любой дефект рецептора ЛПНП или белка апоВ-100, взаимодействующего с ним, приводит к развитию наиболее распространённого наследственного заболевания – семейной гиперхолестеролемии. Причиной этого аутосомно-доминантного заболевания выступают указанные выше мутации в гене рецептора ЛПНП. Гетерозиготы, имеющие один нормальный ген, а другой дефектный, встречаются с частотой 1:500 человек, у некоторых народностей Африки – даже 1:100 человек. Количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток у гетерозигот снижено вдвое, а концентрация холестерола в плазме, соответственно, вдвое повышается. У гетерозигот концентрация холестерола в крови в 35-40 лет достигает 400-500 мг/дл, что приводит к выраженному атеросклерозу и ранней смерти в результате инфаркта миокарда или инсульта.

Гомозиготы встречаются редко – 1:1 000 000 человек. Концентрации холестерола и ЛПНП в крови таких больных уже в раннем детском возрасте увеличены в 5-6 раз. ЛПНП захватываются макрофагами путём фагоцитоза. Макрофаги, нагруженные избытком холестерола и других липидов, содержащихся в ЛПНП, откладываются в коже и даже сухожилиях, образуя так называемые ксантомы. Холестерол откладывается также и в стенках артерий, образуя атеросклеротические бляшки. Такие дети без экстренных мер лечения погибают в возрасте 5-6 лет. Лечение данной формы заболевания проводят путём удаления ЛПНП из крови с помощью плазмафереза, но наиболее радикальный метод лечения – трансплантация печени. Печень донора с нормальным количеством рецепторов ЛПНП существенно понижает концентрацию холестерола в крови и предотвращает раннюю смерть от атеросклероза.

Кроме генетических дефектов рецептора ЛПНП, причинами гиперхолестеролемии и, следовательно, атеросклероза являются наследственные дефекты в структуре апоВ-100, а также повышенные синтез или секреция апоВ-100 в случае семейной комбинированной гиперлипидемии, при которой в крови повышены концентрации и холестерина и триацилглицеролов.

### **Химическая модификация липидов и белков ЛПНП и рецепторов ЛПНП**

Изменение нормальной структуры липидов и белков в составе ЛПНП делает их чужеродными для организма и поэтому более доступными для захвата фагоцитами. Например, активация свободнорадикального окисления липидов приводит к изменению не только структуры липидов в липопротеинах, но и структуры апоВ-100. Другим фактором, изменяющим структуру как ЛПНП, так и рецептора ЛПНП, является неферментативное гликозилирование белков, происходящее при увеличении концентрации глюкозы в крови при сахарном диабете. Модифицированные ЛПНП поглощаются макрофагами с участием «скевенджер-рецепторов» (рецепторов-мусорщиков).

### **Молекулярные механизмы патогенеза атеросклероза**

Развитие атеросклероза проходит несколько стадий.

Процесс начинается с повреждения эндотелия сосудов, причём повреждение может иметь различные механизмы. Важнейший механизм – повреждение эндотелия за счёт изменённой структуры ЛПНП, например, в результате активации свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) в составе или повышенные синтез или секреция апо В-100 в случае семейной комбинированной гиперлипидемии.

В ходе ПОЛ в ЛПНП изменяется не только структура самих липидов, но и нарушается структура апопротеинов. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами через скевенджер-рецепторы. Этот процесс не регулируется количеством поглощённого холестерина, как в случае его поступления в клетки через специфические рецепторы, поэтому макрофаги перегружаются холестерином и превращаются в «пенистые клетки», которые проникают в субэндотелиальное

пространство. Это приводит к образованию жировых полосок в стенке кровеносных сосудов. На этой стадии эндотелий сосудов может сохранять свою структуру. При увеличении количества «пенистых клеток» происходит повреждение эндотелия сосудов. В норме клетки эндотелия секретируют простагландин  $I_2$  (простациклин  $I_2$ ), который ингибирует агрегацию тромбоцитов. При повреждении клеток эндотелия тромбоциты активируются. Во-первых, они секретируют тромбоксан  $A_2$ , который стимулирует агрегацию тромбоцитов, что может привести к образованию тромба в области атеросклеротической бляшки; во-вторых, тромбоциты начинают продуцировать пептид – тромбоцитарный фактор роста, стимулирующий пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК). ГМК мигрируют из медиального слоя во внутренний слой артериальной стенки и способствуют таким образом росту бляшки. Далее происходит прорастание бляшки фиброзной тканью (коллагеном, эластином); клетки под фиброзной оболочкой некротизируются, а холестерол откладывается в межклеточном пространстве. На этой стадии в центре бляшки образуются даже холестериновые кристаллы. На последних стадиях развития бляшка пропитывается солями кальция и становится очень плотной. В области бляшки часто образуются тромбы, перекрывающие просвет сосуда, что приводит к острому нарушению кровообращения в соответствующем участке ткани и развитию инфаркта. Чаще всего атеросклеротические бляшки развиваются в артериях миокарда, поэтому наиболее распространённое заболевание, развивающееся в результате атеросклероза, — инфаркт миокарда.

#### **ОБМЕН И ФУНКЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ**

Метаболизм фосфолипидов тесно связан со многими процессами в организме: образованием и разрушением мембранных структур клеток, формированием ЛП, мицелл жёлчи, образованием в альвеолах лёгких поверхностного слоя, предотвращающего слипание альвеол во время выдоха. Нарушения обмена фосфолипидов – причина многих заболеваний, в частности, респираторного дистресс-синдрома новорождённых, жирового гепатоза, наследственных заболеваний, связанных с накоплением гликолипидов, – лизосомных болезней. При лизосомных

болезнях снижается активность гидролаз, локализованных в лизосомах и участвующих в расщеплении гликолипидов.

## **ОБМЕН ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ**

### **Синтез фосфатидилхолинов, фосфатидилэтаноламинов и фосфатидилсеринов**

Начальные этапы синтеза глицерофосфолипидов и жиров происходят одинаково до образования фосфатидной кислоты. Фосфатидная кислота может синтезироваться двумя разными путями: через глицеральдегид-3-фосфат и через дигидроксиацетонфосфат (рис. 8-57).

На следующем этапе фосфатаза отщепляет от фосфатидной кислоты фосфатный остаток, в результате чего образуется диацилглицерол. Дальнейшие превращения диацилглицерола также могут идти разными путями. Один из вариантов – образование активной формы «полярной головки» фосфолипида: холин, серин или этаноламин превращаются в ЦДФ-холин, ЦДФ-серин (рис. 8-58) или ЦДФ-этаноламин.

Далее диацилглицерол взаимодействует с ЦДФ-производными, при этом выделяется ЦМФ, и образуется соответствующий фосфолипид, например фосфатидилхолин. Между глицерофосфолипидами возможны различные взаимопревращения. Фосфатидилхолин может образовываться и другим путём: из фосфатидилэтаноламина, получая последовательно 3 метальные группы от SAM. Фосфатидилсерин может превращаться в фосфатидилэтаноламин путём декарбоксилирования. Фосфатидилэтаноламин может превращаться в фосфатидилсерин путём обмена этаноламина на серин.

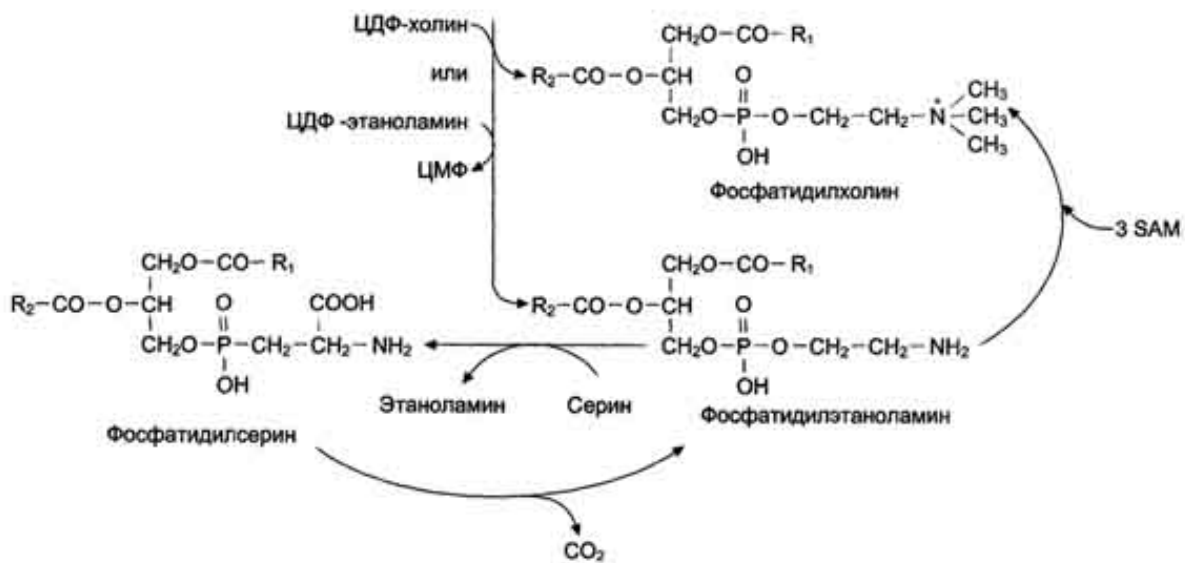
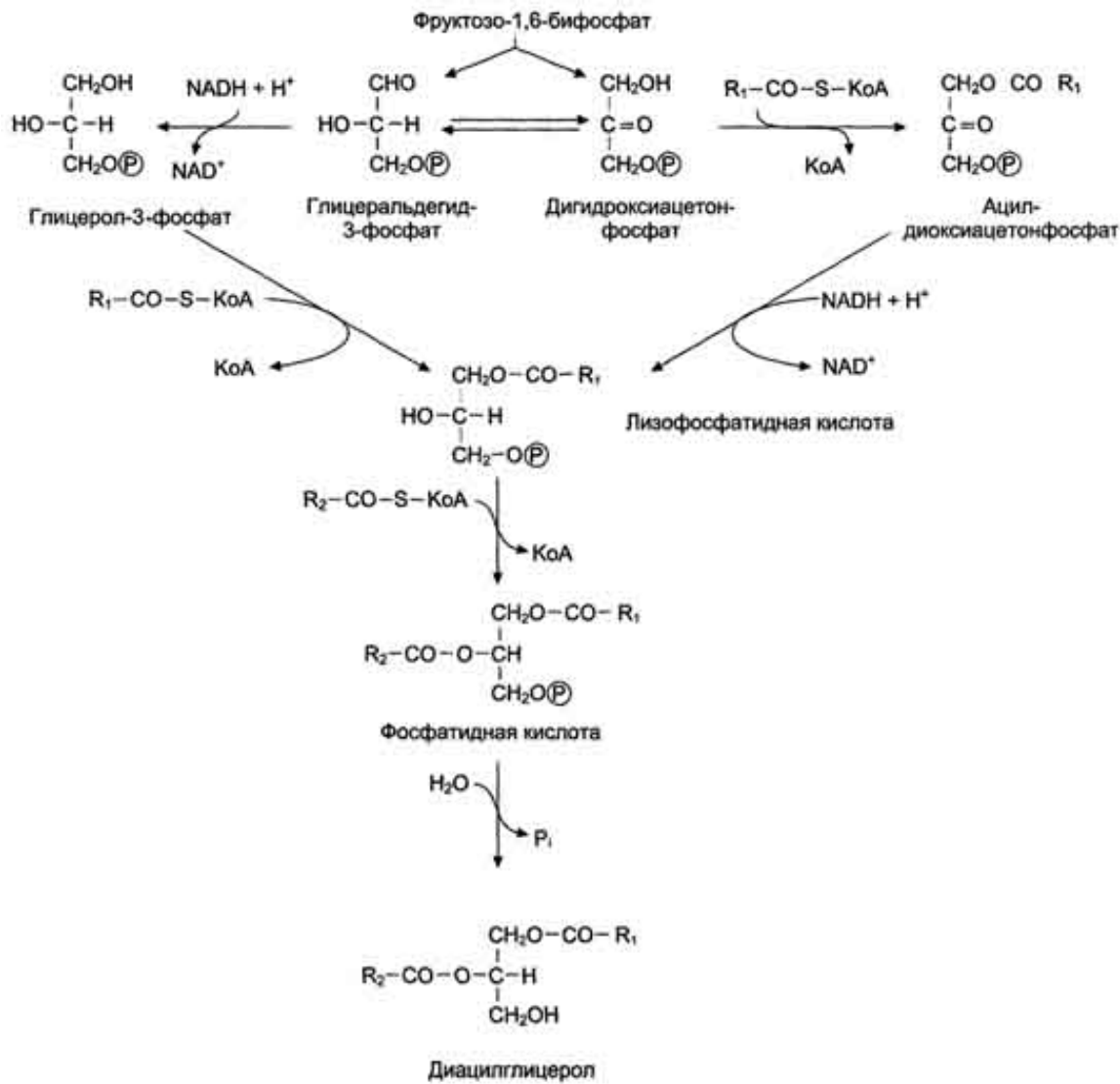




Рис. 8-57

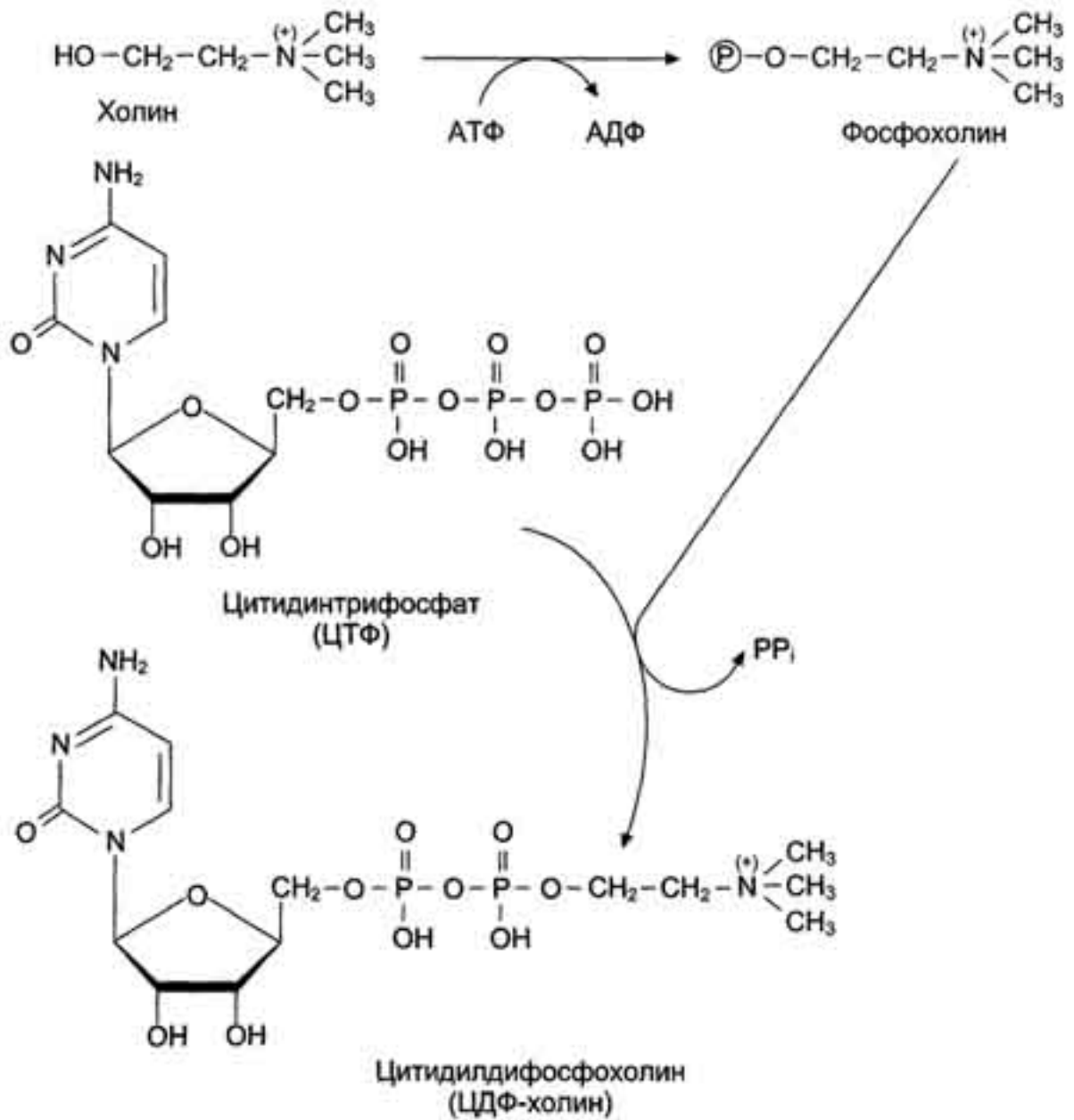


Рис. 8-58.

**Дипальмитоилфосфатидилхолин** – основной компонент сурфактанта лёгких, и он составляет до 80% от всех фосфолипидов, входящих в состав сурфактанта. Сурфактант – внеклеточный липидный слой с небольшим количеством гидрофобных белков, выстилающий

поверхность лёгочных альвеол и предотвращающий слипание стенок альвеол во время выдоха (рис. 8-59).

Синтез дипальмитоилфосфатидилхолина (лецитина) в пневмоцитах II типа происходит в процессе эмбрионального развития и резко увеличивается в период от 32 до 36 нед беременности.

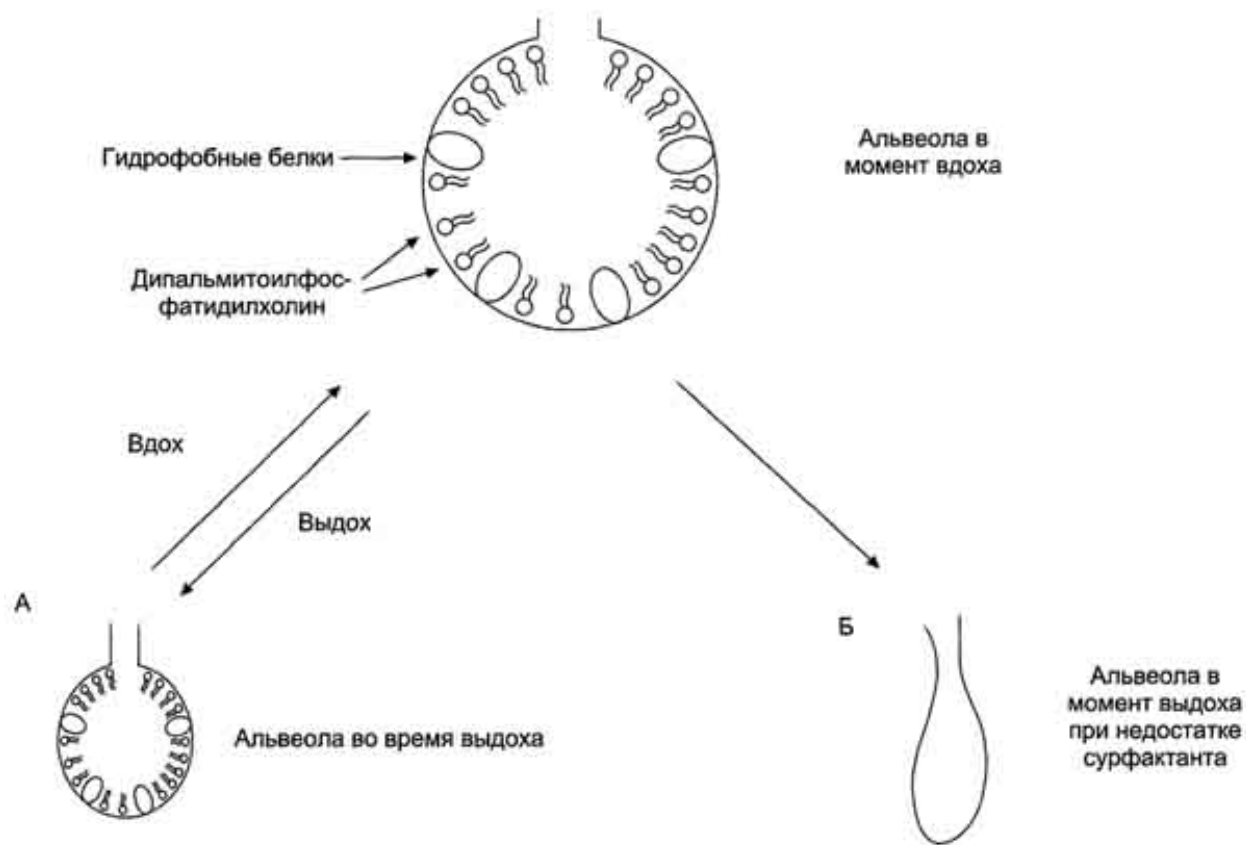


Рис. 8-59.

Важным показателем нормального формирования сурфактанта служит соотношение фосфатидилхолин/сфингомиелин  $>4$ . Это соотношение можно определять, исследуя состав амниотической жидкости. Недостаточное формирование сурфактанта у недоношенных детей после рождения приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома – основной причины смерти у этой группы новорождённых. Соотношение фосфатидилхолин/сфингомиелин  $<2$  указывает на высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома. В случае необходи-

мости лечение беременных кортикостероидами стимулирует синтез сурфактанта в лёгких плода и уменьшает риск развития респираторного дистресс-синдрома.

### **Синтез фосфатидилинозитола и кардиолипина**

Другой путь превращений диацилглицерола, при котором образуется активная форма – ЦДФ-диацилглицерол приводит к образованию фосфатидилинозитола и кардиолипина.

Фосфатидилинозитол далее может фосфорилироваться с образованием фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата, фосфолипида, располагающегося в наружной мембране клеток и участвующего в передаче гормональных сигналов внутрь клетки. Кардиолипин находится, главным образом, во внутренней мембране митохондрий и в небольшом количестве в сурфактанте лёгких.

### **Катаболизм глицерофосфолипидов**

Различные типы фосфолипаз, локализованных в клеточных мембранах или в лизосомах, катализируют гидролиз глицерофосфолипидов. Гидролиз некоторых глицерофосфолипидов под действием фосфолипаз имеет значение не только как путь катаболизма, но и как путь образования вторичных посредников или предшественников в синтезе биологически активных веществ – эйкозаноидов. Кроме того, фосфолипазы  $A_1$  и  $A_2$  участвуют в изменении состава жирных кислот в глицерофосфолипидах, например, при синтезе в эмбриональном периоде развития дипальмитоилфосфатидилхолина – компонента сурфактанта.

### **ФУНКЦИИ И ОБМЕН СФИНГОЛИПИДОВ**

Сфинголипиды – производные церамида, образующегося в результате соединения аминок спирта сфингозина и жирной кислоты. В группу сфинголипидов входят сфингомиелины и гликосфинголипиды.

Сфингомиелины находятся в мембранах клеток различных тканей, но наибольшее их количество содержится в нервной ткани. Сфингомиелины миелиновых оболочек содержат в основном жирные кислоты с длинной цепью: лигноцериновую (24:0) и нервоновую (24:1)

кислоты, а сфингомиелин серого вещества мозга содержит преимущественно стеариновую кислоту.

**Гликофинголипиды**– гликолипиды, в состав которых входят церамид и один или несколько остатков углеводов, и сиаловая (N-ацетилнейраминовая) кислота. Гликофинголипиды локализованы в плазматических мембранах клеток таким образом, что углеводная часть молекулы располагается на поверхности клеток и часто обладает антигенными свойствами. Эта часть молекул обеспечивает взаимное узнавание клеток и их взаимодействие. Интересно, что углеводная часть структуры антигенов на поверхности эритроцитов (по системе АВО) может быть связана как с церамидом, так и с белками. В последнем случае структура антигена является не гликолипидом, а гликопротеином.

Некоторые ганглиозиды – рецепторы бактериальных токсинов. Например,  $G_{M1}$ , находящийся на поверхности клеток кишечного эпителия, является местом прикрепления холерного токсина – белка, секретируемого возбудителями холеры.

**Синтез церамида и его производных.** Синтез сфинголипидов начинается с образования церамида. Серии конденсируется с пальмитоилКоА. Продукт их взаимодействия сначала восстанавливается коферментом НАДФН, затем к аминогруппе дигидросфингозина амидной связью присоединяется жирная кислота, содержащая, как правило, 24 атома углерода. После окисления ФАД-зависимой дегидрогеназой образуется церамид. Церамид служит предшественником в синтезе большой группы сфинголипидов: сфингомиелинов, не содержащих углеводов, и гликофинголипидов (рис. 8-62). Последующие реакции синтеза катализируются специфическими трансферазами, набор которых отличается в разных тканях. Соединение фосфорилхолина с церамидом сфингомиелинсинтазой приводит к образованию сфингомиелина. Присоединение углеводных компонентов катализируется специфическими гликозилтрансферазами. Донорами углеводных компонентов служат активированные сахара: УДФ-галактоза и УДФ-глюкоза. Галактоцереброзид – главный липид миелиновых оболочек;

глюкоцереброзид входит в состав мембран многих клеток и служит предшественником в синтезе более сложных гликолипидов или продуктом на пути их катаболизма.

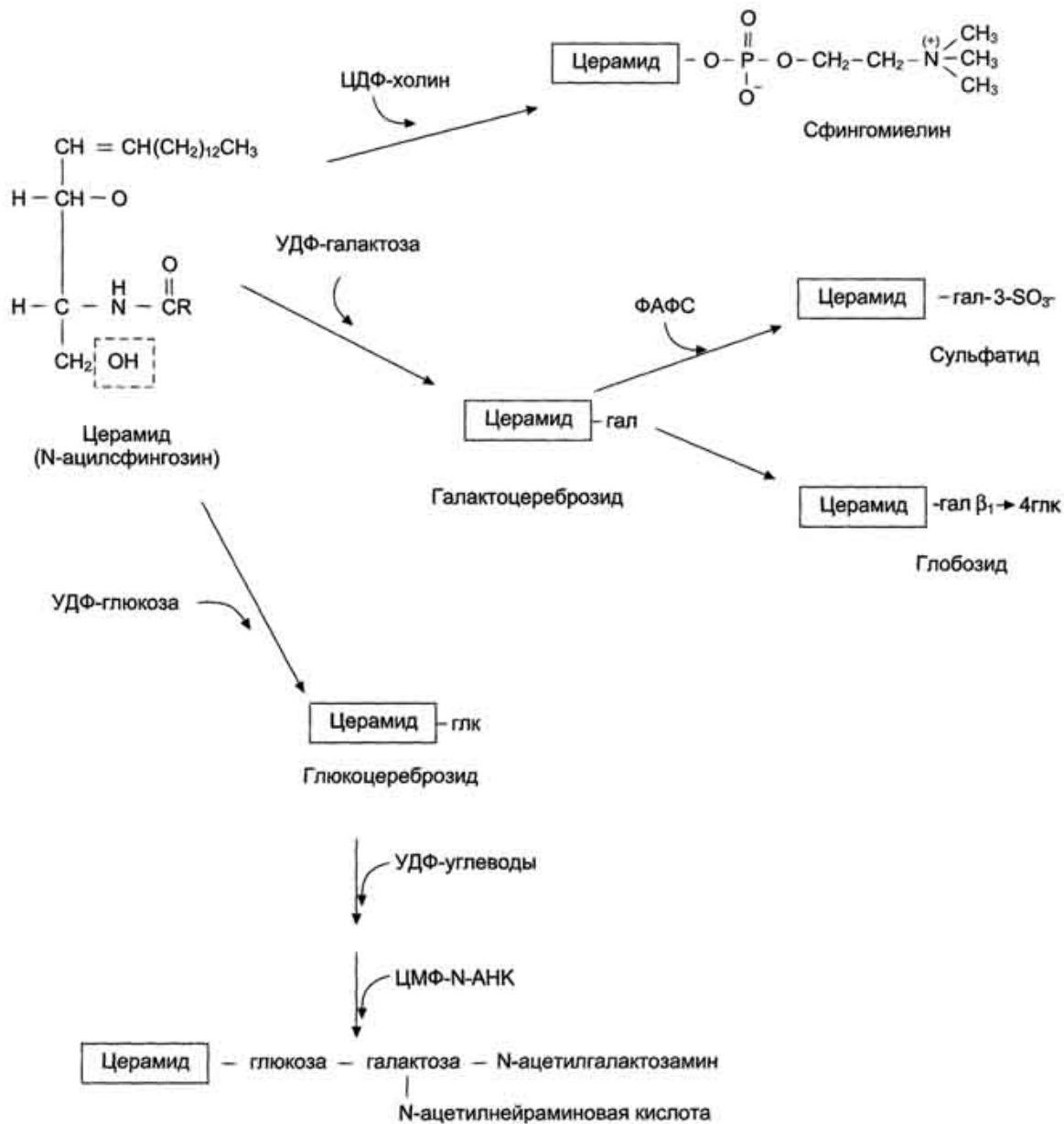
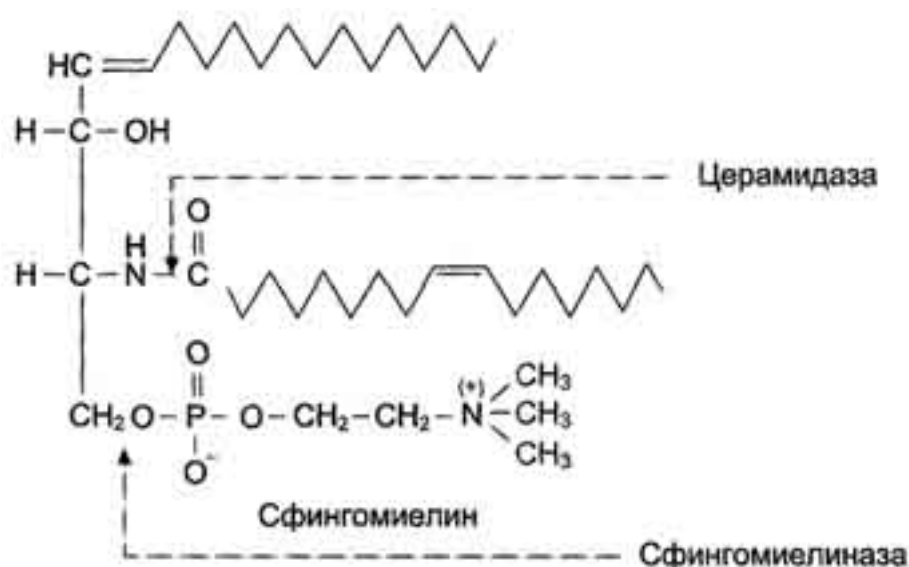


Рис. 8-62

**Катаболизм сфингомиелина и его нарушения.** В лизосомах находятся ферменты, способные гидролизовать любые компоненты клеток. Эти ферменты называют кислыми гидролазами, так как они активны в кислой среде. Значение pH = 5, оптимальное для работы ферментов, создаётся протонным насосом, который, используя энергию АТФ, накачивает ионы

водорода в лизосомы. Катаболизм сфингомиелинов и гликолипидов происходит в лизосомах. В распаде сфингомиелинов участвуют 2 фермента – сфингомиелиназа, отщепляющая фосфорилхолин, и церамидаза, продуктами действия которой являются сфингозин и жирная кислота (рис. 8-63).



(рис. 8-63).

Генетический дефект сфингомиелиназы – причина болезни Ниманна-Пика. Дети с таким дефектом погибают в раннем возрасте. Симптомы заболевания: увеличение печени и селезёнки (гепатоспленомегалия), в лизосомах которых накапливается сфингомиелин; умственная отсталость. Генетический дефект другого фермента (церамидазы) приводит к развитию болезни Фарбера, симптомами которой также являются гепато- и спленомегалия, а также поражение суставов (болезненность, отёчность).

**Катаболизм гликосфинголипидов.** Катаболизм гликосфинголипидов начинается с перемещения их с поверхности клетки в цитоплазму по механизму эндоцитоза. В результате молекулы, расположенные на поверхности мембран, оказываются в эндоцитозных везикулах в цитоплазме и сливаются с лизосомами. В лизосомах находятся все ферменты, необходимые для гидролиза сложных молекул гликосфинголипидов: α- и β-галактозидазы, (β-глюкозидазы, нейраминидаза (сиалидаза) и церамидаза. В результате последовательных реакций гидролиза

сложные молекулы гликофинголипидов распадаются до мономеров: глюкозы, галактозы, жирной кислоты, сфингозина и других метаболитов.

**Генетические дефекты лизосомных ферментов катаболизма гликофинголипидов.** В норме синтез и катаболизм гликофинголипидов сбалансированы таким образом, что количество этих компонентов в мембранах постоянно. Если имеется генетический дефект какого-либо лизосомного фермента, участвующего в катаболизме гликофинголипида, то в лизосомах накапливается недеполимеризованный субстрат, так называемые «остаточные тельца», размеры лизосом увеличиваются, их мембрана может разрушаться, ферменты выходят в цитозоль, и функции клеток нарушаются. Генетические заболевания вследствие дефекта какого-либо из ферментов катаболизма гликофинголипидов называют сфинголипидозами, или лизосомными болезнями. Эти заболевания редки, но среди некоторых популяций людей их частота очень высока. Так, болезнь Гоше вследствие дефекта фермента  $\beta$ -глюкозидазы у евреев встречается с частотой 166:100000, болезнь Тея-Сакса (дефект фермента  $\beta$ -гексозаминидазы) – с частотой 33:100000. Сфинголипидозы обычно приводят к смерти в раннем возрасте, так как происходит поражение клеток нервной ткани, где сконцентрированы гликофинголипиды. Однако при болезнях Гоше и Фабри больные живут относительно долго.

## **Глава 7.**

### **ОБМЕН ПРОСТЫХ БЕЛКОВ**

Значение аминокислот для организма в первую очередь определяется использованием их в синтезе белка, их метаболизм занимает особое место в обмене веществ между организмом и внешней средой. Объясняется это тем, что белки входят во все основные структурные компоненты клеток, тканей и органов тела человека и животных, выполняют ферментативные функции, участвуют в переносе веществ через мембраны и т.д. Важную роль в координации работы всех систем клеток играют белковые гормоны.

Аминокислоты непосредственно участвуют в биосинтезе не только белков, но и большого количества других биологически активных соединений, регулирующих процессы обмена веществ в организме, таких как нейромедиаторы и гормоны – производные аминокислот. Аминокислоты служат донорами азота при синтезе всех азотсодержащих небелковых соединений, в том числе нуклеотидов, гема, креатина, холина и других веществ.

Катаболизм аминокислот может служить источником энергии для синтеза АТФ. Энергетическая функция аминокислот становится значимой при голодании, некоторых патологических состояниях (сахарный диабет и др.) и преимущественно белковом питании. Именно обмен аминокислот осуществляет взаимосвязь многообразных химических превращений в живом организме.

Фонд свободных аминокислот организма составляет примерно 35 г. Содержание свободных аминокислот в крови в среднем равно 35-65 мг/дл. Большая часть аминокислот



входит в состав белков, количество которых в организме взрослого человека нормального телосложения составляет примерно 15 кг.

Источниками свободных аминокислот в клетках являются белки пищи, собственные белки тканей и аминокислоты, синтезированные из углеводов. Многие клетки, за исключением высокоспециализированных (например, эритроцитов), используют аминокислоты для синтеза белков, а также большого количества других веществ: фосфолипидов мембран, гема, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, биогенных аминов (катехоламинов, гистамина) и других соединений.

Какой-либо специальной формы депонирования аминокислот, подобно глюкозе (в виде гликогена) или жирных кислот (в виде триацилглицеролов), не существует. Поэтому резервом аминокислот могут служить все функциональные и структурные белки тканей, но преимущественно белки мышц, поскольку их больше, чем всех остальных.

В организме человека в сутки распадается на аминокислоты около 400 г белков, примерно такое же количество синтезируется. Для различных тканей организма скорость распада и синтеза белков различна:

Печень, слизистая оболочка кишечника, панкреас – до 10 дней;

Гормоны и ферменты – часы и минуты (инсулин 6-9 мин);

Гемоглобин, белки кожи и мышц – 100 дней;

Коллаген и эластин – 300 дней;

Фибриноген – от 12 часов до 4 дней;

Глобулины плазмы – до 20 дней.

Поэтому тканевые белки не могут восполнять затраты аминокислот при их катаболизме и использовании на синтез других веществ. Первичными источниками аминокислот не могут служить и углеводы, так как из них синтезируются только углеродная часть молекулы большинства аминокислот, а аминогруппа поступает от других аминокислот. Следовательно, основным источником аминокислот организма служат **белки пищи**.

## АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС

Азотистый баланс –разница между количеством азота, поступающего с пищей, и количеством выделяемого азота (преимущественно в виде мочевины). У здорового человека при нормальном питании наблюдается азотистое равновесие, т.е.количество азота, выводимое из организма равно количеству азота, поступающего в него. Азотистый баланс может быть положительным (азота поступает больше, чем выводится) у детей, а также у пациентов, выздоравливающих после тяжёлых болезней. Отрицательный азотистый баланс (выделение азота преобладает над его поступлением) наблюдают при старении, голодании и во время тяжёлых заболеваний.

Минимальное количество белков в пище, необходимое для поддержания азотистого равновесия, соответствует 30-50 г/сут, оптимальное же количество при средней физической нагрузке составляет – 100-120 г/сут.

**Норма потребляемого белка.** Достижение азотистого равновесия необходимо для сохранения здоровья человека и определения нормы белка в питании для обеспечения его высокой работоспособности. Так, взрослый занимающийся умственным трудом и умеренной физической активностью при затрате энергии 12000 кЖ в сутки должен принимать 100-120 г белка. При изменении условий труда и повышении энергозатрат эта норма на каждый 2100 кЖ увеличивается на 10г. Люди, выполняющие тяжелую физическую работу должны в сутки принимать 130-150 г белка. При беременности и лактации, а также при некоторых патологических состояниях (при потере из организма белка с мочой или асцитической жидкостью, экссудации, например,при нефритах, тяжелых инфекционных заболеваниях, ожоге, травмах и др.) потребность в белках резко возрастает.

Потребность белка у детей в первую очередь определяется их возрастом и весом. На каждый кг веса тела необходимо увеличить на 1,5 г количество белка (коэффициент Рубнера). Дети младшего возраста в сутки должны принимать 55-72 г белка. С увеличением возраста (12-15 лет) норма белка увеличивается до нормы взрослых людей. Потребность в белках в

определенной степени зависит от калории суточного рациона. При недостаточности калории в питании, белки в первую очередь расходуются на покрытие энергетических потребностей организма и не используются в анаболических процессах.

**Биологическая ценность белков.** Питательная ценность белка зависит от его аминокислотного состава и способности усваиваться организмом. Белки значительно различаются по аминокислотному составу. Некоторые из них содержат полный набор незаменимых аминокислот в оптимальных соотношениях, другие не содержат одной или нескольких незаменимых аминокислот. Растительные белки, особенно пшеницы и других злаковых, полностью не перевариваются, так как защищены оболочкой, состоящей из целлюлозы и других полисахаридов, которые не гидролизуются пищеварительными ферментами. Некоторые белки по аминокислотному составу близки к белкам тела человека, но не используются в качестве пищевых, так как имеют фибриллярное строение, малорастворимы и не расщепляются протеазами ЖКТ. К ним относят белки волос, шерсти, перьев и другие. Если белок содержит все незаменимые аминокислоты в необходимых пропорциях и легко подвергается действию протеаз, то биологическая ценность такого белка условно принимается за 100, и он считается полноценным. К таким относят белки яиц и молока. Белки мяса (говядина) имеют биологическую ценность 98. Растительные белки по биологической ценности уступают животным, так как труднее перевариваются и бедны лизином, метионином и триптофаном. Однако при определённой комбинации растительных белков организм можно обеспечить полной и сбалансированной смесью аминокислот. Так, белки кукурузы (биологическая ценность – 36) содержат мало лизина, но достаточное количество триптофана. А белки бобов богаты лизином, но содержат мало триптофана. Каждый из этих белков в отдельности является неполноценным. Однако смесь бобов и кукурузы содержит необходимое человеку количество незаменимых аминокислот.

Понятие биологическая ценность белка тесно связана вопросом “каков состав” эссенциальных незаменимых аминокислот. Необходимо подчеркнуть, что из 20 аминокислот

только 9 синтезируется в организме человека, они заменимые аминокислоты (продукты обмена углеводов и липидов); 3 условно заменимые (табл. 7-1). Остальные 8 аминокислот в организме не синтезируются, поэтому они называются эссенциальными или незаменимыми аминокислотами.

**Таблица 7-1.**

**Классификация аминокислот по биологической ценности**

<b>Незаменимые аминокислоты</b>	<b>Условно заменимые аминокислоты</b>	<b>Заменимые аминокислоты</b>
Валин	Аргинин	Аланин
Лейцин	Тирозин	Аспарагиновая кислота
Изолейцин	Гистидин	Глицин
Треонин		Глутаминовая кислота
Лизин		Пролин
Метионин		Серин
Фенилаланин		Тирозин
Триптофан		Цистеин
		Цистин

Если в составе пищи отсутствует одна из незаменимых аминокислот, то развивается отрицательный азотистый баланс, наблюдается потеря в весе, остановка роста, нарушения в нервной системе.

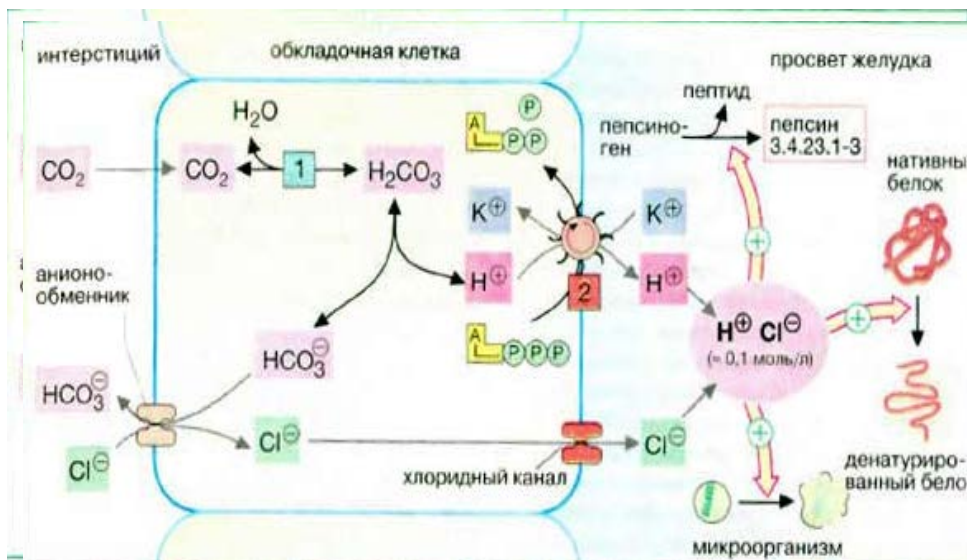
**Парентеральное питание.** Для практической медицины парентеральное белковое питание является важной проблемой. Как известно, организм человека может использовать белки после их переваривания в желудочно-кишечном тракте до аминокислот и их всасывания. При введении белков парентеральным путем (т.е. минуя кишечник) развивается сенсibilизация (повышение чувствительности организма чужеродному белку), при повторном введении белка анафилаксия, т.е. может развиваться шоковое состояние организма. Но введению белка таким

образом вынуждены клиницисты в хирургии при ожогах пищевода, при тяжелых опухолевых поражениях пищевода и желудка, после операций на желудке и кишечнике. Для предотвращения тяжелых осложнений после введения белковых растворов в настоящее время используются белковые гидролизаты (смесь аминокислот). Введение смеси аминокислот не приводит к развитию аллергических реакций, так как в отличие от белков аминокислоты не обладают видовой и тканевой специфичностью. Наблюдения проведенные у больных в условиях клиники показало, что введение аминокислот полностью замещает потребность в белках. Но при введении гидролизата белков могут развиваться ряд отрицательных реакций, в частности со стороны психической деятельности.

### **ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ**

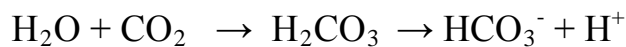
Протеолитические ферменты, участвующие в переваривании белков и пептидов, синтезируются и выделяются в желудочно-кишечный тракт в виде проферментов. Они неактивны и своих белков не расщепляют.

**Переваривание белков в желудке.** В желудке белки перевариваются под действием протеолитического фермента пепсина и в этом процессе важную роль играет соляная кислота желудочного сока. Белки попавшие в желудок стимулируют образование гистамина и других гормонов белковой природы – гастрин, а они в свою очередь вызывают секрецию HCl и профермента – пепсиногена. Компоненты HCl (ионы  $H^+$  и  $Cl^-$ ) образуются в обкладочных клетках слизистой желудка, как показано в рис. 7.1.



**Рис. 7.1. Механизм образования соляной кислоты в желудке.**

Источником ионов  $\text{H}^+$  является  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , которая появляется в обкладочных клетках желудка диффундировавшего из крови  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ :



Диссоциация  $\text{H}_2\text{CO}_3$  приводит к образованию бикарбоната, он в присутствии специальных белков переносится в плазму в обмен на ионы  $\text{Cl}^-$ . Ионы  $\text{Cl}^-$  через хлоридный канал, а ионы  $\text{H}^+$  при помощи  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФазы путем активного транспорта переносятся в полость желудка. При этом в полости желудка концентрация протонов увеличивается  $10^6$  раз.

Различают следующие биологические функции соляной кислоты:

1. Активирование пепсиногена;
2. Обеспечение кислой среды желудочного сока;
3. Денатурация пищевых белков;
4. Бактерицидное действие.

Различают 4 вида кислотности желудочного сока:

1. Соляная кислота, не связанная с компонентами желудочного сока (свободная  $\text{HCl}$ );
2.  $\text{HCl}$ , связанная с белками и продуктами их переваривания (связанная  $\text{HCl}$ );

3. Сумма свободной и связанной соляной кислоты (общая HCl);
4. Совокупность всех кислотореагирующих веществ желудочного сока (общая кислотность).

Кислотность желудочного сока выражается в титрационных единицах (ТЕ) – количество 0,1 М NaOH в мл, затраченное на титрование 100 мл желудочного сока по определённому индикатору. Общая кислотность определяется количеством 0,1 мол/л NaOH ушедшего на нейтрализацию 100 мл желудочного сока (для нейтрализации HCl и других кислотореагирующих веществ) в присутствии индикатора фенолфталеина (граница перехода pH 8,2-10). В среднем общая кислотность равна 40-60 мол/л. Свободная соляная кислотность определяется количеством 0,1 мол/л NaOH ушедшего на нейтрализацию 100 мл желудочного сока в присутствии индикатора диметиламиноазобензола (pH 1,0-3,0). Её среднее содержание равно 20-40 мол/л. Связанная соляная кислотность определяется путем отнятия от общей кислотности свободной кислотности, т.е. она является разницей между общей и свободной кислотности. Её среднее значение 10-20 мол/л.

Повышение кислотности желудочного сока называется **гиперхлоргидрия** (за счет увеличения HCl). Такое состояние часто встречается при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидном гастрите. Уменьшение HCl в желудочном соке называется **гипохлоргидрия** (встречается при гипоацидном гастрите и раке желудка). Отсутствие в желудочном соке только соляной кислоты называется **ахлоргидрия** (встречается при раке желудка и анацидном гастрите), отсутствие соляной кислоты и фермента пепсина называется **ахилией** (встречается при атрофическом гастрите).

В полости желудка концентрация HCl достигает 0,16 М. За счет этого значение pH желудочного сока низкое (pH = 1-2).

В составе желудочного сока детей грудного возраста есть фермент реннин, створаживающий молоко. Реннин катализирует отщепление гликопептида от казеина, в результате образуется параказеин. Параказеин связывая ионы  $Ca^{2+}$  переходит в нерастворимую

форму. Как известно, в желудке жидкость долго не задерживается. Физиологическое значение створаживания молока состоит в предотвращении быстрого выхода молока из желудка. У взрослых людей в желудке реннин отсутствует. Молоко у них створаживается под действием HCl и пепсина. Под действием пепсина в желудке из белков образуются полипептиды различной величины и, возможно, небольшом количестве свободные аминокислоты.

Желудочный сок бесцветная жидкость, имеет сильную кислую реакцию. У человека в сутки вырабатывается 1,5 литра желудочного сока. В его составе содержатся вода, белки, ферменты (пепсин, гастриксин, реннин, муцин, гормон гастрин, соляная кислота и фосфаты, создающие кислую среду и ряд других веществ) (табл. 7-2).

В главных клетках желез желудка синтезируется предшественник пепсина пепсиноген. Его молекулярная масса 40400. Полипептидная цепь пепсиногена состоит из пепсина (молекулярная масса 32700), ингибитора пепсина (молекулярная масса 3100) и остатка полипептида. Ингибитор пепсина содержит 8 остатков лизина и 4 остатка аргинина, поэтому имеет сильно щелочной характер. Превращение пепсиногена в пепсин происходит под действием соляной кислоты или пепсина, то есть аутокаталитическим путем.

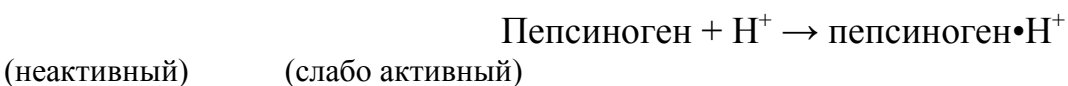
**Таблица 7-2.**

**Состав желудочного сока**

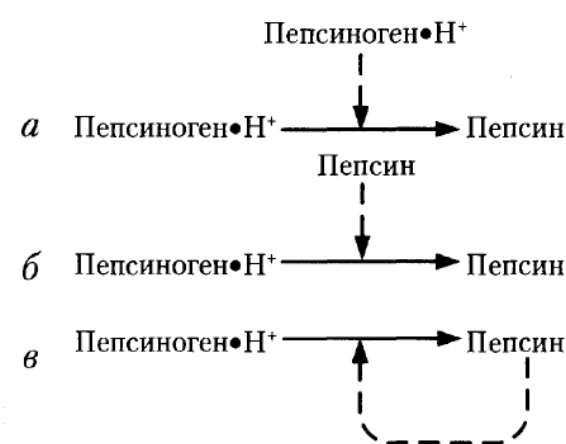
<b>Компоненты</b>	<b>Количество</b>
Удельный вес	1,006 – 1,009
pH	1,5 – 2,0
вода	99,0 – 99,2%
Сухой остаток	0,8 – 1,0%
Органические вещества	0,4 – 0,5%
Хлориды (хлорид, соляная кислота и его соли)	0,5 – 0,65%
Общая соляная кислотность	0,45 – 0,6%
Свободная соляная кислотность	0,2 – 0,5%
Связанная соляная кислота	0,04 – 0,08%
Белок	0,4%



Пепсиноген протонируется ионами  $H^+$ , что приводит к конформационным изменениям и он приобретает небольшую протеолитическую активность:



Слабо активный пепсиноген, атакуя другой пепсиногена отщепляет от его N-конца полипептид, состоящий из 42 аминокислот. В итоге образуется фермент пепсин (рис. 7-2).



Пепсин гидролизует пептидные связи, расположенные далеко от конца пептидной цепи, такие пептидгидролазы называются **эндопептидазами**. Поэтому под действием пепсина белки в желудке расщепляются до полипептидов.

Пепсин имеет высокую активность при рН 1-2,5. Пепсин расщепляет пептидные связи образованные карбоксильной группой, а также ала-ала и ала-сер связи. Он расщепляет почти все

**Рис. 7-2. Превращение пепсиногена в пепсин.**

действует на пептидные связи образованные из алифатических и ароматических аминокислот. Некоторые кератины, протамины, гистоны, мукопротеины исключены от этого. Пепсин свое гидролитическое действие оказывает на денатурированные белки.

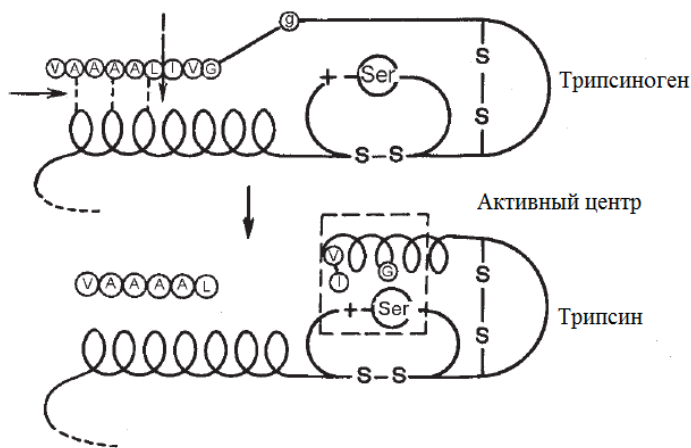
Гастрексин по молекулярной массе близок пепсину (31500). Его оптимум рН равен примерно 3,5. Гастрексин действует на пептидные связи, образованные из дикарбоновых аминокислот. В желудочном соке соотношение пепсин/гастрексин равен 4:1. При язвенной болезни наблюдается его сдвиг в сторону гастрексина. Совместное действие в желудке этих 2 протеиназ способствует приспособлению организма различному питанию. Например, при питании растительными и молочными продуктами происходит некоторая нейтрализация желудочного сока и белки расщепляются не под действием пепсина, а под действием гастрексина.

Под действием пепсина и гастриксина белки расщепляются до полипептидов (албумозов и пептонов), а основное расщепление белков происходит в тонком кишечнике.

**Переваривание белков в кишечнике.** В двенадцатиперстном кишечнике на белки и на полипептиды различной величины действуют ферменты панкреатического и кишечного соков. В частности, под действием протеолитических ферментов поджелудочной железы – трипсина, химотрипсина, карбоксипептидазы А и В белки и полипептиды различной величины образуются пептиды и аминокислоты.

В клетках поджелудочной железы синтезируются проферменты трипсиногена, химотрипсиногена, прокарбоксипептидазы А и В, проэластазы. Активирование трипсиногена происходит под действием энтерокиназы, вырабатываемой клетками кишечника (рис. 7-3).

Энтеропептидаза тоже протеолитический фермент: он отщепляет гексопептид с N-конца трипсиногена, в результате этого изменяется конформация оставшейся части и формируется активный центр, образуется активный фермент трипсин. Все остальные проферменты поджелудочной железы под действием трипсина также путем протеолиза активируются, в результате образуются ферменты химотрипсин, карбоксипептидазы А и В, эластаза.



**Рис. 7-3. Механизм активирования трипсиногена.**

Эти панкреатические ферменты действуют на определенные внутренние пептидные связи. Трипсин преимущественно гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильными

группами аргинина и лизина. Химотрипсины наиболее активны в отношении пептидных связей, образованных карбоксильными группами ароматических аминокислот (Фен, Тир, Трп). Аэластаза действует на пептидные связи полипептидной цепи, образованные из лизина. Карбоксипептидазы А и В – цинксодержащие ферменты, отщепляют С-концевые остатки аминокислот. Причём карбоксипептидаза А отщепляет преимущественно аминокислоты, содержащие ароматические или гидрофобные радикалы, а карбоксипептидаза В – остатки аргинина и лизина. Последний этап переваривания – гидролиз небольших пептидов, происходит под действием ферментов аминопептидаз и дипептидаз, которые синтезируются клетками тонкого кишечника в активной форме.

Последовательное действие всех пептидгидролаз способствует полному расщеплению белков до аминокислот. Частичное переваривание белков в желудке хотя облегчает их переваривание в кишечнике, но абсолютно обязательным не считается. Об этом свидетельствует отсутствие нарушения всасывания белков при полном удалении желудка (после тотальной резекции).

В полости желудка и кишечника протеазы не контактируют с белками клеток, поскольку слизистая оболочка покрыта слоем слизи, а каждая клетка содержит на наружной поверхности плазматической мембраны полисахариды, которые не расщепляются протеазами и тем самым защищают клетку от их действия.

Разрушение клеточных белков протеазами происходит при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.

Панкреатит – это воспаление поджелудочной железы. В норме в поджелудочной железе вырабатываются неактивные предшественники ферментов – их переход в активную форму происходит непосредственно в 12-перстной кишке, куда они поступают по протоку поджелудочной железы и общему желчному протоку. Под действием различных факторов (например, камень закупоривающий желчный проток) повышается давление в протоке поджелудочной железы, нарушается отток ее секрета, и происходит преждевременная активация

ферментов. В результате вместо того, чтобы переваривать пищу, ферменты начинают переваривать саму поджелудочную железу. Развивается острое воспаление. При хроническом панкреатите нормальная ткань поджелудочной железы постепенно замещается рубцовой, развивается недостаточность экзокринной (выработка ферментов) и эндокринной (выработка гормонов, в том числе, инсулина) функций железы.

Для профилактики саморазрушения и в целях лечения панкреатита используют трасилол, контрикал, зимоген. Эти вещества являются ингибиторами вышеуказанных ферментов (их получают из околоушной железы крупного рогатого скота).

**Всасывание аминокислот в кишечнике.** Продукты гидролиза белков из желудочно-кишечного тракта всасываются в виде свободных аминокислот. Всасывание аминокислот протекает при участии специальных транспортных систем. Этот процесс является активным транспортом и требует наличия  $\text{Na}^+$  градиента и участия  $\text{Na,K-ATP-азы}$ . Для переноса аминокислот существует примерно 5 специфических транспортеров:

1. Для нейтральных алифатических аминокислот;
2. Для циклических аминокислот;
3. Для основных аминокислот;
4. Для кислых аминокислот;
5. Для иминокислот (пролин, оксипролин).

При этом аминокислота, связываясь с  $\text{Na}^+$  переходит через мембрану кишечного эпителия (путем симпорта), а  $\text{Na}^+$  из клетки выводится при помощи  $\text{ATP-азы}$  (рис. 7-4).

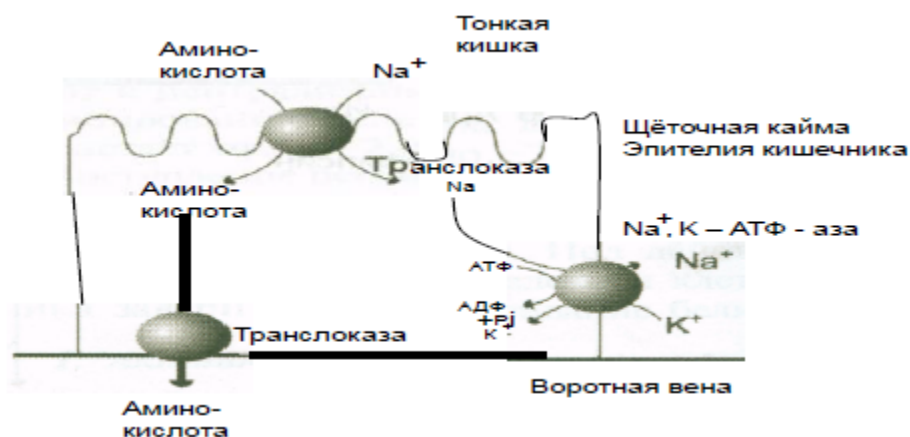
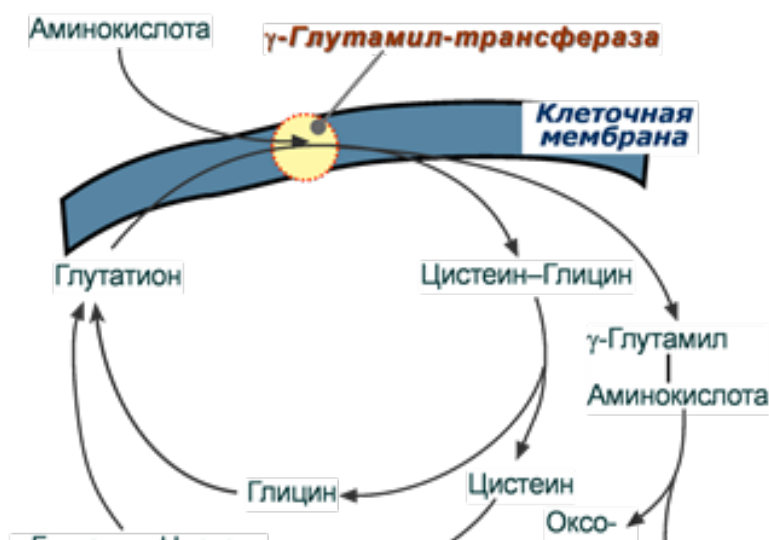


Рис. 7-4. Перенос аминокислот из кишечной полости в энтероциты.

Второй способ переноса аминокислот, функционирующий кроме кишечника, в почках и мозге, протекает при участии фермента  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. Глутатион является его коферментом. На первой стадии  $\gamma$ -глутамильный остаток глутатиона соединяется с переносимой аминокислотой, образовавшийся дипептид переходит во внутрь клетки. На второй стадии наблюдается отщепление свободной аминокислоты от дипептида, а глутатион ресинтезируется (рис. 7-5).

В кишечнике наблюдается всасывание небольшого количества дипептидов и негидролизованых белков путем пиноцитоза, и они гидролизуются в лизосомах клеток. У новорожденных низкая активность протеолитических ферментов и высокая проницаемость слизистой кишечника приводит к всасыванию нативных белков. При употреблении кормящей матерью коровьего молока в большом количестве, молочный белок (белок животного) может попасть в организм малыша, что приводит к повышению чувствительности организма к белку коровьего молока. Это является причиной развития пищевой аллергии.



**Рис. 7-5. Глутатионовая система переноса аминокислот.**

### **РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕВАРИВАНИЯ**

Регуляция переваривания продуктов питания осуществляется гормоноподобными веществами, синтезируемыми в желудочно-кишечном тракте (таблица). Из них гистамин образуется в результате декарбоксилирования гистидина, а гастрин, секретин и холецистокинин являются пептидами. Химическое строение остальных не установлено (табл. 7-3).

Их образование зависит от пищи и его состава. При поступлении пищи в желудок синтезируется гистамин и гастрин, это в свою очередь приводит к выделению НСІ и пепсина. Переход химуса в двенадцатиперстную кишку способствует выделению в кровь энтерогастрина, тормозящего образование желудочного сока. Переход химуса в кишечник является причиной выработки секретина, холецистокинина, панкреозимина, химоденина, энтерокрина. Этот процесс приводит к выделению панкреатического и кишечного сока, необходимых для переваривания.

**Таблица 7-3.**

**Регуляторы процесса переваривания и их свойства**

<b>Регулятор</b>	<b>Место образования</b>	<b>Место действия</b>	<b>Действие</b>
Гистамин	Слизистая желудка	Главные и обкладочные клетки слизистой желудка	Усиливает выделение НСІ и частично пепсиногена
Гастрин	Слизистая желудка	Усиливает главные и обкладочные клетки	Выделение в желудке НСІ и пепсиногена

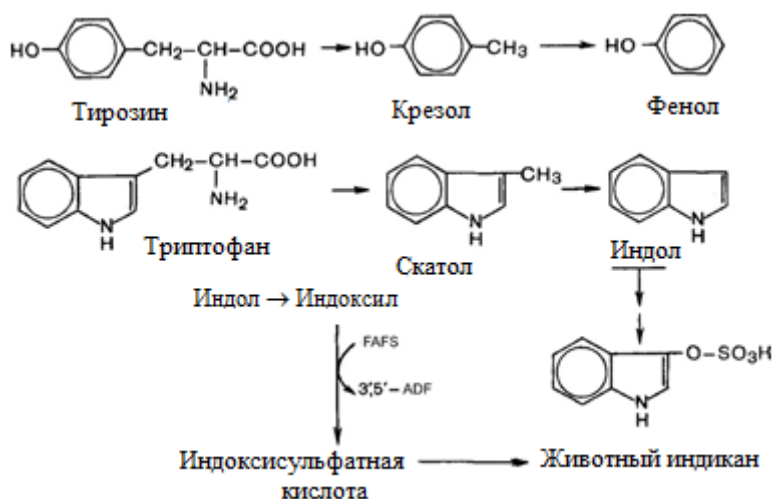
		слизистой желудка	
Энтеро-гастрон	Слизистая оболочка двенадциперстной кишки	Клетки слизистой оболочки желудка	Тормозит образование HCl и пепсиногена в желудке
Секретин	Слизистая оболочка тонкого кишечника	Поджелудочная железа	Усиливает образование панкреатического сока богатого водой и гидрокарбонатами
		Печень	Усиливает образование желчи в печени
Холецистокинин-панкреозимин	Слизистая оболочка кишечника	Поджелудочная железа и желчный пузырь	Усиливает выделение панкреасомпанкреатического сока, богатого ферментами и сокращает желчный пузырь
Химоденин	Слизистая оболочка кишечника	Поджелудочная железа	Усиливает секрецию белка и особенно химотрипсина в поджелудочной железе
Энтерокинин	Слизистая оболочка кишечника	Слизистая оболочка кишечника	Повышает деятельность желез кишечника
Вилликинин	Слизистая оболочка кишечника	Ворсинки слизистой оболочки кишечника	Усиливает движение ворсинок кишечника и тем самым обеспечивает движение химуса в кишечнике

## **ГНИЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ В КИШЕЧНИКЕ И ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ПРОДУКТОВ ГНИЕНИЯ**

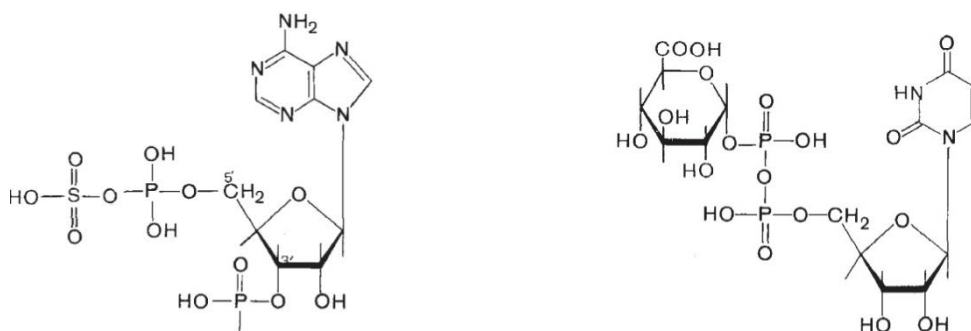
Как известно, для нормального роста микроорганизмов требуется наличие определенных аминокислот. У микроорганизмов кишечной микрофлоры, в отличие от тканевых ферментов, содержатся комплекс ферментов, катализирующие различные изменения аминокислот пищи (в том числе, гниение, распад не свойственный для организма человека). В кишечнике имеются оптимальные условия для распада аминокислот с образованием ядовитых веществ – фенола, индола, крезола, скатола, сероводорода, метилмеркаптана, а также неядовитых для организма соединений: спиртов, аминов, жирных кислот, кетокислот, оксикислот и других. Такое превращение аминокислот при действии микрофлоры кишечника называется гниением белков в

кишечнике. Так, при постепенном и полном распаде серосодержащих аминокислот (цистин, цистеин и метионин) образуется водород сульфид ( $H_2S$ ) и метилмеркаптан. В результате декарбоксилирования диаминокислот орнитина и лизина образуются соответствующие амины – путресцин и кадаверин.

При бактериальном декарбоксилировании ароматических аминокислот фенилаланина, тирозина и триптофана образуются соответствующие амины – фенилэтиламин, параоксифенилэтиламин и индолилэтиламин (триптамин). Ферменты кишечных микробов, кроме этих процессов, в результате распада боковых цепей циклических аминокислот (в частности, тирозина и триптофана) образуют соответствующие ядовитые вещества: крезол и фенол, скатол и индол:



Ядовитые вещества (крезол, фенол, скатол, индол) после всасывания через воротную вену попадают в печень. В печени они соединяются с серной или глюкуроновой кислотой с образованием безвредных парных кислот (например, фенолсульфат или скатолсульфат), которые выделяются с мочой. Однако при образовании парных кислот эти токсичные вещества взаимодействуют не свободными серной и глюкуроновой кислотами, а их активными формами: 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфатом (ФАФС) и уридилдифосфоглюкуроновой кислотой (УДФГК):





3'-фосфоаденозин-5'фосфосульфат  
(УДФГК)

Уридилдифосфоглюкуроновая кислота

(ФАФС)

Индол (как и скатол) сначала окисляется до индоксила (скатол до скатоксила), затем вступает непосредственно ферментативную реакцию с ФАФС или УДФГК. При этом индол присоединяется в виде эфирсерной кислоты. Его калийная соль называется животным индиканом, выделяется с мочой. В зависимости от содержания индикана в моче человека можно судить о скорости гниения белков в кишечнике и функциональном состоянии печени.

### **РАСПАД ЭНДОГЕННЫХ БЕЛКОВ В ТКАНЯХ**

Тканевые белки в организме постоянно обновляются. В сутки в организме человека обновляется до 400 г белка. Скорость обновления белков различна: от нескольких минут до 80-120 дней. Примерно 100 г аминокислот подвергаются полному расщеплению.

Гидролиз тканевых белков протекает при участии тканевых протеиназ – катепсинов. Они в основном содержатся в лизосомах, являются гидролитическими ферментами. Но катепсины встречаются и в других субклеточных структурах: митохондриях, эндоплазматической сети, гиалоплазме. Лизосомальные катепсины кислотные, другие – нейтральные или слабо щелочные. Белок подвергнутый гидролизу в аппарате Гольджи и эндоплазматической сети образует аутофагосому, затем соединяясь с первичной лизосомой подвергается аутолизу. Их действие дополняют цитоплазматические катепсины.

Катепсины отличаются не только рН средой, но и специфичностью. Они делятся на экзо- и эндопептидазы, в зависимости каталитической группы активного центра они делятся на тиоловые, аспарагиновые и сериновые катепсины.

### **Тиоловые катепсины:**

Катепсин В (рН 5,5-6,0), эндопептидаза, гидролизует белки внутри клетки (ферменты гликолиза, иммуноглобулины, миофибриллярные белки, коллаген, гемоглобин) а также в поджелудочной железе превращает проинсулин в инсулин.

Катепсин N (фермент, расщепляющий коллаген), является эндопептидазой и действует только на коллаген. Для нативного коллагена рН 3,8, для растворимого коллагена рН 6,0. Найден в лизосоме и цитоплазме селезенки и ткани плаценты.

Катепсин H является эндопептидазой и аминопептидазой. Они в основном гидролизуют растворимые в воде белки цитоплазмы, рН 6,0-7,0, его активность высока в печени человека.

Катепсин L эндопептидаза, рН 5,0, обнаружен во всех тканях и гидролизует быстро обновляющиеся белки цитоплазмы.

Катепсин С экзопептидаза, рН 5,0-6,0, действует на N-концевые связи. При рН 7,0-8,0 обладает полимеразной активностью.

Катепсин S эндопептидаза, рН 3,0-4,0, обнаружен в селезенке и лимфатических узлах.

**Аспарагиновые катепсины.** Катепсин D эндопептидаза, рН 3,5-4,0, гидролизует пептидные связи, образованные из ароматических аминокислот. Обнаружен во всех тканях, селезенке, почках и легких имеет высокую активность. Гидролизует многие цитоплазматические белки (миозин, основной белок миелина, гемоглобин). При рН 5,0 в хрящах гидролизует протеогликанов.

**Сериновые катепсины.** Катепсин А экзопептидаза, рН 5,0-5,5, гидролизует с N-конца полипептидную цепь.

**Биологическое значение катепсинов.** Гидролиз тканевых белков необходим для их обновления, удаления дефектов с молекулы белка, для мобилизации эндогенных белков. Необходимо не только для их распада, но и для реконструкции. Недостаточность катепсинов снижает обновление тканевых белков и приводит к накоплению поврежденных белков, белков с низкой функциональной активностью. Свойство катепсинов частично протеолизировать

свидетельствует об их регуляторной функции. В специальных нейросекреторных клетках частичный протеолиз приводит к образованию нейропептидов, медиаторов и гормонов.

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

При различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта нарушается образование в желудке HCl и пепсиногена, при этом заметно снижается переваривание белков. Наиболее часто встречаются патологические изменения кислотности желудочного сока. Нарушение образования пепсина отмечают реже и выявляют при более значительных поражениях желудка.

Определение кислотности желудочного сока используют для диагностики различных заболеваний желудка. **Повышенная кислотность** желудочного сока обычно сопровождается изжогой, диареей и может быть симптомом язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперацидного гастрита. **Пониженная кислотность** бывает при некоторых видах гастритов. Полное отсутствие HCl и пепсина (желудочная ахилия) наблюдается при атрофических гастритах и часто сопровождается пернициозной анемией вследствие недостаточности выработки фактора Кастла и нарушения всасывания витамина B<sub>12</sub>. **Анацидность** (рН желудочного сока >6,0) свидетельствует о значительной потере слизистой оболочкой желудка обкладочных клеток, секретирующих соляную кислоту, что часто вызывает рак желудка.

Небольшую долю продуктов переваривания белка составляют негидролизированные короткие пептиды. У некоторых людей возникает иммунная реакция на приём белка, что, очевидно, связано со способностью к всасыванию таких пептидов. Продукты полностью переваренного белка (аминокислоты) лишены антигенных свойств и иммунных реакций не вызывают.

Целиакия характеризуется повышенной чувствительностью к глютену – белку клейковины зёрен злаков, употребляемых с пищей человеком. Этот белок оказывает токсическое действие на слизистую оболочку тонкой кишки, что приводит к её патологическим изменениям и нарушению всасывания. Патогенез заболевания недостаточно ясен.

Такие заболевания, как **цистинурия**, **болезнь Хартнапа** и некоторые другие, возникают вследствие дефекта переносчиков нейтральных аминокислот в кишечнике и почках. Описана врождённая патология, связанная с дефектом фермента 5-оксопролиназы. При этом с мочой выделяется оксопролин. У этих больных нарушены транспорт аминокислот в ткани и их метаболизм в клетках.

## РАСХОДОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Внутри клетки и сыворотке крови имеется постоянный фонд аминокислот и это свидетельствует о поступлении и скорости использования аминокислот. Фонд свободных аминокислот образуется в результате распада экзогенных (пищевых), эндогенных белков и вновь синтезированных аминокислот.

После всасывания из кишечника аминокислоты через воротную вену поступают в печень, большая часть их кровью распространяется по всему организму, в органах подвергаются определенным изменениям. В печени аминокислоты кроме синтеза собственных белков организма и плазмы крови используются для синтеза специальных азотсодержащих соединений, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, креатина, мочевой кислоты НАД и других веществ. Вместе с тем печень благодаря синтезу аминокислот, трансаминирования и перераспределения азота обеспечивает сбалансированный фонд свободных аминокислот.

Всосавшиеся аминокислоты, в первую очередь, используются в качестве строительного материала для синтеза белков тканей, ферментов, гормонов и других биологически активных соединений. В результате распада части аминокислот образуются конечные продукты обмена белков ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ) и выделяется энергия (рис. 7-6).



Рис. 7-6. Метаболизм аминокислот.

### МЕЖТКАНЕВОЙ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ

Поддержание равновесия в содержании аминокислот в сыворотке крови при отсутствии приема пищи зависит от их выхода из тканей. При этом важную роль играют мышечные ткани, они доставляют более 50% аминокислот, а в печени существуют ферменты синтеза мочевины. Поэтому печень и почки играют важное значение в поддержании равновесия аминокислот и их обновлении (рис. 7-7).

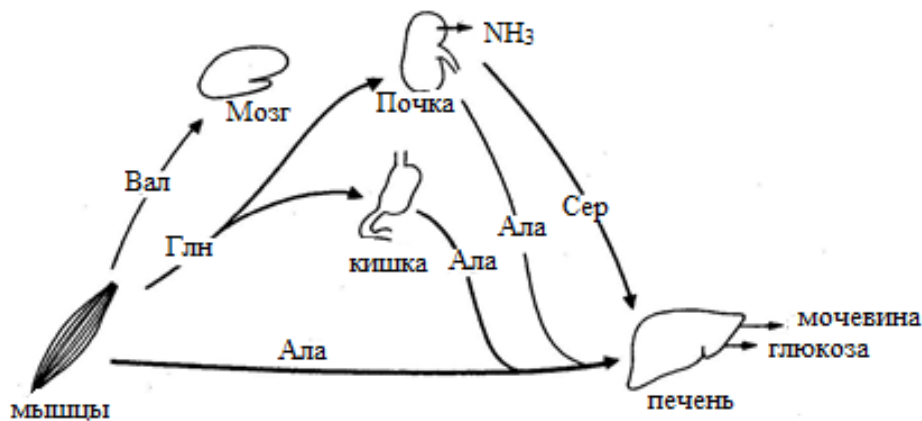


Рис. 7-7. Межтканевой обмен аминокислотами в постабсорбционном периоде.

Более 50% аминокислот, выделяющихся из печени, приходится на аланин и глутамин, из крови мышцы получают в основном серин, цистеин и глутамин. Печень и кишечник из сыворотки крови всасывают в основном аланин и глутамин, если при этом печень поглощает только аланин, то кишечник поглощает глутамин. Из кишечника выделяются аланин и аммиак. Внутренние органы поглощают также серин. Почки в кровь выделяют в основном серин и в

малом количестве аланин, а сами поглощают глутамин, пролин и глицин. Ткань мозга из сыворотки крови всасывает в основном валин, лейцин и изолейцин (в 4 раза больше, чем мышцы и печень).

Аланин является главной гликогенной аминокислотой, а способность печени синтеза глюкозы из аланина и серина высока. Поэтому, глюкозо-аланиновый цикл играет важную роль в обмене аминокислот и углеводов между мышцами и печенью (рис. 7-8).

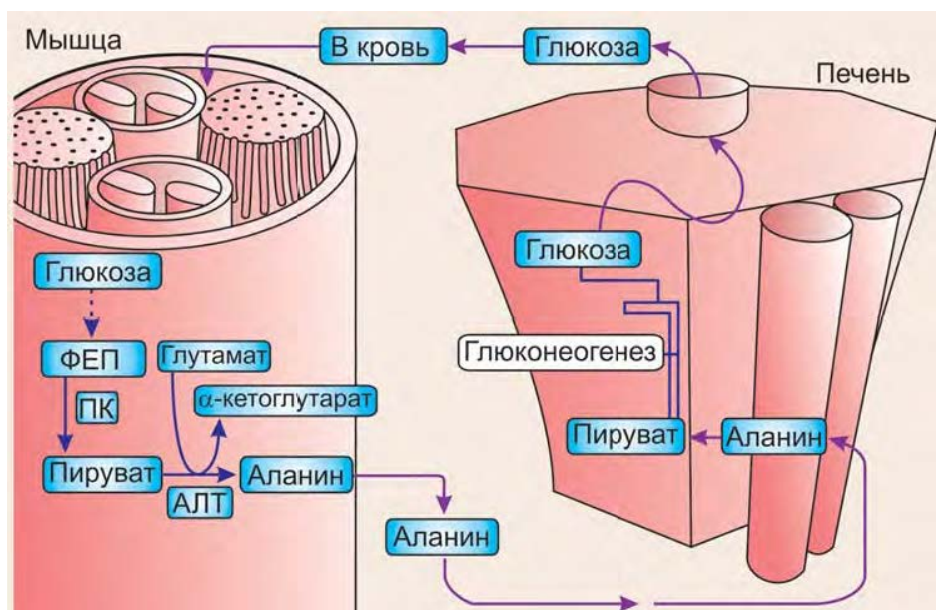


Рис. 7-8. Глюкозо-аланиновый цикл. ФЕПКК – фосфоенолпируваткарбоксикиназа; ПК – пируваткарбоксилаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

После приема пищи богатой белками мышцы в основном поглощают 60% аминокислот с разветвленной цепью.

## КАТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ

Пути распада аминокислот до конечных продуктов можно разделить на 3 группы:

1. Изменением  $\text{NH}_2$ -группы аминокислот (дезаминирование и трансаминирование);
2. Изменением  $\text{COOH}$ -группы аминокислот (декарбоксилирование);
3. Изменением углеродного скелета аминокислот.

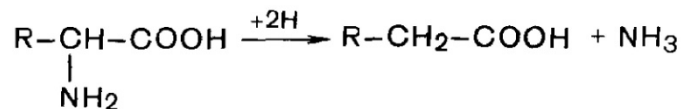
1-й и 2-ой пути катаболизма аминокислот являются общими, а 3-й – специфичный.

## Дезаминирование аминокислот

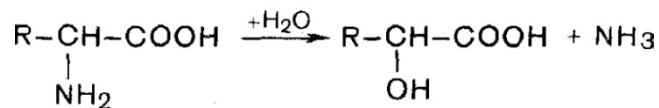
В этом процессе аминогруппа ( $-\text{NH}_2$ ) аминокислоты выделяется в виде аммиака ( $\text{NH}_3$ ).

Различают 4 вида дезаминирования аминокислот:

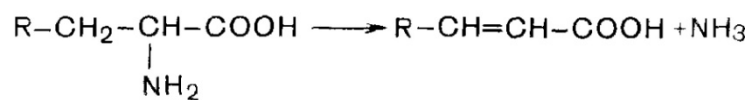
а) восстановительное дезаминирование



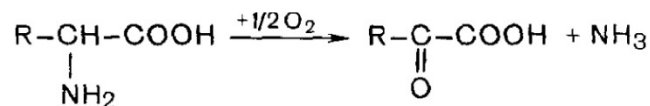
б) гидролитическое дезаминирование



в) внутримолекулярное дезаминирование

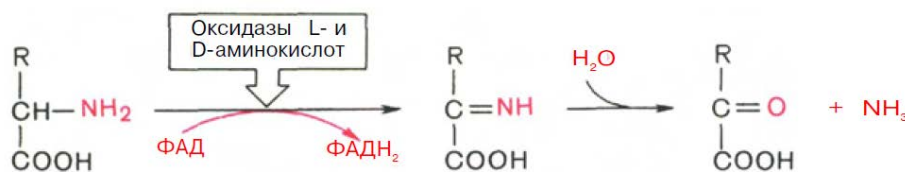


г) окислительное дезаминирование



Как видно, при дезаминировании кроме аммиака образуются жирные кислоты, оксикислоты, ненасыщенные жирные кислоты и кетокислоты. Но в тканях человека и животных в основном дезаминирование протекает окислительным путем. Различают два вида окислительного дезаминирования: прямое и непрямое (транздезаминирование).

**Прямое окислительное дезаминирование.** Этот процесс происходит при участии оксидаз L- и D-аминокислот, находящихся в пероксисомах. Оксидазы L-аминокислот в качестве кофермента содержат ФМН, а D-аминокислот - ФАД. Реакция протекает следующим образом:

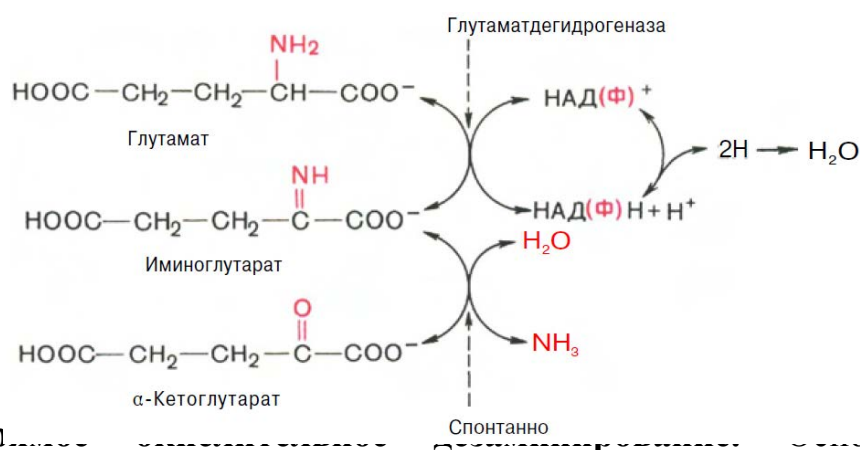


На первой стадии реакции образуется иминокислота, а на второй – кетокислота и

выделяется  $\text{NH}_3$ . Восстановленные коферменты оксидаз могут непосредственно окисляться кислородом, в результате образуется пероксид водорода. Он расщепляется под действием каталазы на воду и кислород. Оксидазы также называются дезаминирующими дегидрогеназами.

Необходимо отметить, что оксидазы L-аминокислот имеют более низкую активность по сравнению с оксидазами D-аминокислот; оптимум действия pH равен 10, такое значение pH при физиологических условиях не практически наблюдается. Предполагается что часть L-аминокислот под влиянием изомераз кишечных бактерий превращается в D-аминокислот, затем подвергаются дезаминированию в тканях. Вообще прямое окислительное дезаминирование с помощью оксидаз не имеет большое значение в преращении аминокруппы.

Однако дезаминирование глутаминовой кислоты, которое и относится к прямому дезаминированию, происходит с наибольшей скоростью. Реакция катализирует глутаматдегидрогеназа. Глутаматдегидрогеназа широко распространённый в тканях фермент. При этом коферментом могут быть как НАД, так и НАДФ. Реакция обратима: образовавшийся  $\text{NH}_3$ , при участии НАДФН может быть использован в восстановительном аминировании  $\alpha$ -кетоглутарата, в результате образуется глутамат:



**Непр** ..... основной путь дезаминирования аминокислот (кроме глутаминовой кислоты) – трансдезаминирование или не прямое дезаминирование. Этот процесс также состоит из 2-х стадий: I стадия называется трансаминирование и на этой стадии образуется глутамата, а II – непосредственное прямое

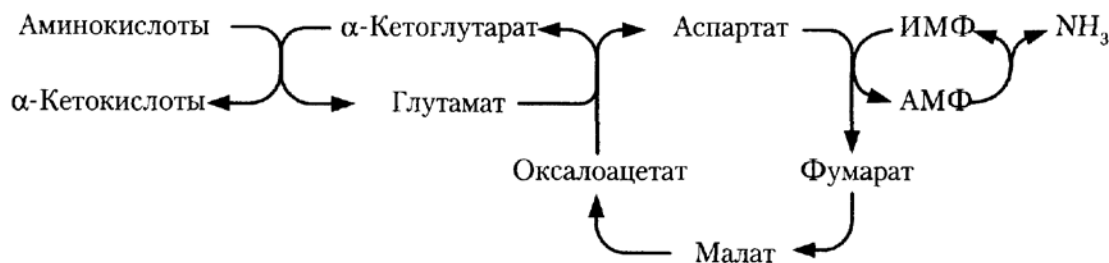


окислительное дезаминирование этого глутамата



Данная реакция наиболее активно происходит в печени.

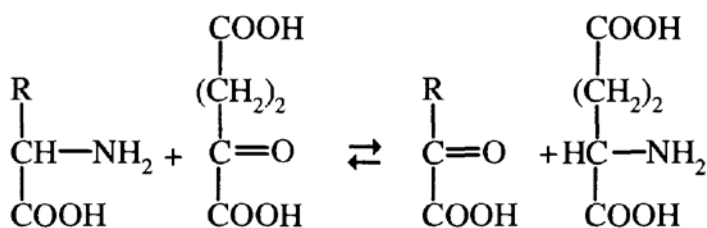
Еще один вариант непрямого дезаминирования – перенос аминогруппы на аспартат и далее на инозиновую кислоту с образованием АМФ и дезаминирование последней:



Данный тип дезаминирования активно происходит в мышцах, так как в них содержание глутаматдегидрогеназы не высокое.

### Трансаминирование аминокислот

Трансаминирование – реакция обмена аминогруппы и кетогруппы между α-аминокислотой и α-кетокислотой: в результате образуется новая кетокислота и новая аминокислота:



Акцептором аминогруппы часто являются α-кетоглутарат, пируват и оксалоацетат. Реакции трансаминирования катализируются трансаминазами или аминотрансферазами. Константа равновесия этих реакций близка к единице ( $K_p \sim 1,0$ ), поэтому процесс трансаминирования легко обратима. Аминотрансферазы обнаружены в цитоплазме и митохондриях эукариотических клеток. Митохондриальные и цитоплазматические формы

фермента отличаются физико-химическими свойствами. В клетках человека обнаружено более 10 аминотрансфераз, отличающиеся субстратной специфичностью. Кроме лизина, треонина и пролина все остальные аминокислоты могут участвовать в реакциях трансаминирования.

Коферментом трансаминаз является фосфопиридоксал (ФП), производное витамина В<sub>6</sub>.

### ***Биологическое значение трансаминирования***

Реакции трансаминирования играют большую роль в обмене аминокислот. Поскольку этот процесс обратим, ферменты аминотрансферазы функционируют как в процессах катаболизма, так и биосинтеза аминокислот. Трансаминирование – **заключительный этап синтеза заменимых аминокислот** из соответствующих α-кетокислот, если они в данный момент необходимы клеткам. В результате происходит перераспределение аминного азота в тканях организма. Трансаминирование – первая стадия дезаминирования большинства аминокислот, т.е. **начальный этап их катаболизма**. Образующиеся при этом кетокислоты окисляются в ЦТК или используются для синтеза глюкозы и кетонных тел. При трансаминировании общее количество аминокислот в клетке не меняется.

### **Значение определения активности трансаминаз при гепатите и инфаркте миокарда.**

**Коэффициент де Ретиса.** Широкая распространенность трансаминаз и высокая их активность в органах и тканях, а также низкая активность этих ферментов в крови является основанием для определения трансаминаз при органических и функциональных поражениях различных органов. Для клинических целей особо важное значение имеет определение активности ферментов АЛТ и АСТ. В частности, активность АЛТ при гепатитах, особенно инфекционном гепатите, в сыворотке крови постепенно повышается (свойственна хроническому гепатиту). В норме активность при инкубации 1 мл сыворотки крови при 37°С в течение 1 часа равен 0,16-0,68 мкмоль пирувата.

Через 3-5 часов, после возникновения инфаркта миокарда активность АСТ в сыворотке крови резко возрастает (20-30 раз). В конце первой сутки активность обоих трансаминаз достигает максимума. Через 2-3 дня, если заболевание протекает без осложнений, активность

возвращается к нормальным величинам. В норме активность АСТ при инкубации 1 мл сыворотки крови при 37°С в течение 1 часа равна 0,1-0,45 мкмоль пирувата. Повышение активности АЛТ наблюдается также при инфаркте миокарда. Однако это повышение бывает значительно ниже по сравнению с повышением активности АСТ. Поэтому для дифференциального диагноза используют коэффициента де Ретис, который представляет собой соотношение двух ферментов (АСТ/АЛТ). В норме соотношение АЛТ/АСТ равен 1,33-0,40. При инфекционном гепатите коэффициент де Ретис снижается, а при инфаркте миокарда резко повышается.

### Декарбоксилирование аминокислот

Процесс отщепления α-карбоксильной группы аминокислот в виде CO<sub>2</sub> называется декарбоксилированием. В тканях млекопитающих декарбоксилированию может подвергаться целый ряд аминокислот или их производных: Три, Тир, Вал, Гис, Глу, Цис, Арг, Орнитин, SAM, ДОФА, 5-окситриптофан и др. При декарбоксилировании появляются амины (биогенные амины), которые оказывают выраженное биологическое действие на организм. Они выполняют роль нейромедиаторов (серотонин, дофамин, ГАМК и др.), гормонов (норадреналин, адреналин), местные регулирующие факторы (гистамин, карнозин, спермин и др.).

Реакции декарбоксилирования необратимы и катализируются декарбоксилазами. Простетическая группа декарбоксилаз в клетках животных – пиридоксальфосфат. В живых организмах обнаружено 4 типа декарбоксилирования аминокислот:

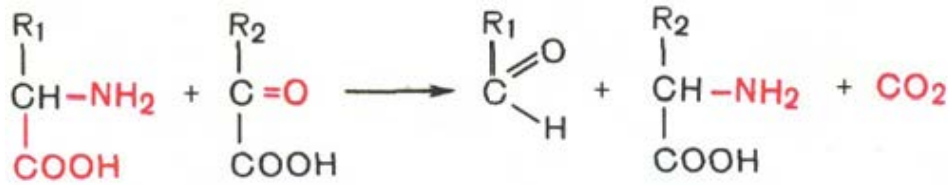
**1. α-декарбоксилирование** специфична для животных тканей. При этом отщепляется карбоксильная группа, близко расположенная к α-углеродному атому. Продукты реакции CO<sub>2</sub> и биогенные амины:



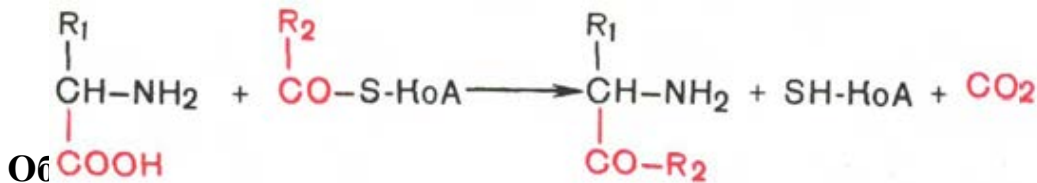
**2. ω-декарбоксилирование** специфична для микроорганизмов. Например, этим путем из аспарагиновой кислоты образуется α-аланин:



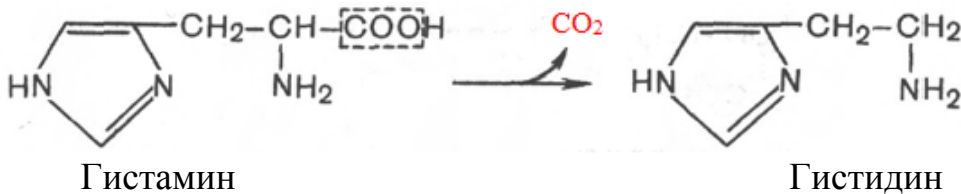
**3. Декарбоксилирование связанное с реакцией трансаминирования.** При этой реакции соответственно первой аминокислоте образуется новая аминокислота и альдегид.



**4. Декарбоксилирование связанное с конденсацией двух молекул.** Данная реакция протекает в тканях животных при синтезе из глицина и сукцинил-КоА δ-аминолевулината и сфинголипидов, а также в растениях при синтезе биотина:



ин образуется путём декарбоксилирования гистидина в тучных клетках соединительной ткани:



Гистамин образует комплекс с белками и сохраняется в секреторных гранулах тучных клеток. Секретируется в кровь при повреждении ткани (удар, ожог, воздействие эндо- и экзогенных веществ), развитии иммунных и аллергических реакций. Гистамин выполняет в организме человека следующие функции:

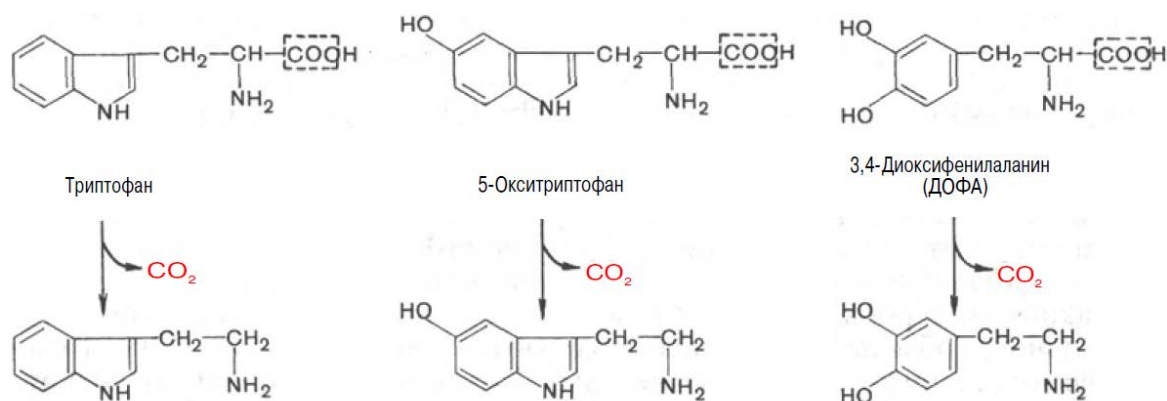
- стимулирует секрецию желудочного сока, слюны (т.е. играет роль пищеварительного гормона);
- повышает проницаемость капилляров, вызывает отёки, снижает АД (но увеличивает внутричерепное давление, вызывает головную боль);
- сокращает гладкую мускулатуру лёгких, вызывает удушье;

- участвует в формировании воспалительной реакции – вызывает расширение сосудов, покраснение кожи, отёчность ткани;
- вызывает аллергическую реакцию;
- выполняет роль нейромедиатора;
- является медиатором боли.

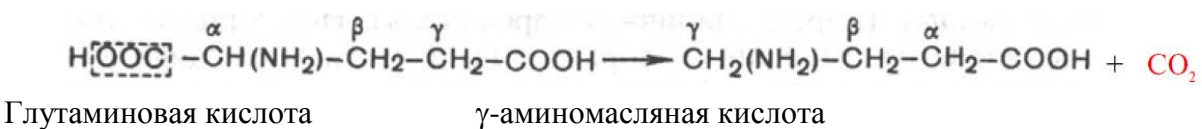
**Роль биогенных факторов в развитии аллергических реакций. Антигистаминные препараты.** При попадании в организм некоторых антигенных веществ (белковой природы, полисахаридные антигены, ряд лекарств) развивается сенсбилизация организма. При повторном поступлении данного антигена в организм, развивается острая реакция в результате гистаминового шока (анафилактические и аллергические реакции). Механизм этих реакций включает в себя выделение гистамина из тучных клеток. Из этих клеток гистамин выделяется в результате взаимодействия антигена с антителом, находящийся на их поверхности.

**Образование серотонина и его значение.** Нейромедиатор проводящих путей– серотонин образуется в надпочечниках и ЦНС в результате декарбоксилирования 5-окситриптофана под влиянием декарбоксилазы ароматических аминокислот. Фермент обладает широкой специфичностью и способен также декарбоксилировать триптофан и ДОФА, образующийся из тирозина.

**Серотонин**– биологически активное вещество широкого спектра действия. Он стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, оказывает сосудосуживающий эффект, регулирует АД, температуру тела, дыхание, обладает антидепрессантным действием. По некоторым данным он может принимать участие в аллергических реакциях, поскольку в небольших количествах синтезируется в тучных клетках. Серотонин может превращаться в гормон мелатонин, регулирующий суточные и сезонные изменения метаболизма организма и участвующий в регуляции репродуктивной функции.



**ГАМКи её значение в проведении нервных импульсов.** В нервных клетках декарбоксилирование глутамата приводит к образованию ГАМК:



Концентрация ГАМК в головном и спинном мозге очень высока. ГАМК (также глицин) в нейронах вызывает торможение. Цикл превращений ГАМК в мозге включает три сопряжённые реакции, получившие название ГАМК-шунта. Первую катализирует глутаматдекарбоксилаза, которая является пиридоксальзависимым ферментом. Эта реакция является регуляторной и обуславливает скорость образования ГАМК в клетках мозга. Последующие 2 реакции можно считать реакциями катаболизма ГАМК. ГАМК-аминотрансфераза, также пиридоксальзависимая, образует янтарный полуальдегид, который затем подвергается дегидрированию и превращается в янтарную кислоту. Последняя используется в цитратном цикле. Инактивация ГАМК возможна и окислительным путём под действием MAO. Содержание ГАМК в головном мозге в десятки раз выше других нейромедиаторов. Она увеличивает проницаемость постсинаптических мембран для ионов  $\text{K}^+$ , что вызывает торможение нервного импульса, повышает дыхательную активность нервной ткани и улучшает кровоснабжение головного мозга.

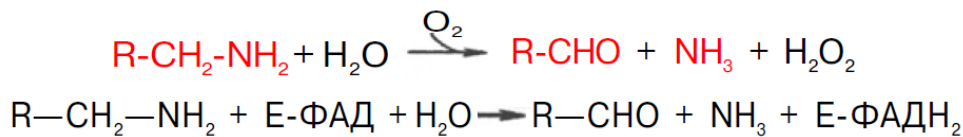
ГАМК в виде препаратов гаммалон или аминалон применяют при сосудистых заболеваниях головного мозга (атеросклероз, гипертония), нарушениях мозгового кровообращения, умственной отсталости, эндогенных депрессиях и травмах головного мозга, а также заболеваниях ЦНС, связанных с резким возбуждением коры мозга (например, эпилепсии).

**Обезвреживание биогенных аминов.** Избыточное накопление биогенных аминов может вызывать различные патологические отклонения. В связи с этим большое значение приобретают механизмы инактивации биогенных аминов.

Инактивация биогенных аминов происходит двумя путями:

**1) метилированием с участием SAM** под действием **метилтрансфераз**. Таким образом могут инактивироваться различные биогенные амины, но чаще всего происходит инактивация гистамина и адреналина. Так, инактивация адреналина происходит путём метилирования гидроксильной группы в орто-положении. Реакция инактивации гистамина также преимущественно происходит путём метилирования.

**2) окислением ферментами моноаминоксидазами (МАО)** с коферментом FAD – таким путем чаще происходит инактивация дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК. При этом происходит окислительное дезаминирование биогенных аминов с образованием альдегидов, а затем соответствующих кислот, которые выводятся почками.



Фер  $E-ФАДН_2 + O_2 \rightarrow E-ФАД + H_2O_2$  моноамино- (МАО) и

диаминоксидазами (ДАО). Коферментом МАО является ФАД, ДАО – пиридоксальфосфат. МАО находится в митохондриях, ДАО – в цитоплазме. МАО обезвреживает первичные, вторичные и третичные амины, ДАО – гистамин, путресцин, кадаверин и частично алифатические амины. Образовавшиеся альдегиды окисляются до органических кислот под действием альдегиддегидрогеназы.

### Реакции, протекающие с изменением углеродного скелета аминокислот

При превращениях углеродного скелета аминокислот могут образовываться только углеводы (13 аминокислот), только липиды (1 аминокислота), углеводы или липиды (5

аминокислот) (табл. 7-4).

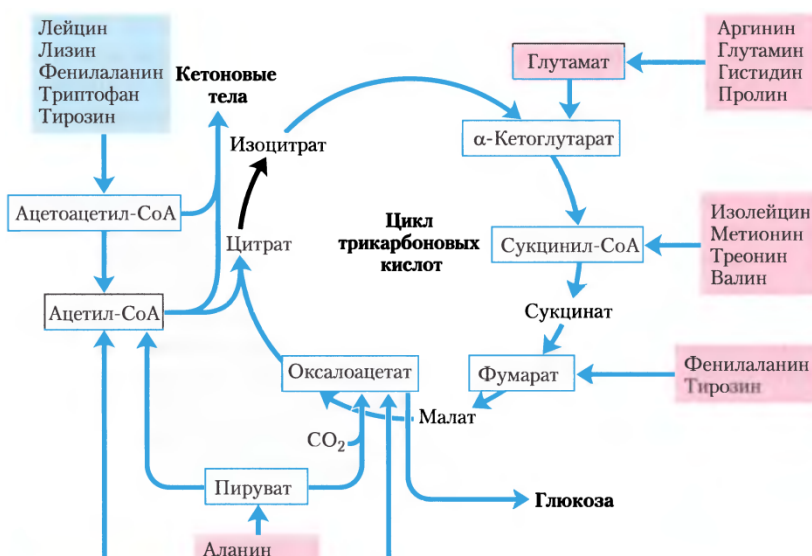
Таблица 7-4.

**Изменение углеродного скелета L-аминокислот**

Гликогенные аминокислоты	Кетогенные аминокислоты	Гликогенные и кетогенные аминокислоты
Аланин	Лейцин	Изолейцин
Аргинин		Лизин
Аспарагин		Фенилаланин
Цистеин		Триптофан
Глутамин		Тирозин
Глицин		
Гистидин		
4-гидроксипролин		
Метионин		
Пролин		
Серин		
Треонин		
Валин		

Углеродный скелет аминокислот после отщепления аминогруппы может превратиться в следующие вещества и окисляться в цикле Кребса.

Из глицина, аланина, лейцина, цистеина, серина, треонина, лизина, триптофана образуется ацетил-КоА; фенилаланина и тирозина – ацетил-КоА и фумарат; изолейцина – ацетил-КоА и сукцинил-КоА; аргинина, гистидина, глутамина, глутамата, пролина – α-кетоглутарат; аспарагина и аспартата – оксалоацетат (рис. 7-9).



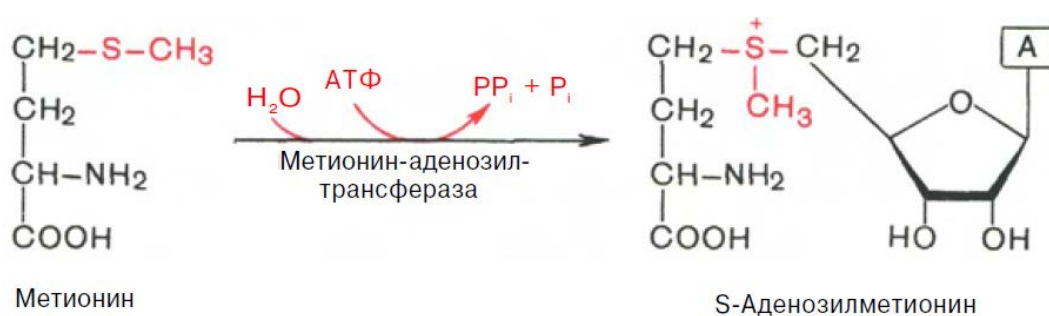


**Рис. 7-9. Катаболизм аминокислот.** Аминокислоты сгруппированы в соответствии с главным продуктом их деградации. Некоторые аминокислоты встречаются более одного раза, так как участки их углеродных скелетов расщепляются до разных конечных продуктов.

Распад аминокислот в печени до ацетил-КоА приводит к образованию кетоновых тел.

### Реакции трансметилирования

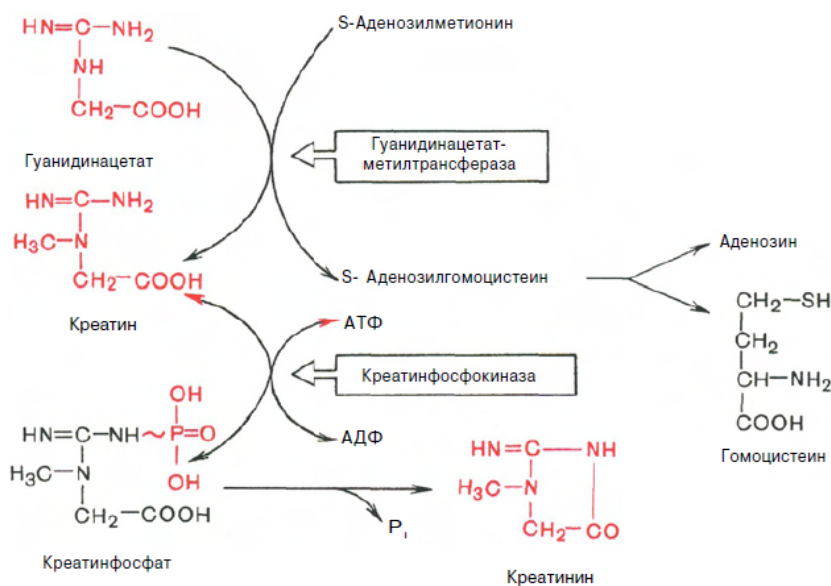
**Метионин** – незаменимая серосодержащая аминокислота. Из него образуется цистеин и цистин. Эти 3 серосодержащие аминокислоты входят в состав белков и при их гидролизе выделяются в свободном виде. Метионин имеет важное значение в процессах обмена веществ, за счет наличия в его составемобильной метильной группы. Данная метильная группа может переноситься на другие вещества путем трансметилирования. В трансметилировании участвует не сам метионин, а его активная форма S-аденозилметионин (SAM).



Эту реакцию катализирует фермент метионин аденозилтрансфераза, присутствующий во всех типах клеток. Структура (-S<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>) в SAM – нестабильная группировка, определяющая высокую активность метильной группы (отсюда термин «активный метионин»). Эта реакция уникальна

для биологических систем, так как, по-видимому, является единственной известной реакцией, в результате которой освобождаются все три фосфатных остатка АТФ.

Отщепление метильной группы от SAM и перенос её на соединение-акцептор катализируют ферменты метилтрансферазы. SAM в ходе реакции превращается в S-аденозилгомоцистеин (САГ). Для примера приводим синтез креатина:



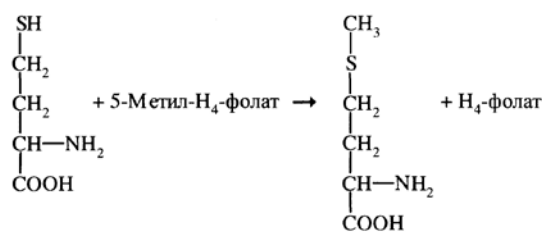
Путем фосфатидилхолин, карнитин, креатин, адреналин, ансерин, метилированные азотистые основания; инактивируются гормоны, медиаторы, обезвреживаются чужеродные соединения, включая и лекарственные препараты.

### Регенерация метионина

Реакции метилирования протекают очень интенсивно. Это вызывает большой расход метионина, так как он является незаменимой аминокислотой. В связи с этим большое значение приобретает возможность регенерации метионина с участием заменимых аминокислот (Сер, Гли). В результате отщепления метильной группы SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (САГ), который при действии гидролазы расщепляется на аденозин и гомоцистеин:



Гомоцистеин может снова превращаться в метионин под действием гомоцистеинметилтрансферазы. Донором метильной группы в этом случае служит 5-метил-Н<sub>4</sub>-фолат:



Гомоцистеин

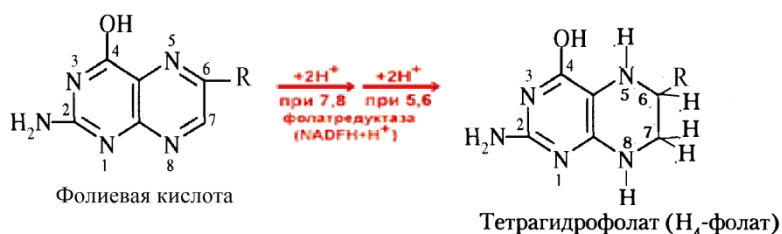
Метионин

Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит производное витамина В<sub>12</sub> – метилкобаламин, выполняющий роль кофермента. Метионин будучи незаменимой аминокислотой, может регенерироваться из гомоцистеина. Следовательно, незаменим и гомоцистеин, так как единственным его источником в организме служит метионин. В пище гомоцистеина крайне мало, поэтому потребности человека в метионине и гомоцистеине обеспечиваются только метионином пищи.

### Перенос одноуглеродных остатков. Кофермент и их регуляция

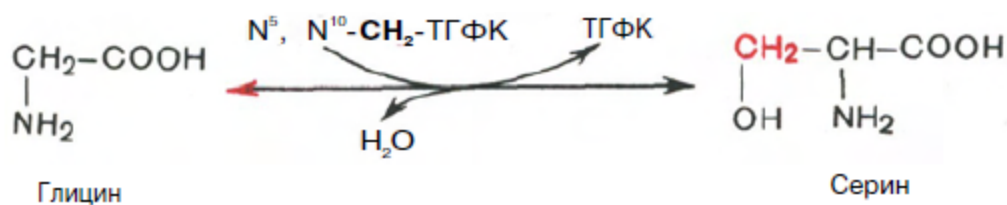
Первичными источниками одноуглеродных остатков являются β-углеродный атом серина, α-углеродный атом глицина, СН<sub>3</sub>-группы метионина, холина, 2-ой С атом индольного кольца триптофана, 2-ой С атом имидазольного кольца гистидина.

Ферменты, катализирующие перенос одноуглеродных групп, имеют кофермент – тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК или Н<sub>4</sub>-фолат), образующийся из фолиевой кислоты – витамина В<sub>9</sub>.



Тетрагидрофолат способен связывать одноуглеродные группы с атомами азота в положении 5 и 10, образуя разные формы в зависимости от степени окисленности

одноуглеродных производных. В качестве примера можно привести синтез глицина из серина и, наоборот:



### Понятие об антиметаболитах

Вещества, ингибирующие образование привычных метаболитов в организме, называются антиметаболитами. Например, включение в систему, состоящую из сукцината и сукцинатдегидрогеназы, третьего компонента – малоната приводит к торможению ферментативной реакции. Малонат по своей структуре похож сукцинату:

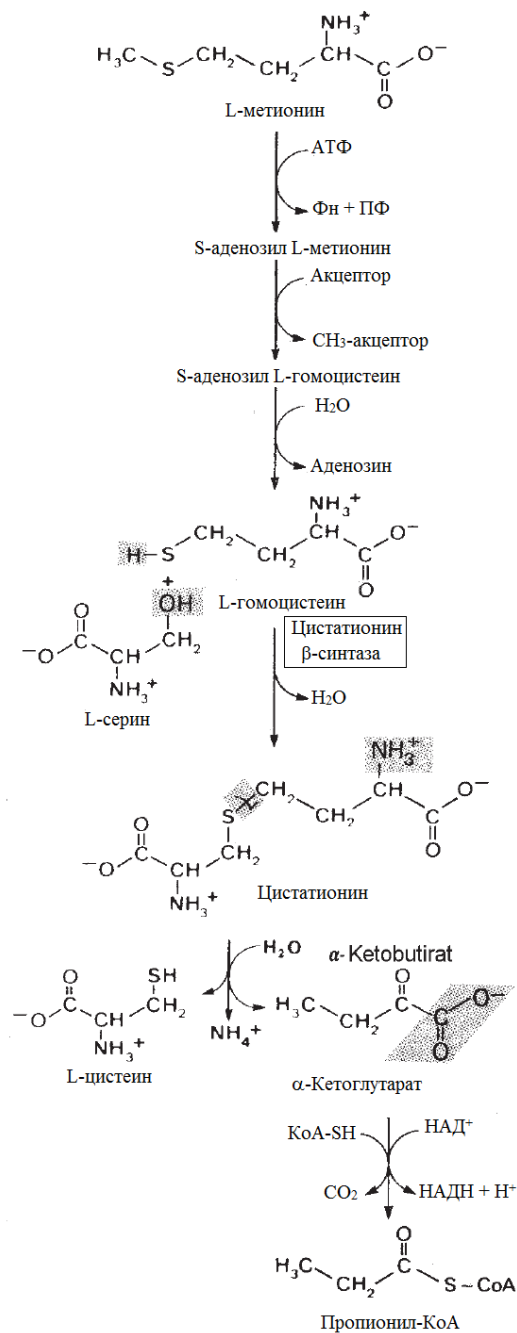


Поэтому малонат взаимодействует с сукцинатдегидрогеназой и её ингибирует.

В медицине антиметаболиты используются как регуляторы обмена веществ. Например: 6-меркаптопурин, аминоптерин и метотрексат широко используемые для лечения новообразований являются антиметаболитами фолиевой кислоты; стрептоцид – антиметаболит парааминобензойной кислоты; гепарин – антиметаболит витамина К; белок авидин – антиметаболит витамина Н.

### ОБМЕН НЕКОТОРЫХ АМИНОКИСЛОТ

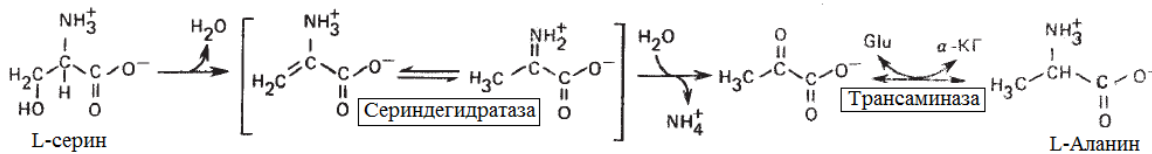
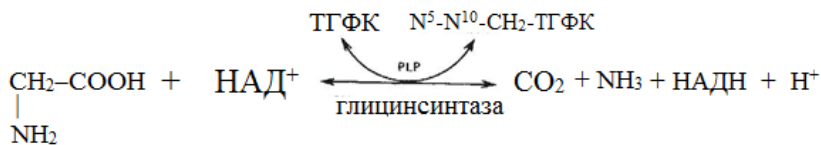
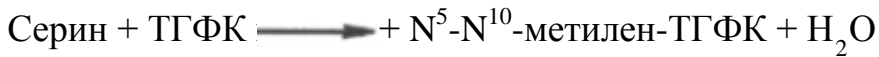
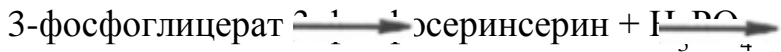
**Обмен метионина, серина и глицина.** Метионин относится к незаменимым аминокислотам. Его активным метаболитом считается S-аденозилметионин. В результате отщепления метильной группы с его молекулы образуется S-аденозилгомоцистеин. Гидролиз С-С связей расщепляет S-аденозилгомоцистеин на L-гомоцистеин и аденин. При соединении гомоцистеина с серином образуется цистатион, в результате его гидролиза образуется гомосерин и цистеин. Гомосерин под действием фермента гомосериндезаминазы образует α-кетобутират, затем пропионил-КоА:



Из цистеина образуется тиоэтаноламиновый фрагмент кофермента А и таурин.

В превращениях серина и глицина особую роль играют ферменты кофакторами которых являются производные фолиевой кислоты. Серин заменимая аминокислота, его углеродная часть

образуется из глюкозы. Метаболит глюкозы 3-фосфоглицерат дегидрируясь превращается в α-кетокислоту (3-фосфопируват). Затем путем трансаминирования и отщепления фосфата гидролитическим путем реакции синтеза серина завершаются, а из него синтезируется глицин:



Распад этих аминокислот приводит к образованию пирувата, CO<sub>2</sub> и 5,10-метилентетрагидрофолата. Эти реакции протекают под влиянием глицинсинтазного ферментного комплекса и фермента серин-гидроксиметилтрансферазы.

α-Углерод и атомы азота глицина используются в синтезе порфиринового кольца, глицин используется полностью при синтезе пуринового основания, в образовании конъюгатов с желчными и бензойными кислотами, в синтезе креатина, а серин – в синтезе сфингозина, пуриновых и пиримидиновых оснований, синтезе холина.

**Обмен фенилаланина и тирозина.** Животные ткани не способны синтезировать бензольное кольцо фенилаланина, поэтому он относится к незаменимым аминокислотам. При достаточном поступлении с пищей фенилаланина тирозин считается заменимой аминокислотой. Превращение фенилаланина в тирозин прежде всего необходимо для удаления избытка фенилаланина, так как высокие концентрации его токсичны для клеток. Образование тирозина не имеет большого значения, так как недостатка этой аминокислоты в клетках практически не бывает.

Основной путь метаболизма фенилаланина начинается с его гидроксирования, в результате чего образуется тирозин.

Эта реакция катализируется специфической монооксигеназой – фенилаланин-гидроксилазой, коферментом которой служит тетрагидробиоптерин (Н<sub>4</sub>БП). Активность фермента зависит также от наличия Fe<sup>2+</sup>. Реакция необратима. Н<sub>4</sub>БП в результате реакции окисляется в дигидробиоптерин (Н<sub>2</sub>БП). Регенерация последнего происходит при участии дигидроптеридинредуктазы с использованием НАДФН.

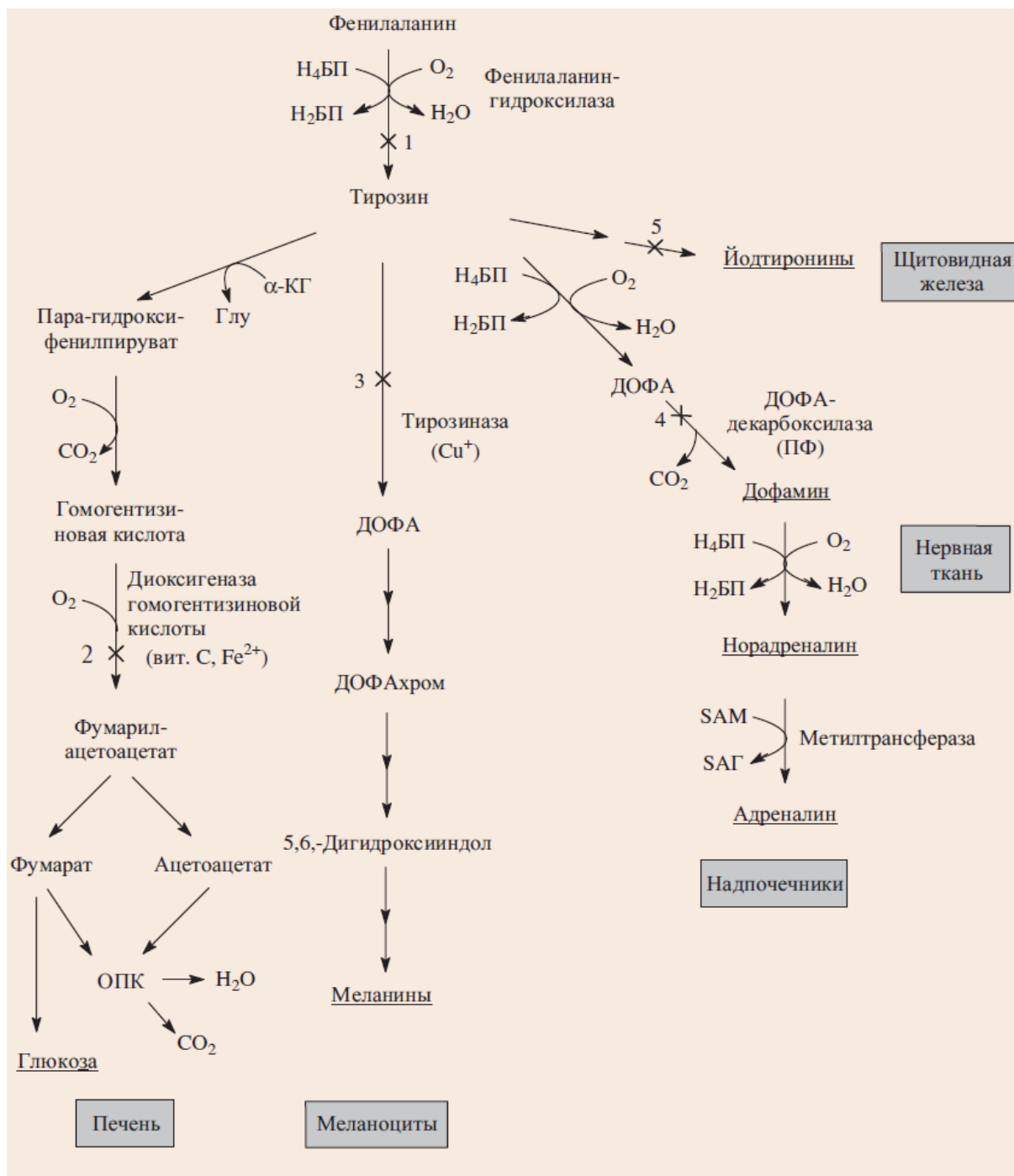


Рис. 7-10. Пути обмена фенилаланина и тирозина.

Обмен тирозина значительно сложнее, чем обмен фенилаланина. Кроме использования в синтезе белков, тирозин в разных тканях выступает предшественником таких соединений, как катехоламины, тироксин, меланины, и катаболизируется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

В печени происходит катаболизм тирозина до конечных продуктов. Специфический путь катаболизма включает несколько ферментативных реакций, завершающихся образованием фумарата и ацетоацетата.

Обмен фенилаланина и тирозина связан со значительным количеством реакций гидроксилирования, которые катализируют оксигеназы. Ферменты оксигеназы (гидроксилазы) используют молекулу  $\text{O}_2$  и кофермент – донор водорода (чаще –  $\text{NADPH}$ ). Для катализа оксигеназам необходимы кофакторы –  $\text{Fe}^{2+}$  или гем, а для многих ещё и витамин С. Оксигеназы делятся на 2 группы:

**Моноксигеназы** – присоединяют один атом  $\text{O}_2$  к продукту реакции, а другой используют для образования  $\text{H}_2\text{O}$ ;

**Диоксигеназы** – используют оба атома  $\text{O}_2$  для образования продукта реакции. Почти все процессы расщепления ароматических колец в биологических системах катализируются диоксигеназами, подклассом ферментов, открытым японским биохимиком Осаму Хайяши.

В результате разрыва бензольного кольца образуется малеилацетоацетат, который в процессе цис и трансизомеризации превращается в фумарилацетоацетат. Гидролиз фумарилацетоацетата при действии **фумарилацетоацетатгидролазы** приводит к образованию фумарата и ацетоацетата.

В пигментных клетках (меланоцитах) тирозин выступает предшественником тёмных пигментов – меланинов. Среди них преобладают 2 типа: эумеланины и феомеланины. Эумеланины



(чёрного и коричневого цвета) – нерастворимые высокомолекулярные гетерополимеры 5,6-дигидроксииндола и некоторых его предшественников. Феомеланины – жёлтые или красновато-коричневые полимеры, растворимые в разбавленных щелочах. Находятся они, в основном, в составе волос. Меланины присутствуют в сетчатке глаз. Цвет кожи зависит от распределения меланоцитов и количества в них разных типов меланинов. Синтез меланинов – сложный, многоступенчатый, разветвлённый процесс. Первая реакция – превращение тирозина в ДОФА катализирует **тирозиназа**, использующая в качестве кофактора ионы  $\text{Cu}^+$ .

В щитовидной железе синтезируются и выделяются гормоны йодтиронины: тироксин (тетрайодтиронин) и трийодтиронин. Эти гормоны представляют собой йодированные остатки тирозина.

В мозговом веществе надпочечников и нервной ткани тирозин является предшественником катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина).

При образовании катехоламинов, которое происходит в нервной ткани и надпочечниках, и меланина в меланоцитах промежуточным продуктом служит диоксифенилаланин (ДОФА). Однако гидроксилирование тирозина в клетках различных типов катализируется различными ферментами:

**Тироиназа** в меланоцитах является  $\text{Cu}^+$ -зависимым ферментом.

**Тирозингидроксилаза** в надпочечниках и катехоламинергических нейронах  $\text{Fe}^{2+}$ -зависимый фермент, аналогично фенилаланингидроксилазе в качестве кофермента использующий  $\text{N}_4\text{BP}$ . Физиологическая роль тирозингидроксилазы чрезвычайно велика, так как этот фермент является регуляторным и определяет скорость синтеза катехоламинов. **Активность тирозингидроксилазы** значительно изменяется в результате:

- аллостерической регуляции (ингибитор – норадреналин);
- фосфорилирования/дефосфорилирования: в результате фосфорилирования с участием протеинкиназы А снижаются **K<sub>m</sub>** для кофермента  $\text{N}_4\text{BP}$  и сродство фермента к норадреналину, в результате чего происходит активация тирозингидроксилазы.

**Количество фермента** регулируется на уровне транскрипции. **ДОФА-декарбоксилаза** (кофермент – ПФ) катализирует образование дофамина, который при участии **дофамингидроксилазы** (монооксигеназы) превращается в норадреналин. Для функционирования фермента необходимы ионы  $\text{Cu}^+$ , витамин С и тетрагидробиоптерин. В мозговом веществе надпочечников **фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза** катализирует метилирование норадреналина, в результате чего образуется адреналин. Источником метильной группы служит SAM. Дофамин и норадреналин служат медиаторами в синаптической передаче нервных импульсов, а адреналин – гормон широкого спектра действия, регулирующий энергетический обмен. Одна из функций катехоламинов — регуляция деятельности ССС.

### ***ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА***

Известно несколько наследственных заболеваний, связанных с дефектом ферментов обмена фенилаланина и тирозина в разных тканях.

**Фенилкетонурия.** В печени здоровых людей небольшая часть фенилаланина (~10%) превращается в фениллактат и фенилацетилглутамин. Этот путь катаболизма фенилаланина становится главным при нарушении основного пути – превращения в тирозин, катализируемого фенилаланингидроксилазой. Такое нарушение сопровождается гиперфенилаланинемией и повышением в крови и моче содержания метаболитов альтернативного пути: фенилпирувата, фенилацетата, фениллактата и фенилацетилглутамина. Дефект фенилаланингидроксилазы приводит к заболеванию фенилкетонурия (ФКУ). Выделяют 2 формы ФКУ:

**1. Классическая ФКУ** – наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене фенилаланингидроксилазы, которые приводят к снижению активности фермента или полной его инактивации. При этом концентрация фенилаланина повышается в крови в 20-30 раз (в норме – 1,0-2,0 мг/дл), в моче – в 100-300 раз по сравнению с нормой (30 мг/дл). Концентрация фенилпирувата и фениллактата в моче достигает 300-600 мг/дл при полном отсутствии в норме.

Наиболее тяжёлые проявления ФКУ – нарушение умственного и физического развития, судорожный синдром, нарушение пигментации. При отсутствии лечения больные не доживают до 30 лет. Частота заболевания – 1:10000 новорождённых. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Тяжёлые проявления ФКУ связаны с токсическим действием на клетки мозга высоких концентраций фенилаланина, фенилпирувата, фениллактата. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейро-медиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина).

**2. Вариантная ФКУ** (коферментзависимая гиперфенилаланинемия) – следствие мутаций в генах, контролирующих метаболизм H<sub>4</sub>БП. Клинические проявления близкие, но не точно совпадающие с проявлениями классической ФКУ. Частота заболевания – 1-2 случая на 1 млн новорождённых. H<sub>4</sub>БП необходим для реакций гидроксирования не только фенилаланина, но также тирозина и триптофана, поэтому при недостатке этого кофермента нарушается метаболизм всех 3 аминокислот, в том числе и синтез нейромедиаторов.

В настоящее время диагностику мутантного гена, ответственного за ФКУ, можно проводить с помощью методов ДНК-диагностики (рестрикционного анализа и ПЦР).

**Тирозинемии.** Некоторые нарушения катаболизма тирозина в печени приводят к тирозинемии и тирозинурии. Различают 3 типа тирозинемии.

**Тирозинемия типа 1** (тирозиноз). Причиной заболевания является, вероятно, дефект фермента фумарилацетоацетатгидролазы, катализирующего расщепление фумарилацетоацетата на фумарат и ацетоацетат. Накапливающиеся метаболиты снижают активность некоторых ферментов и транспортных систем аминокислот. Патофизиология этого нарушения достаточно сложна. **Острая форма** тирозиноза характерна для новорождённых. Клинические проявления – диарея, рвота, задержка в развитии. Без лечения дети погибают в возрасте 6-8 мес из-за развивающейся недостаточности печени. **Хроническая форма** характеризуется сходными, но менее выраженными симптомами. Гибель наступает в возрасте 10 лет. Содержание тирозина в крови у

больных в несколько раз превышает норму. Для лечения используют диету с пониженным содержанием тирозина и фенилаланина.

**Тирозинемия типа II** (синдром Рихнера-Ханхорта). Причина – дефект фермента тирозинаминотрансферазы. Концентрация тирозина в крови больных повышена. Для заболевания характерны поражения глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушение координации движений.

**Тирозинемия новорождённых** (кратковременная). Заболевание возникает в результате снижения активности фермента п-гидроксифенилпироватдиоксигеназы, превращающего п-гидроксифенилпироват в гомогентизиновую кислоту. В результате в крови больных повышается концентрация п-гидроксифенилацетата, тирозина и фенилаланина. При лечении назначают бедную белком диету и витамин С.

**Алкаптонурия («чёрная моча»)**. Причина заболевания – дефект диоксигеназы гомогентизиновой кислоты. Для этой болезни характерно выделение с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь кислородом воздуха, образует тёмные пигменты – алкаптоны. Это метаболическое нарушение было описано ещё в XVI веке, а само заболевание охарактеризовано в 1859 г. Клиническими проявлениями болезни, кроме потемнения мочи на воздухе, являются пигментация соединительной ткани (охроноз) и артрит. Частота – 2-5 случаев на 1 млн новорождённых. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Диагностических методов выявления гетерозиготных носителей дефектного гена к настоящему времени не найдено.

**Альбинизм**. Причина метаболического нарушения – врождённый дефект тирозиназы. Этот фермент катализирует превращение тирозина в ДОФА в меланоцитах. В результате дефекта тирозиназы нарушается синтез пигментов меланинов.

Клиническое проявление альбинизма (от лат. *albus* – белый) – отсутствие пигментации кожи и волос. У больных часто снижена острота зрения, возникает светобоязнь. Длительное

пребывание таких больных под открытым солнцем приводит к раку кожи. Частота заболевания 1:20000.

Нарушение синтеза катехоламинов может вызывать различные нервно-психические заболевания, причём патологические отклонения наблюдаются как при снижении, так и при увеличении их количества.

**Болезнь Паркинсона.** Заболевание развивается при недостаточности дофамина в чёрной субстанции мозга. Это одно из самых распространённых неврологических заболеваний (частота 1:200 среди людей старше 60 лет). При этой патологии снижена активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы. Заболевание сопровождается тремя основными симптомами: акинезия (скованность движений), ригидность (напряжение мышц), тремор (непроизвольное дрожание). Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер и как лекарственный препарат не используется. Для лечения паркинсонизма предлагаются следующие принципы:

- заместительная терапия препаратами-предшественниками дофамина (производными ДОФА) – леводопа, мадопар, наком и др.
- подавление инактивации дофамина ингибиторами MAO (депренил, ниаламид, пиразидол и др.). Депрессивные состояния часто связаны со снижением в нервных клетках содержания дофамина и норадреналина.

Гиперсекреция дофамина в височной доле мозга наблюдается при шизофрении.

### **ПУТИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ АММИАКА**

Катаболизм аминокислот в тканях происходит постоянно со скоростью 100 г/сут. При этом в результате дезаминирования аминокислот освобождается большое количество аммиака. Значительно меньшие количества его образуются при дезаминировании биогенных аминов и нуклеотидов.

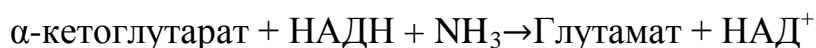
**Часть аммиака образуется в кишечнике** результате действия бактерий на пищевые белки (**гниение белков** в кишечнике) и поступает в кровь воротной вены. Концентрация аммиака

в крови воротной вены существенно больше, чем в общем кровотоке. В печени задерживается большое количество аммиака, что поддерживает низкое содержание его в крови. Концентрация аммиака в крови в норме редко превышает 0,4-0,7 мг/л (или 25-40 мкмоль/л). В крови и цитозоле клеток при физиологических значениях pH аммиак переходит в ион аммония –  $\text{NH}_4^+$ , количество неионизированного  $\text{NH}_3$  невелико (~ 1%).

Аммиак – токсичное соединение. Даже небольшое повышение его концентрации оказывает неблагоприятное действие на организм, и прежде всего на ЦНС. Так, повышение концентрации аммиака в мозге до 0,6 ммоль вызывает судороги. К симптомам гипераммониемии относят тремор, нечленораздельную речь, тошноту, рвоту, головокружение, судорожные припадки, потерю сознания. В тяжёлых случаях развивается кома с летальным исходом.

**Механизм токсического действия аммиака** на мозг и организм в целом, очевидно, связан с действием его на несколько функциональных систем.

Аммиак легко проникает через мембраны в клетки и в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата:



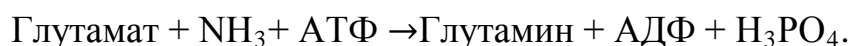
Уменьшение концентрации  $\alpha$ -кетоглутарата вызывает:

- **угнетение** обмена аминокислот (реакции трансаминирования) и, следовательно, синтеза из них нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.);
- **гипоэнергетическое состояние** в результате снижения скорости ЦТК;
- снижению концентрации метаболитов ЦТК, что вызывает ускорение реакции синтеза оксалоацетата из пирувата, сопровождающейся интенсивным потреблением  $\text{CO}_2$ . Усиленное образование и потребление диоксида углерода при гипераммониемии особенно характерны для клеток головного мозга.

Повышение концентрации аммиака в крови сдвигает pH в щелочную сторону (вызывает **алкалоз**). Это, в свою очередь, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что

приводит к гипоксии тканей, накоплению  $\text{CO}_2$  и гипознергетическому состоянию, от которого главным образом страдает головной мозг.

Высокие концентрации аммиака **стимулируют синтез глутамина** из глутамата в нервной ткани (при участии глутаминсинтетазы):



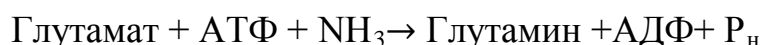
Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отёк мозга. **Снижение концентрации глутаматана** нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности **синтез  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК)**, основного тормозного медиатора. При недостатке ГАМК и других медиаторов нарушается проведение нервного импульса, возникают судороги.

Ион  $\text{NH}_4^+$  практически не проникает через цитоплазматические и митохондриальные мембраны. Избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , конкурируя с ними за ионные каналы, что также влияет на проведение нервных импульсов.

### ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ АММИАКА

Высокая интенсивность процессов дезаминирования аминокислот в тканях и очень низкий уровень аммиака в крови свидетельствуют о том, что в клетках активно происходит связывание аммиака с образованием нетоксичных соединений, которые выводятся из организма с мочой. Эти реакции можно считать реакциями обезвреживания аммиака. В разных тканях и органах обнаружено несколько типов таких реакций.

Основной реакцией связывания аммиака, протекающей во всех тканях организма, является синтез глутамина под действием глутаминсинтетазы:

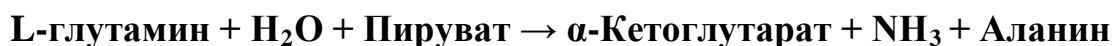
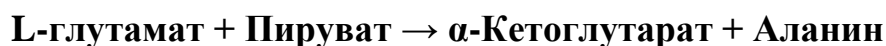
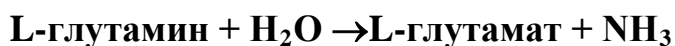


Глутаминсинтетаза локализована в митохондриях клеток, для работы фермента необходим кофактор – ионы  $\text{Mg}^{2+}$ . Глутаминсинтетаза одна из основных регуляторных ферментов обмена

аминокислот и аллостерически ингибируется АМФ, глюкозо-6-фосфатом, а также Гли, Ала и Гис.

Глутамин легко транспортируется через клеточные мембраны путём облегчённой диффузии (для глутамата возможен только активный транспорт) и поступает из тканей в кровь. Основными тканями-поставщиками глутамина служат мышцы, мозг и печень. С током крови глутамин транспортируется в кишечник и почки.

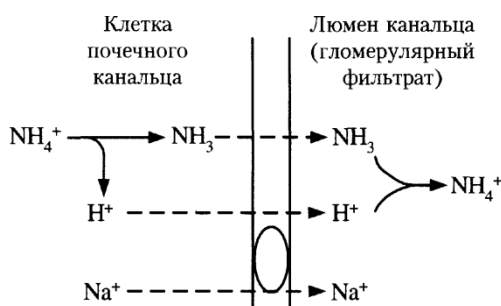
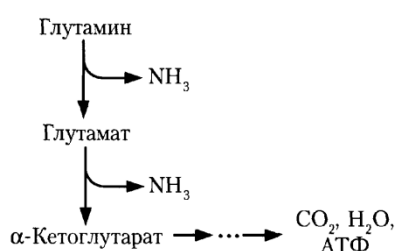
В клетках кишечника под действием фермента глутаминазы происходит гидролитическое освобождение амидного азота в виде аммиака:



Образовавшийся в реакции глутамат подвергается трансаминированию с пируватом.  $\alpha$ -аминогруппа глутаминовой кислоты переносится в состав аланина. Большие количества аланина поступают из кишечника в кровь воротной вены и поглощаются печенью.

Около 5% образовавшегося аммиака удаляется в составе фекалий, небольшая часть через воротную вену попадает в печень, остальные ~90% выводятся почками.

В почках также происходит гидролиз глутамина под действием глутаминазы с образованием аммиака. Этот процесс является одним из механизмов регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме и сохранения важнейших катионов для поддержания осмотического давления. Глутаминаза почек значительно индуцируется при ацидозе, образующийся аммиак нейтрализует кислые продукты обмена и в виде аммонийных солей экскретируется с мочой. Эта реакция защищает организм от излишней потери ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . При алкалозе количество глутаминазы в почках снижается.





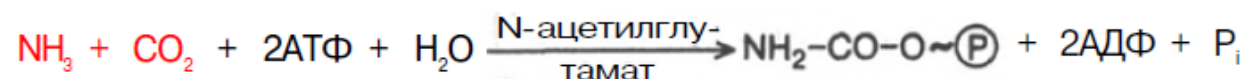
В почках образуется и выводится около 0,5 г солей аммония в сутки.

Высокий уровень глутамин в крови и лёгкость его поступления в клетки обуславливают использование глутамин во многих анаболических процессах. **Глутамин – основной донор азота в организме.** Амидный азот глутамин используется для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, аспарагина, аминсахаров и других соединений.

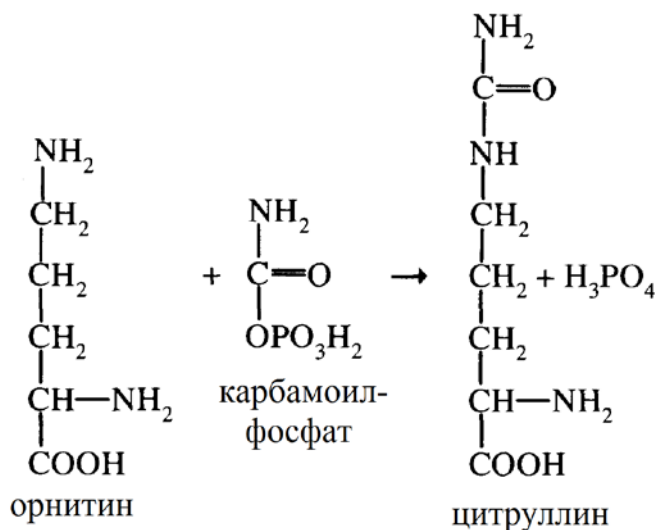
### СИНТЕЗ МОЧЕВИНЫ

Наиболее значительные количества аммиака обезвреживаются в печени путём **синтеза мочевины.** Азот мочевины составляет 90% выводимого азота из организма. Синтез мочевины является циклическим процессом, и он был открыт Г. Кребсом и К. Гензеляйт в 1932 году. Поэтому его называют орнитинный цикл мочевинообразования Кребса.

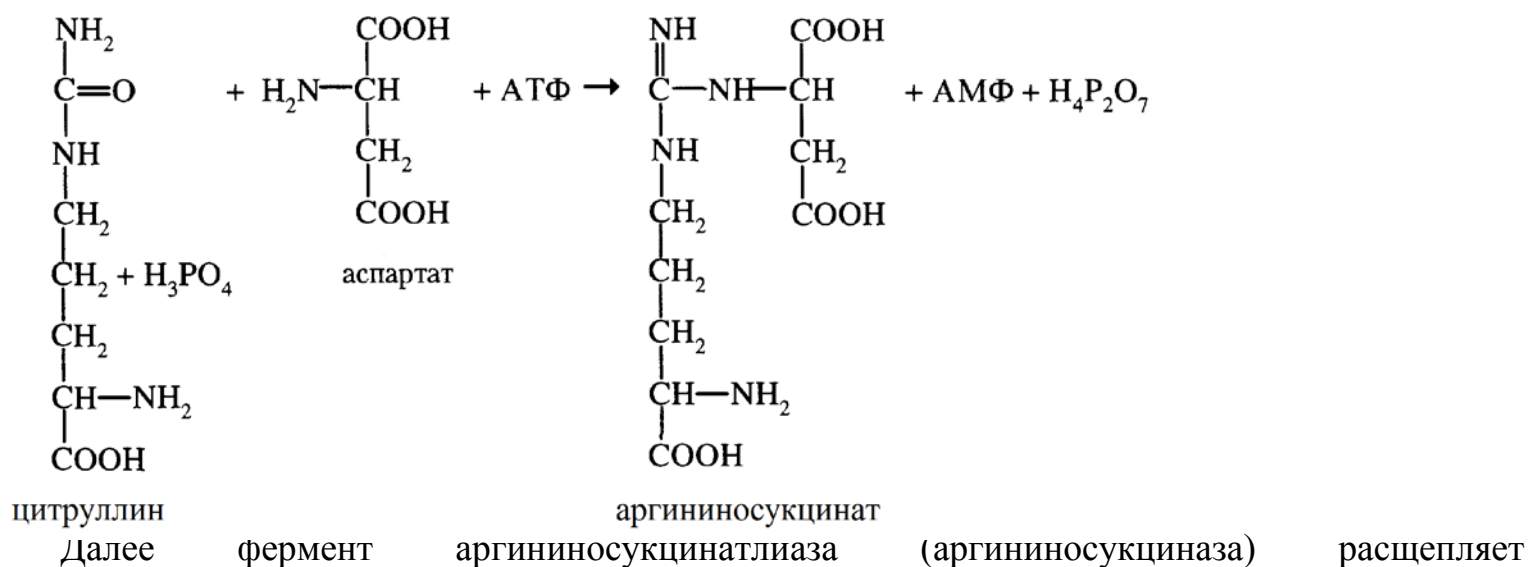
В первой реакции процесса аммиак связывается с диоксидом углерода с образованием карбамоилфосфата, при этом затрачиваются 2 молекулы АТФ. Реакция происходит в митохондриях гепатоцитов под действием фермента карбамоилфосфатсинтетазы I:



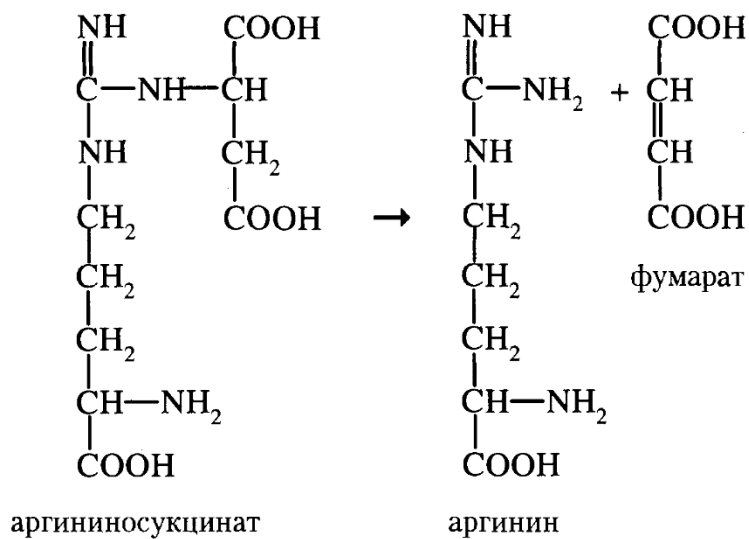
далее под действием орнитин карбамоилтрансферазы карбамоильная группа карбамоилфосфата переносится на α-аминокислоту орнитин, и образуется другая α-аминокислота – цитруллин:



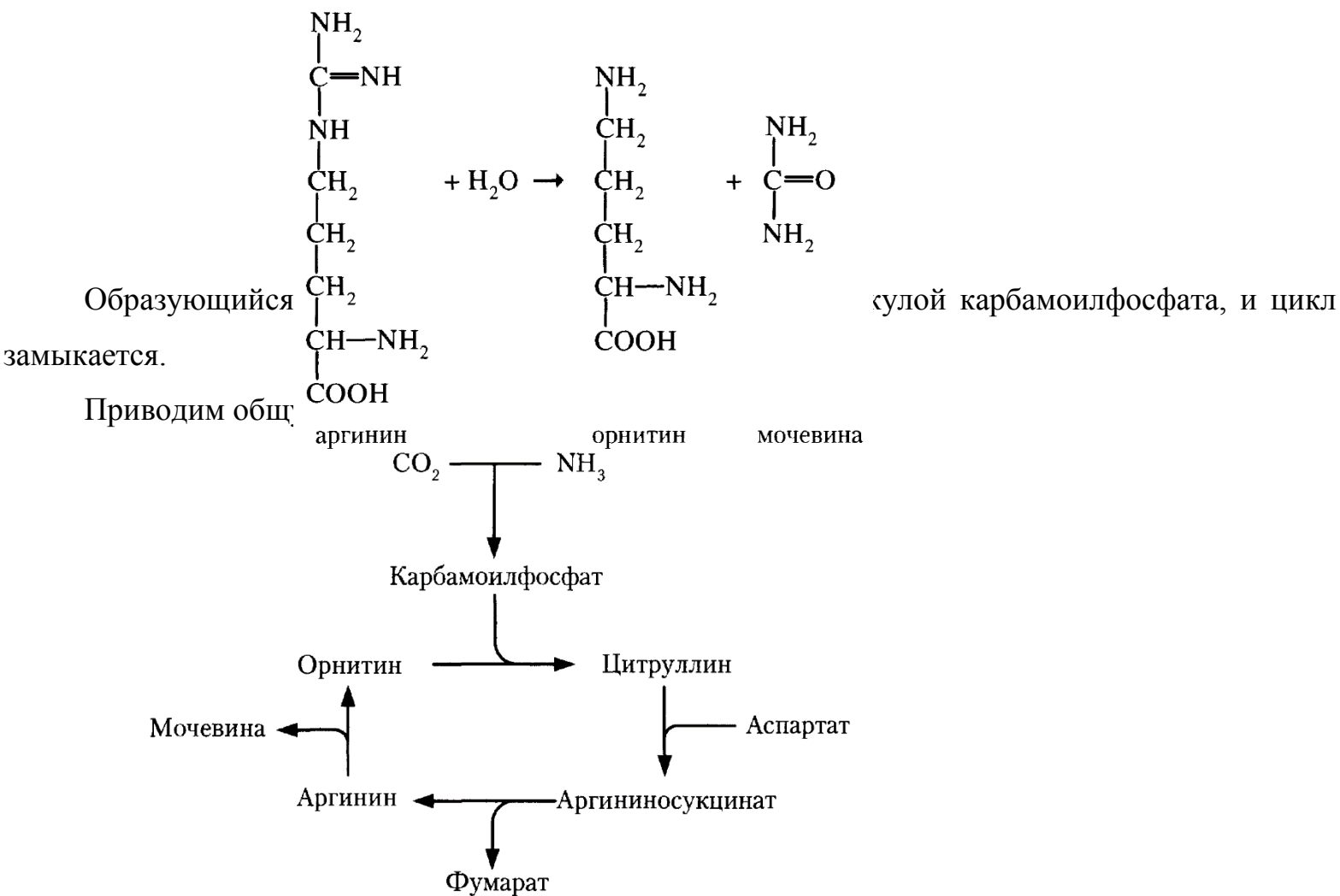
В следующей реакции аргининосукцинатсинтетаза связывает цитруллин с аспаратом и образует аргининосукцинат (аргининоянтранную кислоту). Этот фермент нуждается в ионах  $Mg^{+2}$ . В реакции затрачивается 1 моль АТФ, но используется энергия двух макроэргических связей. **Аспарат – источник второго атома азота мочевины:**



аргининосукцинат на аргинин и фумарат, при этом аминогруппа аспартата оказывается в молекуле аргинина:

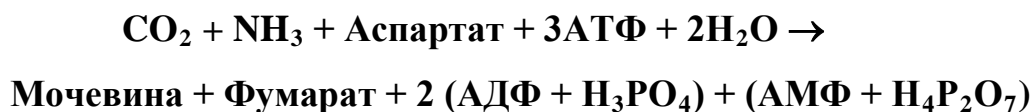


Аргинин подвергается гидролизу под действием аргиназы, при этом образуются орнитин и мочевина. Кофакторами аргиназы являются ионы  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Mn}^{2+}$ . Высокие концентрации орнитина и лизина, являющихся структурными аналогами аргинина, подавляют активность этого фермента:



Первые две реакции процесса происходят в митохондриях гепатоцитов. Затем цитруллин, являющийся продуктом этих реакций, транспортируется в цитозоль, где и осуществляются дальнейшие превращения.

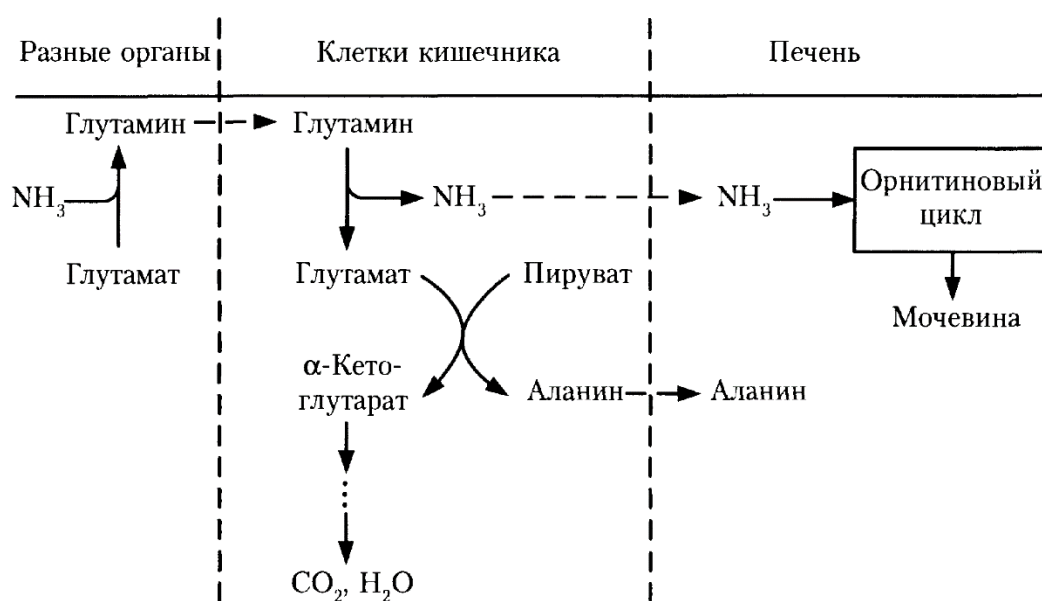
**Суммарное уравнение синтеза мочевины:**



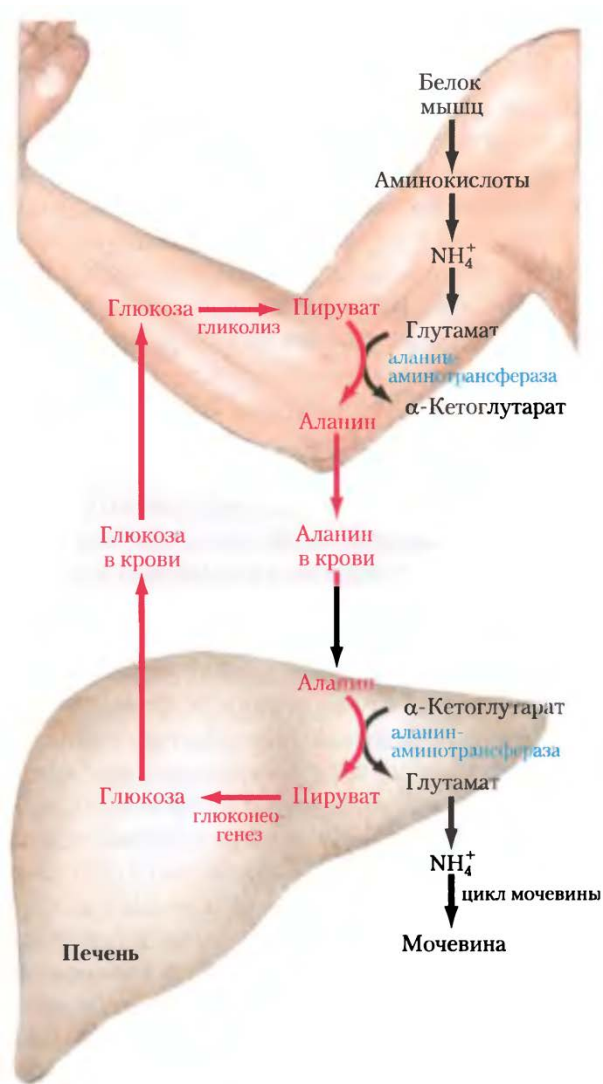
Аммиак, используемый карбамоилфосфатсинтетазой I, поставляется в печень с кровью воротной вены. Роль других источников, в том числе окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты в печени, существенно меньше.

В мозге и некоторых других органах может протекать **восстановительное аминирование  $\alpha$ -кетоглутарата** под действием глутаматдегидрогеназы, катализирующей обратимую реакцию. Однако этот путь обезвреживания аммиака в тканях используется слабо, так как глутаматдегидрогеназа катализирует преимущественно реакцию дезаминирования глутамата. Хотя, если учитывать последующее образование глутамина, реакция выгодна для клеток, так как способствует связыванию сразу 2 молекул.

Из мышц и кишечника избыток аммиака выводится преимущественно в виде аланина. Этот механизм необходим, так как активность глутаматдегидрогеназы в мышцах невелика и непрямое дезаминирование аминокислот малоэффективно. Поэтому в мышцах существует ещё один путь выведения азота. Образование аланина в этих органах можно представить следующей схемой.



Аминогруппы разных аминокислот посредством реакций трансаминирования переносятся на пируват, основным источником которого служит процесс окисления глюкозы. Мышцы выделяют особенно много аланина в силу их большой массы, активного потребления. Образовавшийся аланин поступает в печень, где подвергается непрямому дезаминированию. Выделившийся аммиак обезвреживается, а пируват включается в глюконеогенез. Глюкоза из печени поступает в ткани и там, в процессе гликолиза, опять окисляется до пирувата (рис. 7-11).



**Рис. 7-11. Глюкозо-аланиновый цикл.**

Образование аланина в мышцах, его перенос в печень и перенос глюкозы, синтезированной в печени, обратно в мышцы составляют **глюкозо-аланиновый цикл**, работа которого сопряжена с работой глюкозо-лактатного цикла.

Аспарат, необходимый для синтеза аргининосукцината, образуется в печени путём трансаминирования аланина с оксалоацетатом. Аланин поступает главным образом из мышц и клеток кишечника. Источником оксалоацетата, необходимого для этой реакции, можно считать превращение фумарата, образующегося в реакциях орнитинового цикла. Фумарат в результате двух реакций цитратного цикла превращается в оксалоацетат, из которого путём трансаминирования образуется аспарат. Таким образом, с орнитиновым циклом сопряжён **цикл регенерации аспарата из фумарата**. Пируват, образующийся в этом цикле из аланина, используется для глюконеогенеза.

Ещё одним источником аспарата для орнитинового цикла является трансаминирование глутамата с оксалоацетатом.

Регуляторные стадии процесса – синтез карбамоилфосфата, синтез цитруллина и заключительная стадия, катализируемая аргиназой. Эффективность работы орнитинового цикла при нормальном питании человека и умеренных физических нагрузках составляет примерно 60% его мощности. Запас мощности необходим для избежания гипераммониемии при изменениях количества белка в пище. Увеличение скорости синтеза мочевины происходит при длительной физической работе или длительном голодании, которое сопровождается распадом тканевых белков. Некоторые патологические состояния, характеризующиеся интенсивным распадом белков тканей (сахарный диабет и др.), также сопровождаются активацией орнитинового цикла.

При избыточном белковом питании количество ферментов орнитинового цикла в печени увеличивается, что приводит к интенсификации синтеза мочевины.

**Гипераммониемия.** Нарушение реакций обезвреживания аммиака может вызвать **повышение содержания аммиака в крови**- гипераммониемию, что оказывает токсическое действие на организм. Причинами гипераммониемии могут выступать как генети-

ческий дефект ферментов орнитинового цикла в печени, так и вторичное поражение печени в результате цирроза, гепатита и других заболеваний. Известны пять наследственных заболеваний, обусловленных дефектом пяти ферментов орнитинового цикла.

В литературе описаны случаи всех этих довольно редких энзимопатий, среди которых отмечено больше всего случаев гипераммониемии II типа.

Нарушение орнитинового цикла наблюдается при гепатитах различной этиологии и некоторых других вирусных заболеваниях. Например, установлено, что вирусы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций снижают активность карбамоилфосфатсинтетазы I. При циррозе и других заболеваниях печени также часто наблюдают гипераммониемию.

Снижение активности какого-либо фермента синтеза мочевины приводит к накоплению в крови субстрата данного фермента и его предшественников. Так, при дефекте аргининосукцинатсинтетазы повышается содержание цитруллина (цитруллинемия); при дефекте аргиназы – концентрация аргинина, аргининосукцината, цитруллина и т.д. При гипераммониемиях I и II типа вследствие дефекта орнитинкарбамоилтрансферазы происходит накопление карбамоилфосфата в митохондриях и выход его в цитозоль. Это вызывает увеличение скорости синтеза пиримидиновых нуклеотидов (вследствие активации карбамоилфосфатсинтетазы II), что приводит к накоплению оротата, уридина и урацила и выведению их с мочой. Содержание всех метаболитов повышается, и состояние больных ухудшается при увеличении количества белков в пище. Тяжесть течения заболевания зависит также от степени снижения активности ферментов.

Все нарушения орнитинового цикла приводят к значительному повышению в крови концентрации аммиака, глутамина и аланина.

Гипераммониемия сопровождается следующими симптомами: тошнота, повторяющаяся рвота, головокружение, судороги, потеря сознания, отёк мозга (в тяжёлых случаях), отставание умственного развития (при хронической врождённой форме). Все симптомы гипераммониемии – проявление действия аммиака на ЦНС.

Для диагностики различных типов гипераммониемии производят определение содержания аммиака в крови, метаболитов орнитинового цикла в крови и моче, активности фермента в биоптатах печени. Основной диагностический признак – повышение концентрации аммиака в крови. Содержание аммиака в крови 11-32 мкмоль/л, предельно допустимый уровень аммиака в крови – 60 мкмоль/л. В большинстве хронических случаев уровень аммиака может повышаться только после белковой нагрузки или в течение острых осложнённых заболеваний.

Лечение больных с различными дефектами орнитинового цикла в основном направлено на снижение концентрации аммиака в крови за счёт малобелковой диеты, введения кетоаналогов аминокислот в рацион и стимуляцию выведения аммиака в обход нарушенных реакций:

- путём связывания и выведения  $\text{NH}_3$  в составе фенилацетилглутамина и гиппуровой кислоты;
- повышением концентрации промежуточных метаболитов цикла (аргинина, цитруллина, глутамата), образующихся вне блокируемых реакций.

Вводимый больным с дефектом карбамоилфосфатсинтетазы I в качестве пищевой добавки фенилацетат в результате его конъюгации с глю-тамином образует фенилацетилглутамин, который экскретируется почками. Состояние больных при этом улучшается, так как происходит активация синтеза глутамина и снижение концентрации аммиака в крови.

Аналогичное действие оказывает введение бензоата, который связывает молекулу глицина. Образующаяся гиппуровая кислота выводится с мочой. В составе гиппурата происходит выделение азота из организма. Недостаток глицина компенсируется либо путём синтеза его из серина, либо за счёт образования из  $\text{NH}_3$  и  $\text{CO}_2$  в реакции, катализируемой глицинсинтетазой. При этом образование глицина сопровождается связыванием одной молекулы аммиака.

При гипераммониемии II типа (дефект орнитинкарбамоилтрансферазы) введение больших доз цитруллина стимулирует синтез мочевины из аспартата, что также приводит к выведению азота из организма. Введение больших доз аргинина при аргининосукцинатурии (дефект



аргининосукцинатлиазы) стимулирует регенерацию орнитина и выведение азота в составе цитруллина и аргининосукцината.

## **Глава 8.**

### **ОБМЕН И ФУНКЦИИ НУКЛЕОТИДОВ**

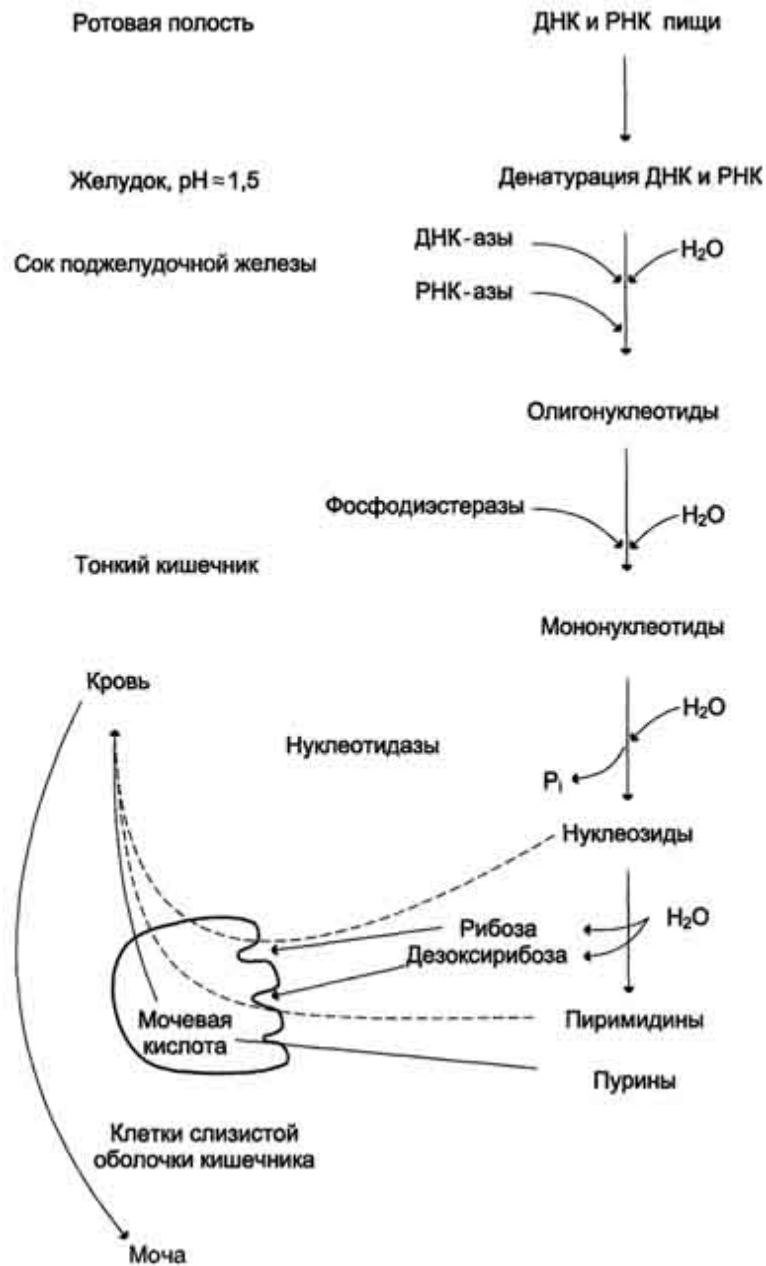
В предыдущих разделах уже были описаны многие функции нуклеотидов. Основные из них следующие:

1. Мононуклеотиды служат предшественниками и структурными компонентами нуклеиновых кислот.

2. Цикл АДФ-АТФ участвует в трансформации энергии окисления веществ в энергию, используемую в эндогенных процессах организма. В некоторых реакциях аналогичную роль могут выполнять и другие нуклеотиды.
3. Остаток адениловой кислоты входит в состав коферментов дегидрогеназ (НАД, НАДФ, ФАД) и кофермента ацилирования (КоА); УТФ, ГТФ и ЦТФ выполняют роль коферментов в реакциях переноса моносахаридных остатков; ЦТФ служит коферментом холинтрансферазы.
4. Циклические мононуклеотиды 3',5'-цАМФ и 3',5'-цГМФ являются посредниками при передаче гормональных и других сигналов на внутриклеточные эффекторные системы.

Практически все клетки организма способны к синтезу нуклеотидов. Кроме того, источниками нуклеотидов служат нуклеиновые кислоты пищи и собственных тканей организма, однако эти источники имеют второстепенное значение.

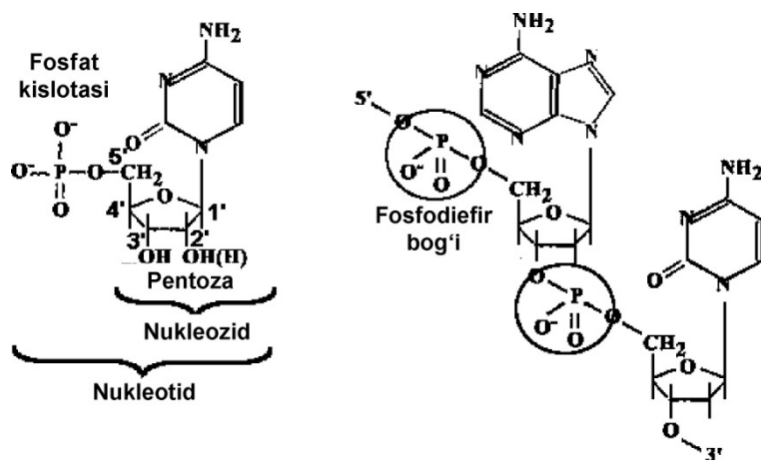
Переваривание и всасывание нуклеопротеинов, поступивших в организм в составе пищи, осуществляется в желудочно-кишечном тракте. Под влиянием соляной кислоты желудочного сока нуклеопротеины расщепляются на белок и нуклеиновую кислоту. Белковая часть как и белки поступившие в состав пищи под влиянием протеолитических ферментов гидролитическим путем расщепляются до аминокислот.



**Рис. 1. Переваривание нуклеиновых кислот пищи**

Нуклеиновые кислоты пищи в кишечнике гидролизуются под действием нуклеаз панкреатического сока — ДНКазы и РНКазы. Продуктами гидролиза являются мононуклеотиды (мононуклеозидфосфаты) и олигонуклеотиды. Фосфодиэстеразы кишечника расщепляют олигонуклеотиды до мононуклеотидов. Последние при участии фосфатаз гидролизуются с образованием нуклеозида и фосфорной кислоты; частично это происходит в просвете

кишечника, частично же — в клетках кишечника после всасывания в них мононуклеотидов.



Под влиянием ДНК-азы образуются динуклеотид, олигонуклеотид и мононуклеотиды. В кишечном соке содержатся полинуклеотидаза, нуклеозидаза и фосфатаза. Под влиянием этих ферментов образуются мононуклеотиды и нуклеозиды. В кишечнике мононуклеотиды расщепляются под влиянием неспецифических фосфатаз (кислой и щелочной), мононуклеотиды расщепляются до нуклеозида и фосфорной кислоты и всасываются. Мононуклеотиды могут всасываться, их расщепление происходит в клетках слизистой кишечника. В основном всасываются нуклеозиды, в таком виде часть азотистых оснований используется для синтеза нуклеиновых кислот. В тканях гидролиз ДНК осуществляется при помощи ряда ферментов:

- 1 Эндонуклеазы в молекуле ДНК, РНК расщепляют внутренние связи между нуклеотидами, вызывают деполимеризацию нуклеиновых кислот с образованием олигонуклеотидов.
- 2 Экзонуклеазы с молекулы ДНК один за другим отщепляют концевые нуклеотиды и они также называются ДНК-азами.

Помимо гидролитических нуклеаз, имеются ферменты, катализирующие распад нуклеиновых кислот, например, посредством трансферазной реакции. Они катализируют перенос остатка фосфорной кислоты от 5<sup>1</sup>-го углеродного атома рибозы одного мононуклеотида ко 2<sup>1</sup>-му

углеродному атому соседнего мононуклеотида, сопровождающийся разрывом межнуклеотидной связи и образованием фосфодиэфирной связи между 2<sup>1</sup> и 3<sup>1</sup> углеродными атомами рибозы одного и того же мононуклеотида. К настоящему времени открыты группы нуклеаз, катализирующие распад ДНК и РНК.

**Дезоксирибонуклеаза I** катализирует разрыв внутренних фосфодиэфирных связей в одной из двух цепей молекулы ДНК между 3<sup>1</sup>-м углеродным атомом дезоксирибозы и остатком фосфата с образованием низкомолекулярных олигодезоксирибонуклеотидов:



Среди продуктов реакции открыты также моно- и динуклеотиды. Типичными представителями этих ферментов являются ДНКазы поджелудочной железы. Одна из них (ДНКазы I) была получена в чистом виде, расшифрована последовательность всех ее 257 аминокислотных остатков. Фермент наиболее активен при рН 6,8-8,0, активируется двухвалентными ионами Mg<sup>+2</sup> и Mn<sup>+2</sup> и ингибируется конечными продуктами ферментативной реакции - олигонуклеотидами.

**Дезоксирибонуклеаза II** вызывают деполимеризацию молекулы ДНК в результате парных разрывов фосфодиэфирных связей обеих цепей ДНК с образованием более крупных олигодезоксирибонуклеотидов. Представителем их является ДНКазы II, выделенная из селезенки, имеющая мол.массу 38 000 и состоящая из 343 аминокислотных остатков. В составе этой ДНКазы открыт глюкозамин. Фермент также активируется ионами металлов, ингибируется анионами; его оптимум рН между 5,5 и 5,8.

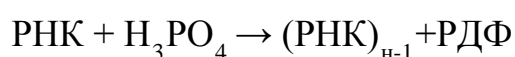
Помимо этих ферментов, открыты (преимущественно у микроорганизмов) еще экзодезоксирибонуклеазы, гидролизующие фосфодиэфирные связи молекулы ДНК с отщеплением концевых 5<sup>1</sup>-дезоксирибонуклеотидов. Например, из E. Coli выделено четыре таких фермента, обозначаемых экзодезоксирибонуклеазами I, II, III и IV.

**Рестриктазы** – ферменты ДНКазного типа действия – катализируют распад чужеродной (в основном фаговой) ДНК в строго определенных участках молекулы, имеющих структуру палиндромов. Из *E. Coli* выделены и охарактеризованы две такие рестриктазы, обозначаемые EcoRI и EcoRII соответственно. Рестриктазы оказывают строго специфическое действие, поэтому они используются для расшифровки последовательности нуклеотидных остатков в ДНК фагов и вирусов. Кроме того, это уникальное свойство рестриктаз находит все большее практическое применение в генетической инженерии при «вырезании» определенных фрагментов ДНК и «встраивании» их в геном бактериальной ДНК (получение рекомбинантных ДНК). В результате клетке передаются ряд не свойственных ей прежде наследственных признаков. Теоретическое и главным образом практическое значение подобных исследований трудно переоценить.

Из ферментов, катализирующих гидролитический распад РНК, наиболее изучены рибонуклеазы I. Они гидролизуют фосфодиэфирные связи внутри молекулы РНК. Выделенная из поджелудочной железы многих животных РНКаза состоит из 124 аминокислотных остатков во всех случаях, хотя ферменты несколько различаются последовательностью аминокислотных остатков; выяснена также третичная структура ряда РНКаз.

Из ферментов, осуществляющих распад ДНК и РНК не по гидролитическому пути, следует назвать полинуклеотид-фосфорилазу и группу ДНК-гликозидаз. В настоящее время подробно изучены физико-химические свойства и биологическая роль микробной полинуклеотид-фосфорилазы в лаборатории С.С.Дебова; в той же лаборатории фермент открыт в животных тканях.

Механизм действия фермента сводится к переносу нуклеотидных остатков с РНК на неорганический фосфат, при этом образуется рибонуклеотиддифосфат (РДФ):



Предполагают, что *in vivo* фермент катализирует распад клеточных РНК, преимущественно

мРНК, до нуклеозиддифосфатов, участвуя тем самым в регуляции концентрации клеточного неорганического фосфата. Следует указать еще на одну не менее важную уникальную функцию полинуклеотид-фосфорилазы - способность фермента катализировать в опытах *in vitro* синтез из свободных нуклеозиддифосфатов (НДФ) полирибонуклеотидов с заданной последовательностью.

Открыта группа ДНК-гликозидаз, участвующих в реакциях отщепления модифицированных пуриновых и пиримидиновых оснований (например, урацила, образующегося при дезаминировании остатка цитозина в одной из цепей ДНК).

Таким образом, ДНК-гликозидазы выполняют важную функцию в процессах репарации (восстановление структуры) молекулы ДНК. В результате последовательного действия разнообразных клеточных экзо- и эндонуклеаз нуклеиновые кислоты подвергаются распаду до стадии рибо- и дезоксирибонуклеозид-3<sup>1</sup> и 5<sup>1</sup>-фосфатов. Дальнейший распад образовавшихся продуктов связан с ферментативными превращениями мононуклеотидов, нуклеозидов и далее свободных азотистых оснований. На I этапе гидролиза действуют 3<sup>1</sup> и 5<sup>1</sup>-нуклеотидазы, катализирующие гидролитический распад мононуклеотидов до свободных нуклеозидов с отщеплением неорганического фосфата соответственно от С-3<sup>1</sup> или С-5<sup>1</sup> атомов углеводного остатка. На II этапе происходит перенос остатка рибозы от нуклеозида на свободную фосфорную кислоту с образованием рибоза-1-фосфата и свободного азотистого основания.

### **Биосинтез пуриновых нуклеотидов**

Опытами с мечеными изотопами удалось выяснить происхождение атомов пуринового ядра при синтезе пуринов. Было установлено, что в формировании кольца принимают участие аминокислоты Асп, Гли, Глн, СО<sub>2</sub> и два одноуглеродных производных тетрагидрофолата: метенил-Н<sub>4</sub>-фолат и формил-Н<sub>4</sub>-фолат. Этим способом образуется основное количество пуриновых нуклеотидов, тогда как нуклеотиды, синтезирующиеся за счёт повторного использования азотистых оснований или нуклеозидов, составляют не более 10-20% общего фонда этих соединений (рис. 1).

## А. Образование 5-фосфорибозил-1-дифосфата

Фосфорибозилдифосфат (ФРДФ), или фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ) занимает центральное место в синтезе как пуриновых, так и пиримидиновых нуклеотидов. Он образуется за счёт переноса  $\beta,\gamma$ -пирофосфатного остатка АТФ на рибозо-5-фосфат в реакции, катализируемой ФРДФ-синтетазой (рис. 2).

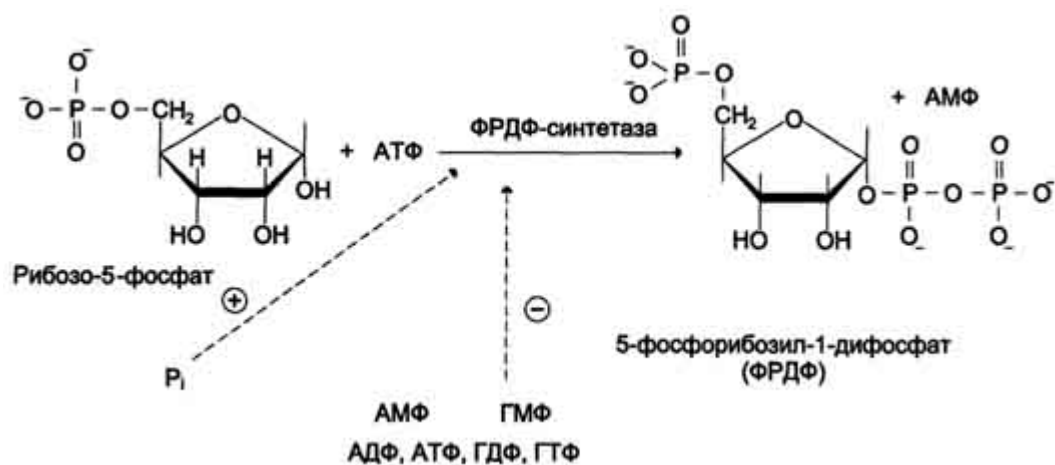


Рис. 2. Образование 5-фосфорибозил-1-дифосфата

Источниками рибозо-5-фосфата могут быть:

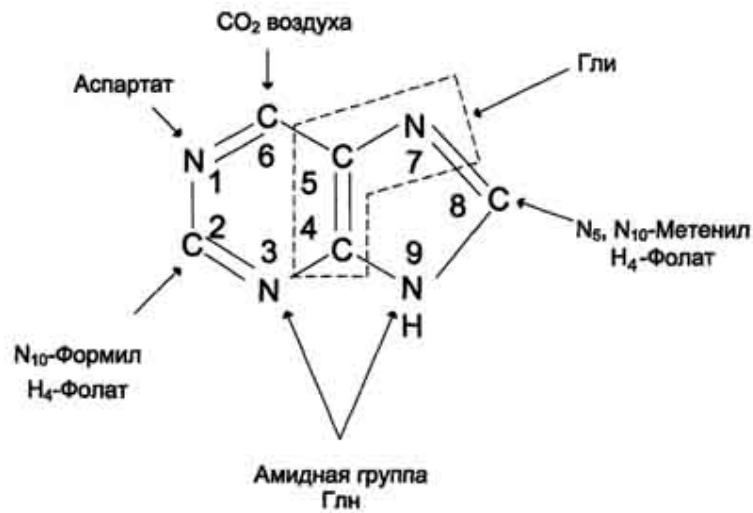
- пентозофосфатный путь превращения глюкозы;
- катаболизм нуклеозидов, в ходе которого под действием нуклеозидфосфорилазы первоначально образуется рибозо-1-фосфат, затем с помощью соответствующей мутазы, фосфатный остаток переносится в 5-положение.

ФРДФ участвует не только в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов из простых предшественников, но используется на образование пуриновых нуклеотидов по "запасному" пути и в синтезе нуклеотидных коферментов.

## Б. Биосинтез пуриновых нуклеотидов

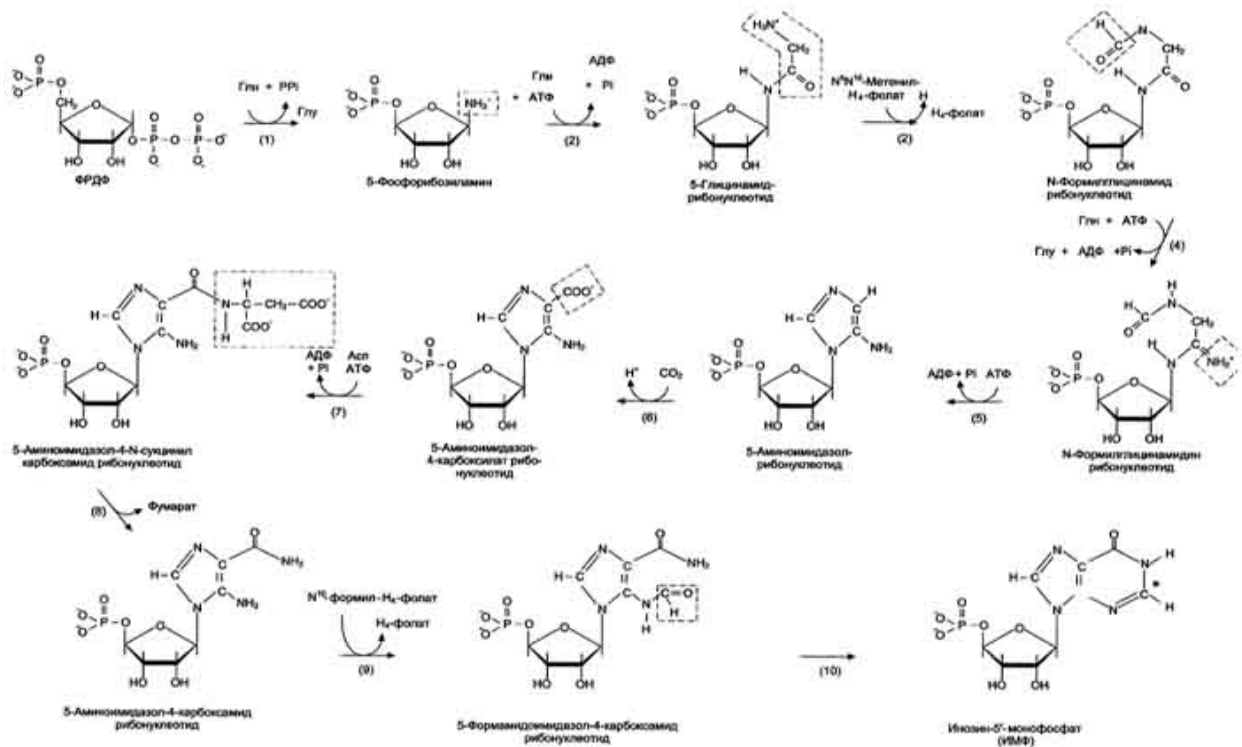


Сборка пуринового гетероцикла осуществляется на остатке рибозо-5-фосфата при участии различных доноров углерода и азота (рис. 3).



**Рис. 3. Происхождение атомов С и N в пуриновом кольце.**

Первая специфическая реакция образования пуриновых нуклеотидов - перенос амидной группы Глн на ФРДФ с образованием 5-фосфорибозил-1-амина (рис. 4). Эту реакцию катализирует фермент амидофосфорибозилтрансфераза. При этом формируется β-N-гликозидная связь.

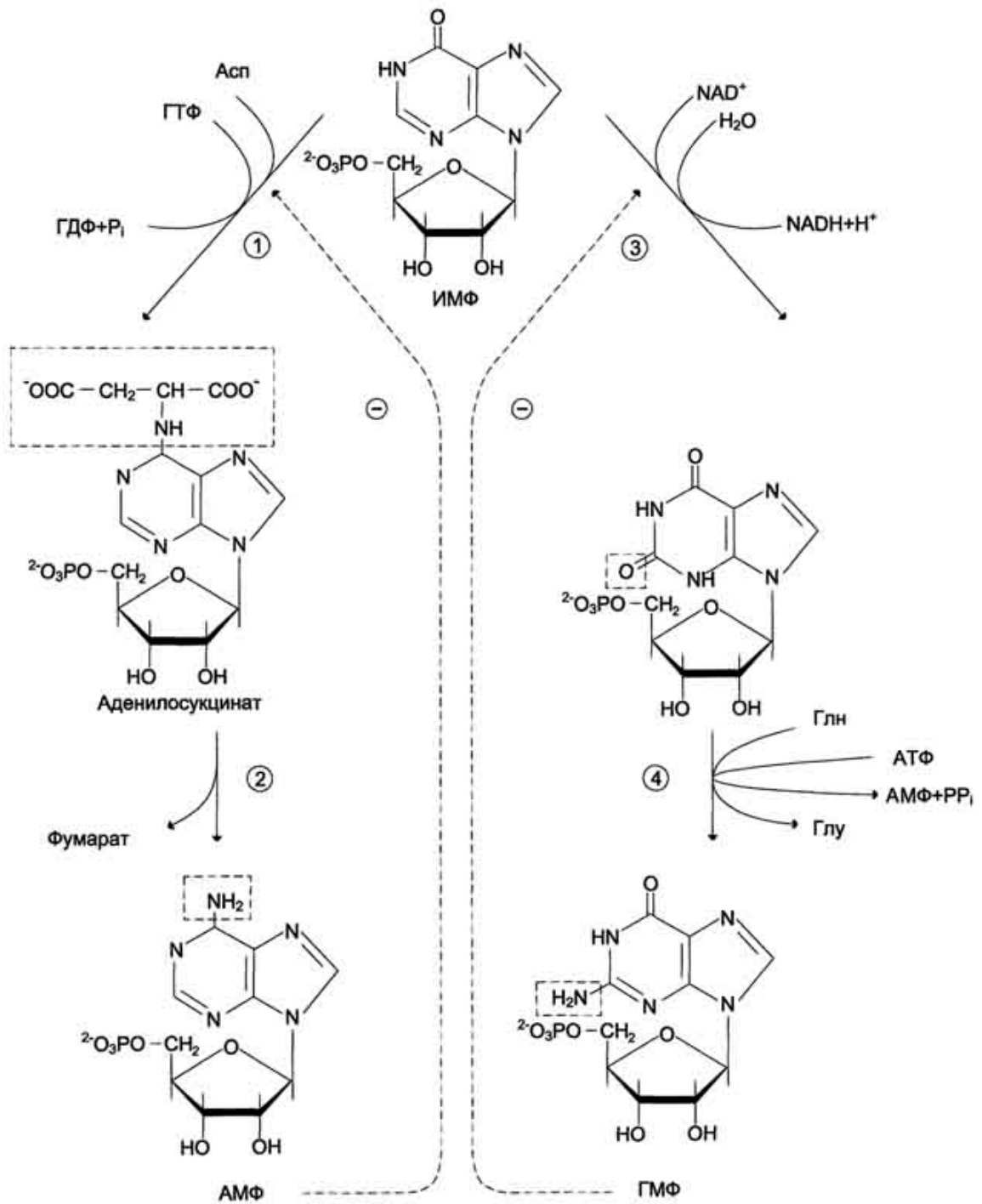


**Рис. 4. Синтез пуриновых нуклеотидов**

Затем к аминогруппе 5-фосфорибозил-1-амина присоединяются остаток глицина,  $N^5, N^{10}$ -метенил- $N_4$ -фолата, ещё одна амидная группа глутамина, диоксид углерода, аминогруппа аспартата и формильный остаток  $N^{10}$ -формил- $N_4$ -фолата. Результатом этой десятистадийной серии реакций является образование первого пуринового нуклеотида – инозин-5'-монофосфата (ИМФ), на синтез которого затрачивается не менее шести молекул АТФ. В отличие от прокариот, где каждую стадию процесса катализирует отдельный фермент, у эукариот, за счёт слияния генов, возникли полифункциональные ферменты, катализирующие несколько реакций. Так, в синтезе пуриновых нуклеотидов это реакции – 3-4 и 6, 7-8 и 11 соответственно.

ИМФ в основном используется на синтез АМФ или ГМФ. Небольшое количество этого продукта обнаруживается также в тРНК в качестве одного из минорных нуклеотидов.

**Превращение ИМФ в АМФ и ГМФ** в обоих случаях включает 2 стадии и идёт с затратой энергии (рис. 5).



**Рис. 5. Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ.**

1 – аденилосукцинатсинтетаза; 2 – аденилосукциназа;  
3 – ИМФ-дегидрогеназа; 4 – ГМФ-синтетаза.

**Аденилосукцинатсинтетаза**, используя энергию ГТФ, присоединяет аспарат к ИМФ с образованием аденилосукцината, который в реакции, катализируемой аденилосукциназой, отщепляет фумарат и превращается в АМФ.

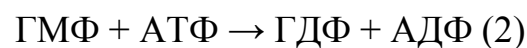
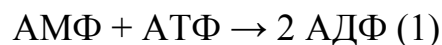
Второй пуриновый нуклеотид (ГМФ) образуется также в 2 стадии. Сначала ИМФ окисляется  $\text{NAD}^+$ -зависимой ИМФ-дегидрогеназой с образованием ксантозин-5'-монофосфата (КМФ). Последующее трансамидирование гидроксильной группы при  $\text{C}_2$ -пуринового кольца КМФ катализирует ГМФ-синтетаза с использованием амидной группы Глн и энергии АТФ.

При образовании пуриновых нуклеотидов ГТФ расходуется на синтез АМФ, а АТФ - на синтез ГМФ. Перекрёстное использование пуриновых нуклеозидтрифосфатов на образование конечных продуктов синтеза помогает поддерживать в клетках баланс адениловых и гуаниловых нуклеотидов.

Печень - основное место образования пуриновых нуклеотидов, откуда они могут поступать в ткани, не способные к их синтезу: эритроциты, ПЯЛ и частично мозг.

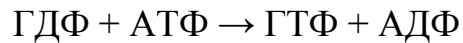
### **Образование нуклеозид ди- и трифосфатов**

В образовании нуклеиновых кислот, некоторых коферментов и во многих синтетических процессах нуклеотиды используются в виде ди- и трифосфатов, синтез которых катализируют ферменты класса трансфераз. АМФ и ГМФ превращаются в нуклеозиддифосфаты (НДФ) с помощью специфичных к азотистому основанию нуклеозидмонофосфаткиназ (НМФ-киназ) и АТФ. Так, аденилаткиназа (1) и гуанилаткиназа (2) катализируют реакции:



Аденилаткиназа особенно активна в печени и мышцах, где высок уровень энергоёмких процессов. Функция этого фермента заключается в том, чтобы поддерживать в тканях равновесие пула адениловых нуклеотидов: АМФ, АДФ и АТФ.

Взаимопревращения нуклеозиддифосфатов и нуклеозидтрифосфатов осуществляет нуклеозиддифосфаткиназа. Этот фермент в отличие от НМФ-киназ обладает широкой субстратной специфичностью и, в частности, может катализировать реакцию:



Превращение АДФ в АТФ происходит, в основном, за счёт окислительного фосфорилирования или в реакциях субстратного фосфорилирования гликолиза или цитратного цикла.

### **В. "Запасные" пути синтеза пуриновых нуклеотидов (реутилизация азотистых оснований и нуклеозидов)**

Огромные затраты энергии для синтеза пуриновых нуклеотидов не способны полностью обеспечить субстратами синтез нуклеиновых кислот в период гастрюляции и раннего роста ребёнка. Потребность в большом количестве нуклеотидов привела к развитию "запасных" путей синтеза этих "дорогих" молекул. Наибольшее значение в этом процессе имеют ферменты, осуществляющие превращение пуринов в мононуклеотиды с использованием ФРДФ как донора остатка фосфорибозы.

#### **Синтез АМФ и ГМФ из аденина и гуанина**

ФРДФ-зависимое фосфорибозилирование пуринов катализируют 2 фермента: **аденинфосфорибозилтрансфераза**, ответственная за образование АМФ (рис. 6) и **гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза**, катализирующая образование ИМФ и ГМФ из гипоксантина и гуанина соответственно (рис. 7).

Однако в организме при любых ситуациях этот путь синтеза пуриновых нуклеотидов, получивший название "путь спасения", имеет вспомогательное значение.

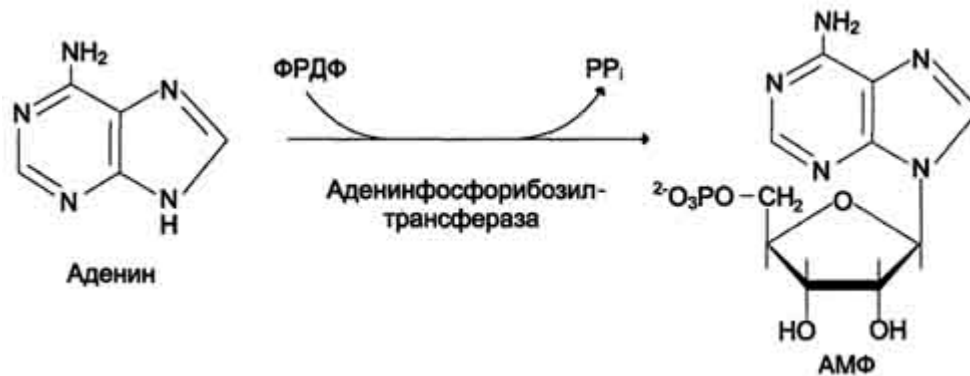


Рис. 6. Фосфорибозилирование аденина в АМФ.

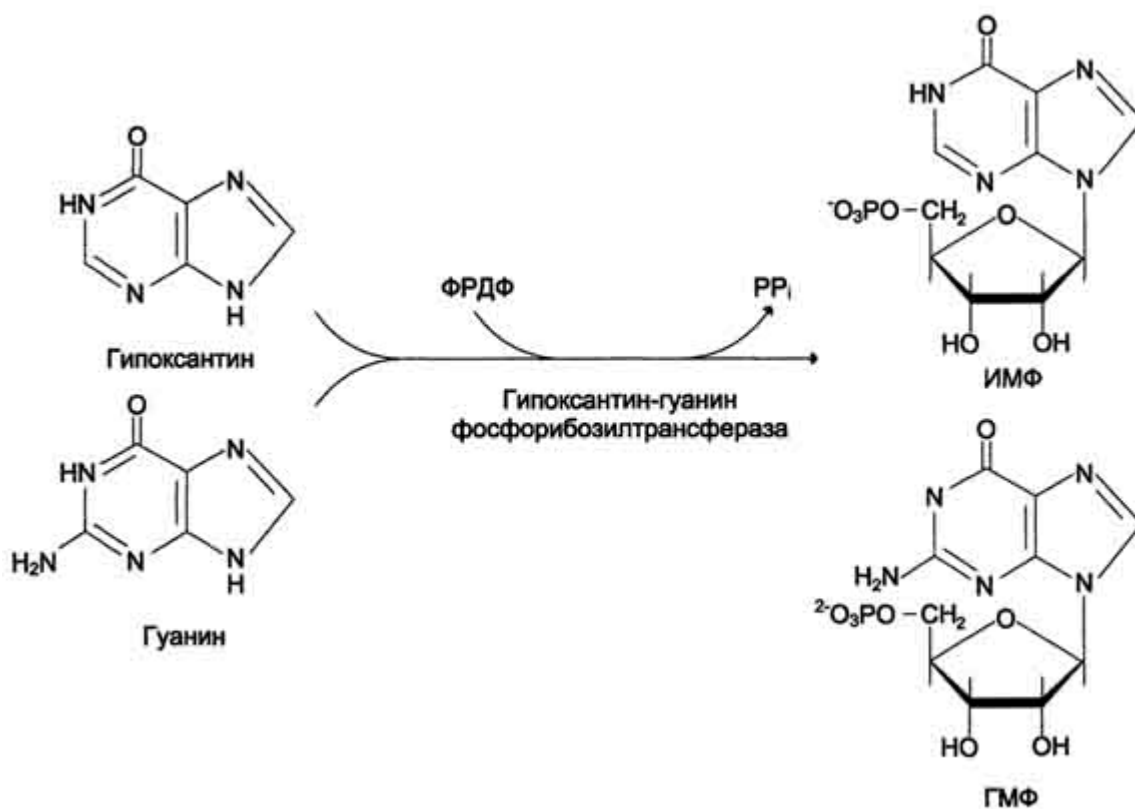
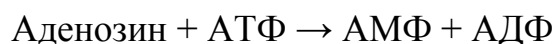


Рис. 7. Фосфорибозилирование гипоксантина и гуанина с образованием ИМФ и ГМФ.

### Нуклеозидкиназы

Нуклеозиды, получающиеся при катаболизме нуклеиновых кислот из нуклеотидов под действием нуклеозидаз, могут повторно фосфорилироваться, образуя нуклеозид-5'-монофосфаты за счёт переноса  $\gamma$ -фосфатного остатка АТФ на соответствующий субстрат. У млекопитающих

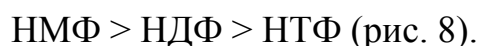
такой путь пополнения запасов пуриновых нуклеотидов в клетке не имеет существенного значения. Основным ферментом этой группы является аденозинкиназа, которая ускоряет реакцию:



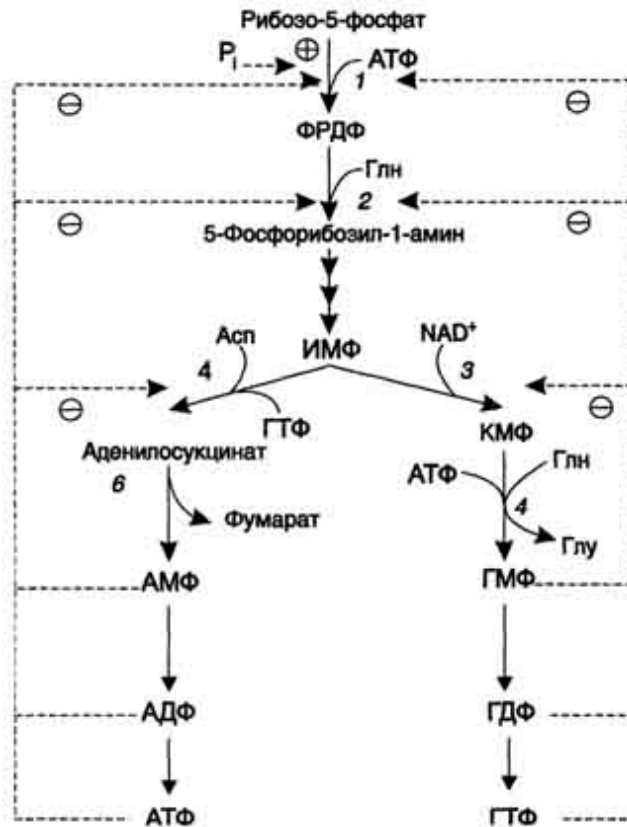
Из всех способов реутилизации пуринов наиболее активна гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазная реакция, поскольку ИМФ, образующийся в этой реакции, вовлекается в синтез АМФ и ГМФ. Использование гипоксантина и гуанина по запасному пути становится жизненно важным событием в клетках, не способных к синтезу пуриновых нуклеотидов. Значение аденинфосфорибозилтрансферазы в повторном использовании аденина менее существенно. По сравнению с аденозином количество аденина в клетках мало, а первый возвращается в фонд нуклеотидов с помощью аденозинкиназы.

### **Г. Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов**

Основным показателем, от которого зависит синтез пуриновых нуклеотидов, служит концентрация ФРДФ, которая, в свою очередь, зависит от скорости его синтеза, утилизации и разрушения. Количество ФРДФ определяется доступностью рибозо-5-фосфата и активностью ФРДФ-синтетазы – фермента, чувствительного к концентрации фосфата и пуриновых нуклеотидов. Внутриклеточная концентрация ФРДФ строго регулируется и обычно низкая. ФРДФ-синтетаза – аллостерический фермент. Он активируется неорганическим фосфатом ( $P_i$ ) и ингибируется пуриновыми нуклеозид моно-, ди- и трифосфатами, которые по эффективности ингибирования распределяются в следующем порядке:



ФРДФ служит не только субстратом, но и аллостерическим активатором второй реакции синтеза пуринонуклеотидов, которую катализирует амидофосфорибозилтрансфераза.



**Рис. 8. Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов.**  
 1 – ФРДФ-синтетаза; 2 – амидофосфорибозилтрансфераза;  
 3 – ИМФ-дегидрогеназа; 4 – аденилосукцинатсинтетаза.

Пуриновые нуклеотиды, особенно АМФ и ГМФ по механизму отрицательной обратной связи ингибируют амидофосфорибозилтрансферазу, которая катализирует первую специфическую реакцию синтеза пуриновых нуклеотидов.

Метаболическая цепь образования АМФ и ГМФ регулируется также в месте её разветвления: АМФ ингибирует аденилосукцинатсинтетазу, а ГМФ - реакцию образования ксантиловой кислоты, которую катализирует ИМФ дегидрогеназа. Перекрёстная регуляция путей использования ИМФ служит для снижения синтеза одного пуринового нуклеотида при дефиците другого.

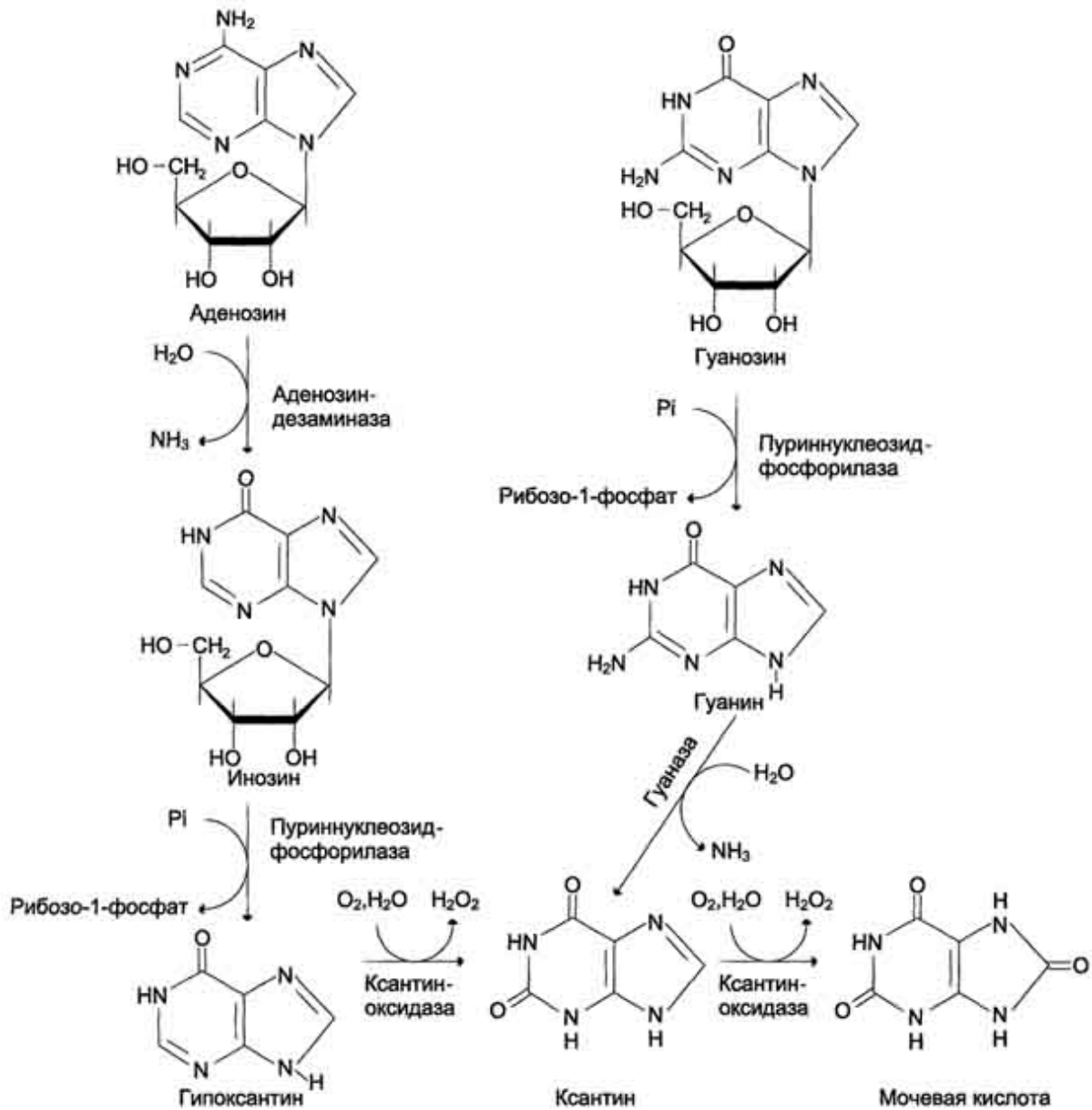


Помимо ферментов основного пути синтеза пуриновых нуклеотидов, регулируется также активность ферментов "запасных" путей: аденинфосфорибозилтрансфераза ингибируется АМФ, а гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза - ИМФ и ГМФ.

## **2. КАТАБОЛИЗМ ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ**

У человека основной продукт катаболизма пуриновых нуклеотидов - мочевая кислота. Её образование идёт путём гидролитического отщепления фосфатного остатка от нуклеотидов с помощью нуклеотидаз или фосфатаз, фосфоролиза N-гликозидной связи нуклеозидов пурииннуклеозидфосфорилазой, последующего дезаминирования и окисления азотистых оснований.

От АМФ и аденозина аминогруппа удаляется гидролитически аденозиндезаминазой с образованием ИМФ или инозина. ИМФ и ГМФ превращаются соответственно в инозин и гуанозин под действием 5'-нуклеотидазы. Пурииннуклеозидфосфорилаза катализирует расщепление N-гликозидной связи в инозине и гуанозине с образованием рибозо-1-фосфата и азотистых оснований: гуанина и гипоксантина. Гуанин дезаминируется и превращается в ксантин, а гипоксантин окисляется в ксантин с помощью ксантиноксидазы, которая катализирует и дальнейшее окисление ксантина в мочевую кислоту (рис. 9).



**Рис. 9. Катаболизм пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты**

Ксантинооксидаза – аэробная оксидоредуктаза, простетическая группа которой включает ион молибдена, железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ) и FAD. Подобно другим оксидазам, она окисляет пурины молекулярным кислородом с образованием пероксида водорода. В значительных количествах фермент обнаруживается только в печени и кишечнике.

Мочевая кислота удаляется из организма главным образом с мочой и немного через кишечник с фекалиями. У всех млекопитающих, кроме приматов и человека, имеется фермент уриказы, расщепляющий мочевую кислоту с образованием аллантаина, хорошо растворимого в воде.

Амфибии, птицы и рептилии, подобно человеку, лишены уриказы и экскретируют мочевую кислоту и гуанин в качестве конечных продуктов обмена.

Мочевая кислота является слабой кислотой. Содержание недиссоциированной формы и солей (уратов) зависит от рН раствора. При физиологических значениях рН у мочевой кислоты может диссоциироваться только один протон из трёх (рН = 5,8), поэтому в биологических жидкостях присутствует как недиссоциированная кислота в комплексе с белками, так и её натриевая соль.

В сыворотке крови в норме содержание мочевой кислоты составляет 0,15-0,47 ммоль/л или 3-7 мг/дл. Ежедневно из организма выводится от 0,4 до 0,6 г мочевой кислоты и уратов.

### **3.ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА**

Когда в плазме крови концентрация мочевой кислоты превышает норму, то возникает гиперурикемия.

Вследствие гиперурикемии может развиваться подагра – заболевание, при котором кристаллы мочевой кислоты и уратов откладываются в суставных хрящах, синовиальной оболочке, подкожной клетчатке с образованием подагрических узлов, или тофусов. К характерным признакам подагры относят повторяющиеся приступы острого воспаления суставов (чаще всего мелких) – так называемого острого подагрического артрита. Заболевание может прогрессировать в хронический подагрический артрит.

Поскольку лейкоциты фагоцитируют кристаллы уратов, то причиной воспаления является разрушение лизосомальных мембран лейкоцитов кристаллами мочевой кислоты.

Освободившиеся лизосомальные ферменты выходят в цитозоль и разрушают клетки, а продукты клеточного катаболизма вызывают воспаление.

**Общий фонд сывороточных уратов в норме составляет ~1,2 г у мужчин и 0,6 г у женщин. При подагре без образования тофусов** количество уратов возрастает до 2-4 г, а у пациентов с тяжёлой формой болезни, сопровождающейся ростом тофусов, может достигать 30 г.

Подагра – распространённое заболевание, в разных странах ею страдают от 0,3 до 1,7% населения. А поскольку сывороточный фонд уратов у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин, то они и болеют в 20 раз чаще, чем женщины.

Как правило, подагра генетически детерминирована и носит семейный характер. Она вызвана нарушениями в работе ФРДФ синтетазы или ферментов «запасного» пути: гипоксантингуанин- или аденинфосфорибозилтрансфераз.

К другим характерным проявлениям подагры относят нефропатию, при которой наблюдают образование уратных камней в мочевыводящих путях (рис. 10).

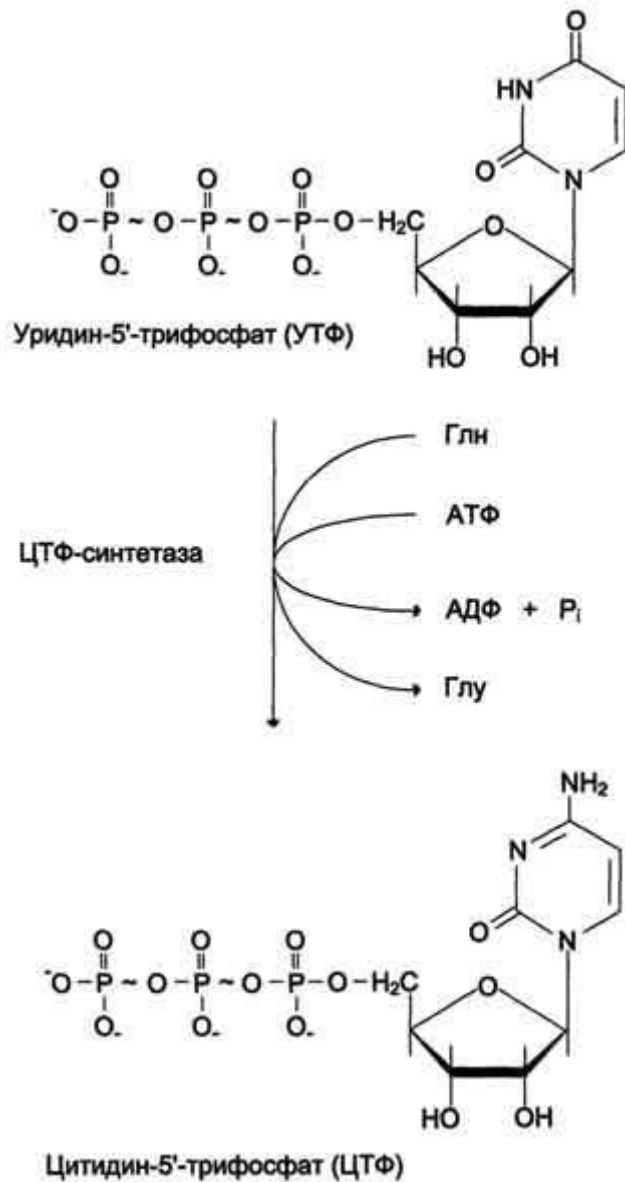


Рис.10.

## Полиморфные варианты ФРДФ синтетазы

### Полиморфные варианты ФРДФ синтетазы

Активность ФРДФ синтетазы, катализирующей образование ФРДФ, строго контролируется пуриновыми нуклеотидами. Мутации в гене ФРДФ синтетазы привели к появлению полиморфных вариантов фермента, которые характеризуются аномальным ответом на обычные регуляторные факторы: концентрацию рибозо-5-фосфата и пуриннуклеотидов. Как

правило, наблюдается **суперактивация фермента**. Пуриновые нуклеотиды синтезируются со скоростью, почти независимой от нужд клетки. Это вызывает ингибирование запасных «путей спасения», усиление катаболизма избыточного количества нуклеотидов, повышение продукции мочевой кислоты, гиперурикемию и подагру.

Примерно у 40% больных одной из форм гликогеноза – болезни Гирке (недостаточность глюкозо-6-фосфатазы) сопутствующей патологией является подагра. Снижение способности печени секретировать глюкозу в кровь увеличивает использование глюкозо-6-фосфата в пентозофосфатном пути. Образуются большие количества рибозо-5-фосфата, которые могут стимулировать избыточный синтез, а, следовательно, и катаболизм пуриновых нуклеотидов.

### **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ «ЗАПАСНЫХ ПУТЕЙ» СИНТЕЗА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ. СИНДРОМ ЛЁША-НИХЕНА**

В ряде случаев причиной гиперурикемии, избыточной экскреции пуринов с мочой и подагры являются нарушения в работе ферментов «пути спасения» пуриновых оснований.

**Гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансфераза катализирует реакцию превращения гуанина и гипоксантина в соответствующие нуклеотиды (рис.).** Обнаружены полиморфные варианты гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы со сниженной ферментативной активностью, что:

- уменьшает повторное использование пуриновых оснований, и они превращаются в мочевую кислоту;
- увеличивает синтез пуриновых нуклеотидов из-за слабого использования ФРДФ в реакциях реутилизации и увеличения его концентрации в клетке.

Адениловые и гуаниловые нуклеотиды образуются в количествах, превышающих потребности клеток, а это способствует усилению их катаболизма.

**Синдром Лёша-Нихена** – тяжёлая форма гиперурикемии, которая наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, и проявляется только у мальчиков. Болезнь вызвана полным отсутствием активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и сопровождается гиперурикемией с содержанием мочевой кислоты от 9 до 12 мг/дл, что превышает растворимость уратов при нормальном рН плазмы. Экскреция мочевой кислоты у больных с синдромом Лёша-Нихена превышает 600 мг/сут и требует для выведения этого количества продукта не менее 2700 мл мочи.

У детей с данной патологией в раннем возрасте появляются тофусы, уратные камни в мочевыводящих путях и серьёзные неврологические отклонения, сопровождающиеся нарушением речи, церебральными параличами, снижением интеллекта, склонностью к нанесению себе увечий (укусы губ, языка, пальцев). В первые месяцы жизни неврологические расстройства не обнаруживаются, но на пелёнках отмечают розовые и оранжевые пятна, вызванные присутствием в моче кристаллов мочевой кислоты. При отсутствии лечения больные погибают в возрасте до 10 лет из-за нарушения функции почек.

Полная потеря активности аденинфосфорибозилтрансферазы не столь драматична, как отсутствие гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, однако и в этом случае нарушение повторного использования аденина вызывает гиперурикемию и почечнокаменную болезнь, при которой наблюдается образование кристаллов 2,8-дигидроксиаденина.

Основным препаратом, используемым для лечения гиперурикемии, является **аллопуринол** - структурный аналог гипоксантина (рис.). Аллопуринол оказывает двоякое действие на обмен пуриновых нуклеотидов:

- ингибирует ксантиноксидазу и останавливает катаболизм пуринов на стадии образования гипоксантина, растворимость которого почти в 10 раз выше, чем мочевой кислоты. Действие препарата на фермент объясняется тем, что сначала он, подобно гипоксантину, окисляется в гидроксипуринол, но при этом остаётся прочно связанным с активным центром фермента, вызывая его инактивацию;

- будучи псевдосубстратом, аллопуринол может превращаться в нуклеотид по «запасному» пути и ингибировать ФРДФ-синтетазу и амидофосфорибозилтрансферазу, вызывая торможение синтеза пуринов.

При лечении аллопуринолом детей с синдромом Лёша-Нихена удаётся предотвратить развитие патологических изменений в суставах и почках, вызванных гиперпродукцией мочевой кислоты, но препарат не излечивает аномалии в поведении, неврологические и психические расстройства.

## **ГИПОУРИКЕМИЯ**

Гипоурикемия и возросшая экскреция гипоксантина и ксантина может быть следствием недостаточности ксантиноксидазы, вызванной нарушениями в структуре гена этого фермента, либо результатом повреждения печени.

## **БИОСИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ**

Фонд пиримидиновых нуклеотидов, подобно пуриновым, в основном синтезируется из простых предшественников и только 10-20% от общего количества образуется по «запасным» путям из азотистых оснований или нуклеозидов.

## **4.ОБМЕН ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ**

В отличие от синтеза пуринов, где формирование гетероциклического основания осуществляется на остатке рибозо-5-фосфата, пиримидиновое кольцо синтезируется из простых предшественников: глутамина,  $\text{CO}_2$  и аспарагиновой кислоты и затем связывается с рибозо-5-фосфатом, полученным от ФРДФ.

Процесс протекает в цитозоле клеток. Синтез ключевого пиримидинового нуклеотида - УМФ идёт с участием 3 ферментов, 2 из которых полифункциональны.

**Образование дигидрооротата.** У млекопитающих ключевой, регуляторной реакцией в синтезе пиримидиновых нуклеотидов является синтез карбамоилфосфата из глутамина,  $\text{CO}_2$  и АТФ, в реакции катализируемой карбамоилфосфатсинтетазой II (КФС-II) (рис. От Березова). В реакции  $\text{NH}_2$ -группа карбамоилфосфата образуется за счёт амидной группы глутамина, что



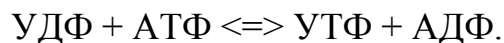
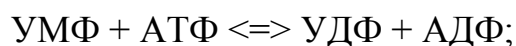
отличает эту реакцию от реакции синтеза карбамоилфосфата в митохондриях в процессе синтеза мочевины из  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  и АТФ с участием КФС-I.

Карбамоилфосфат, использующийся на образование пиримидиновых нуклеотидов, является продуктом полифункционального фермента, который наряду с активностью КФС-II содержит каталитические центры аспартаттранскарбамоилазы и дигидрооротазы. Этот фермент назвали «**КАД-фермент**» - по начальным буквам ферментативных активностей, которыми обладают отдельные каталитические домены этого белка. Объединение первых трёх ферментов метаболического пути в единый полифункциональный комплекс позволяет использовать почти весь синтезированный в первой реакции карбамоилфосфат на взаимодействие с аспартатом и образование карбамоиласпартата, от которого отщепляется вода и образуется циклический продукт – дигидрооротат.

Отщепляясь от КАД-фермента, дигидрооротат подвергается дегидрированию NAD-зависимой дигидрооротатдегидрогеназой и превращается в свободное пиримидиновое основание – оротовую кислоту, или оротат.

**Образование УМФ.** В цитозоле оротат становится субстратом бифункционального фермента – УМФ-синтазы, которая обнаруживает оротатфосфорибозилтрансферазную и ОМФ-декарбоксилазную активности. Первоначально фосфорибозильный остаток от ФРДФ переносится на оротат и образуется нуклеотид – оротидин-5-монофосфат (ОМФ), декарбоксилирование которого даёт уридин-5-монофосфат (УМФ).

УМФ превращается в УДФ и УТФ с помощью фосфотрансфераз:



**Биосинтез цитидиловых нуклеотидов.** Предшественником цитидиловых нуклеотидов является УТФ. ЦТФ-синтаза катализирует амидирование УТФ с образованием цитидин-5-трифосфата (ЦТФ):





## 5. СИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

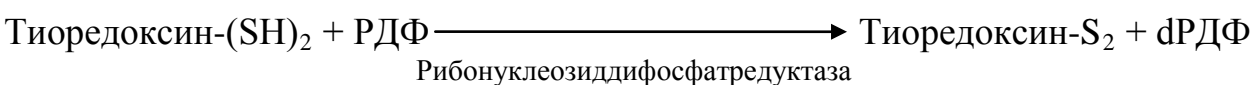
Синтез дезоксирибонуклеотидов идёт с заметной скоростью только в тех клетках, которые вступают в S-фазу клеточного цикла и готовятся к синтезу ДНК и делению. В покоящихся клетках дезоксинуклеотиды практически отсутствуют. Все дезоксинуклеотиды, кроме тимидиловых, образуются из рибонуклеотидов путём прямого восстановления ОН-группы у второго углеродного атома рибозы в составе рибонуклеозиддифосфатов до дезоксирибозы.

А.

### РИБОНУКЛЕОТИДРЕДУКТАЗНЫЙ КОМПЛЕКС

Реакцию восстановления рибонуклеозиддифосфат (РДФ) в дезоксипроизводные катализирует рибонуклеотидредуктазный комплекс, в состав которого входят: рибонуклеотидредуктаза (РНР), белок тиоредоксин и фермент тиоредоксинредуктаза, обеспечивающий регенерацию восстановленной формы тиоредоксина.

Для восстановления рибозы в 2-дезоксирибозу требуется наличия двух атомов водорода, источником которых является восстановленный тиоредоксин, содержащий две свободные SH-группы. Тиоредоксин легко окисляется, превращаясь в дисульфидную S-S – форму:



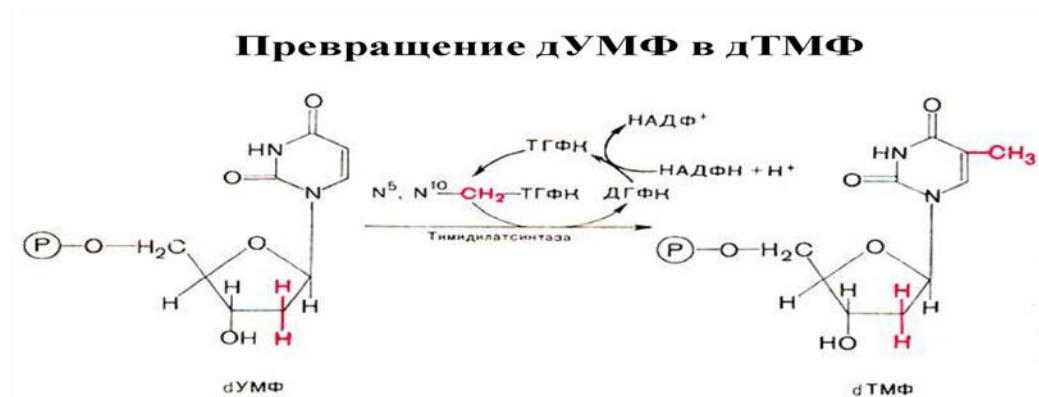
Для его восстановления в системе имеется специфический ФАД-содержащий фермент тиоредоксинредуктаза, требующая наличия НАДФН:



Обе стадии могут быть представлены в виде схемы:

## Братъ у Березова

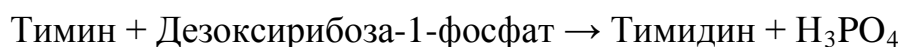
Синтез тимидиловых нуклеотидов, помимо дезоксирибозы, требует наличие метилированного производного урацила – тимина. В клетках имеется фермент – тимидилатсинтаза, катализирующая метилирование не свободного урацила, а dУМФ. Донором метильной группы является N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-метилен-ТГФК, которая одновременно отдаёт и водородный протон, поэтому одним из конечных продуктов реакции является не тетрагидро-, а дигидрофолиевая кислота (ДГФК). Она восстанавливается до ТГФК под действием НАДФН-зависимой дигидрофолатредуктазы:



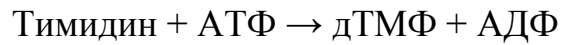
Из образовавшегося ТМФ путём фосфотрансферных реакций образуются dТДФ и dТТФ.

### «ЗАПАСНЫЕ» ПУТИ СИНТЕЗА ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

В быстроделющихся клетках наряду с синтезом дезокси-нуклеотидов с помощью рибонуклеотидредуктазного комплекса и тимидилатсинтазы активируются реакции, обеспечивающие повторное использование тимина и дезоксицитидина в реакциях, катализируемых ферментами «запасных» путей и обратимых реакций катаболизма. Под влиянием тимидинфосфорилазы протекает следующая реакция:



Тимидинкиназа катализирует реакцию:



Дезоксицитидинкиназа катализирует реакцию образования дЦМФ:



## **РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ**

Рибонуклеотидредуктаза, тимидилатсинтаза и тимидинкиназа – индуцируемые ферменты, их количество в клетке регулируется на генетическом уровне по механизму индукции и репрессии. Синтез этих белков начинает нарастать в G<sub>1</sub>-периоде, достигает максимума во время активного синтеза ДНК, снижаясь практически до нуля в G<sub>2</sub>- и М-периоды клеточного цикла.

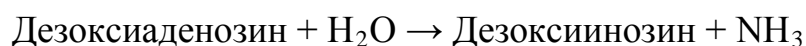
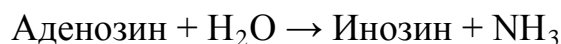
В то же время активность РНР подвержена сложной аллостерической регуляции, с помощью которой достигается сбалансированное образование всех дНДФ.

РНР осуществляет последовательное восстановление всех рибонуклеозиддифосфатов. Первыми восстанавливаются пиримидиновые нуклеотиды, а последним - дАДФ. дАДФ фосфорилируется в дАТФ, накопление которого полностью прекращает восстановление всех остальных рибонуклеозиддифосфатов.

## **НАРУШЕНИЯ В РАБОТЕ РНР, ВЫЗВАННЫЕ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ КАТАБОЛИЗМА ПУРИННУКЛЕОЗИДОВ**

Аденозиндезаминаза (АДА) и пурииннуклеозидфосфорилаза (ПНФ) участвуют в превращении пуриновых нуклеозидов в азотистые основания. Их недостаточность сопровождается развитием тяжёлых форм иммунодефицита.

**Недостаточность аденозиндезаминазы.** АДА катализирует гидролитическое дезаминирование аденозина и дезоксиаденозина:



Фермент АДА обнаружен во многих органах и тканях, однако его недостаточность имеет наиболее тяжёлые последствия для клеток лимфоцитарного ряда. Низкая активность этого фермента нарушает пролиферацию и созревание Т- и В-лимфоцитов и сопровождается тяжёлыми формами клеточного и гуморального иммунодефицита. Дети, страдающие этой патологией, как правило, погибают в раннем возрасте от бактериальных, вирусных или грибковых инфекций.

Тяжёлые последствия недостаточности АДА обусловлены тем, что при снижении скорости дезаминирования адениловых и дезоксиадениловых нуклеотидов в клетках увеличивается концентрация дАТФ, который ингибирует РНР. Это нарушает синтез всех дНТФ и лишает клетки субстратов для синтеза ДНК. Для нелимфоцитарных клеток недостаточность АДА не сопровождается нарушениями метаболизма в связи с тем, что в них активно работает фосфатаза дАТФ, которая предотвращает накопление основного ингибитора РНР - дАТФ.

Фермент обладает групповой субстратной специфичностью и использует в качестве субстратов некоторые производные аденозина, которые применяются в терапии онкологических и противовирусных заболеваний (аденозинара-бинозид, формицин).

**Недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ).** ПНФ катализирует фосфоролитическое расщепление пуриновых рибо- и дезоксирибонуклеозидов с освобождением азотистых оснований и рибозо- или дезоксирибозо-1-фосфата. Субстратами служат гуанозин, дезоксигуанозин и инозин:



Фермент обнаружен во многих органах и тканях, но особенно активен в клетках-предшественниках Т-лимфоцитов в процессе их созревания в тимусе. При наследственной недостаточности пуриннуклеозидфосфорилазы, вызванной генными мутациями, в крови снижается образование и количество зрелых Т-лимфоцитов. Нарушение созревания Т-лимфоцитов вызвано тем, что в этих клетках высокой активностью обладает дезоксигуанозинкиназа, а это приводит к накоплению дГТФ в концентрациях, которые, подобно дАТФ, ингибируют РНР.

У детей снижен клеточный иммунитет, хотя гуморальный иммунитет не страдает, так как в В-лимфоцитах дезоксигуанозинкиназа малоактивна и накопления дГТФ в токсических концентрациях не отмечают.

Болезнь, вызванная недостаточностью ПНФ, характеризуется более лёгким течением, чем болезнь, обусловленная дефицитом АДА.

## **ЧАСТЬ II**

### **РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЙ**

## Глава 9. ГОРМОНЫ

### ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ГОРМОНОВ

По химической природе эндокринные гормоны делятся на три группы: пептидные (белковые), стероидные и непептидные производные аминокислот. Паракринные гормоны гораздо более разнообразны.

Для всех гормонов первым звеном передачи сигнала служит взаимодействие с белком-рецептором, причём для каждого гормона существует свой рецептор. Связывание гормона с рецептором – процесс обратимый; количество занятых рецепторов прямо пропорционально концентрации гормона в крови.

По механизму передачи сигнала в клетку-мишень гормоны можно разделить на две группы.

Первую группу составляют пептидные гормоны и адреналин. Их рецепторы расположены на наружной поверхности плазматической мембраны, и гормон внутрь клетки не проникает. Эти гормоны (первые вестники сигнала) передают сигнал посредством второго вестника, роль которого выполняют цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат, ионы  $Ca^{2+}$ . После присоединения гормона к рецептору следует цепь событий, изменяющих метаболизм клетки (например, включается каскадный механизм мобилизации гликогена и т.п.).

Другую группу составляют стероидные гормоны и тироксин. Рецепторы этих гормонов находятся в цитозоле клетки. Гормон проникает из крови в клетку, соединяется с рецептором и вместе с ним транспортируется в ядро, или сначала проникает в ядро, где соединяется с рецептором.

В ядро может передаваться и сигнал гормонов, действующих через мембранные рецепторы – некоторых пептидных эндокринных гормонов (инсулин, гормон роста и др.) и всех цитокинов. В одном из механизмов такой передачи сигнала участвуют протеинкиназы особого семейства, получившие название Янус-киназы (JAK)(подобно богу древних римлян Янусу,

имеют два «лица» - два активных центра). Когда рецептор связан с гормоном, к цитоплазматической части рецептора присоединяется JAK, и при этом активируется: фосфорилирует некоторые тирозиновые остатки и рецептора, и своей молекулы (рис. 13.1).

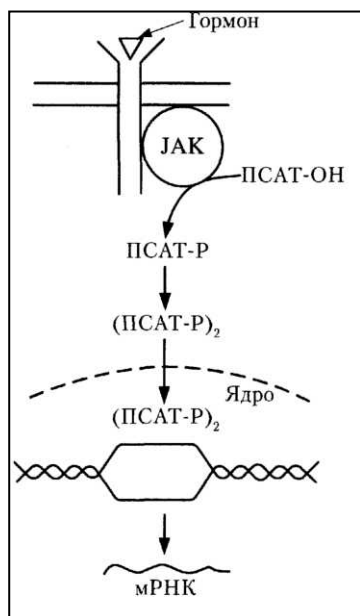


Рис. 13.1. Передача сигнала от мембранного рецептора в ядро

В результате этого комплекс рецептор-JAK приобретает сродство к другим молекулам цитозоля – переносчикам сигнала и активаторам транскрипции (PCAT). JAK фосфорилирует PCAT, после чего PCAT димеризуется, а димер может проходить через ядерную мембрану; в ядре димер присоединяется к энхансерам определённых генов и стимулирует транскрипцию этих генов.

Если рецептор имеет собственную тирозинкиназную активность, как, например, рецептор инсулина, то сигнал в ядро может передаваться без участия JAK.

Наибольший интерес представляет классификация гормонов по биологическим функциям. Каждый гормон изменяет метаболизм специфическим образом и не обязательно действует на все органы. Избирательность действия гормонов на органы определяется наличием или отсутствием рецепторов для данного гормона в клетках органа. Кроме того, ответ разных органов даже на



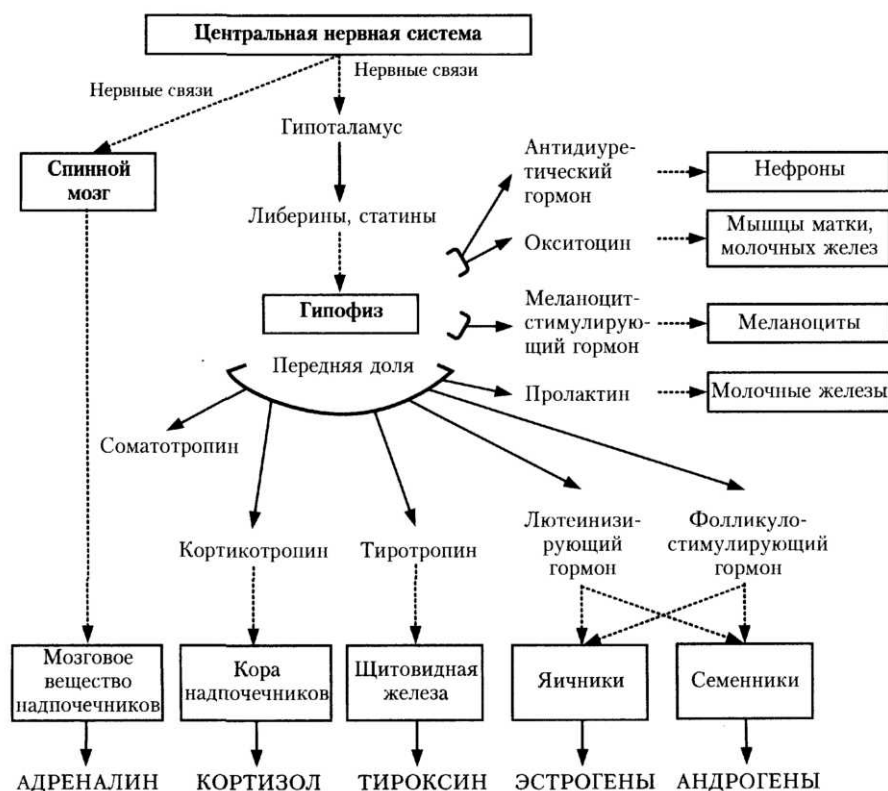
один и тот же гормон может быть различным в связи со специализацией клеток. Например, главный результат действия адреналина на клетки печени – усиление мобилизации гликогена, а на клетки жировой ткани – усиление мобилизации жиров.

По биологическим функциям гормоны можно разделить на следующие группы:

1. Регулирующие обмен углеводов, жиров, аминокислот: инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикостероиды (кортизол).
2. Регулирующие водно-солевой обмен: минералокортикостероиды (альдостерон), антидиуретический гормон (вазопрессин).
3. Регулирующие обмен кальция и фосфатов: паратгормон, кальцитонин, кальцитриол (производное витамина D<sub>3</sub>).
4. Регулирующие обмен веществ, связанный с репродуктивной функцией (половые гормоны): эстрадиол, прогестерон, тестостерон.
5. Регулирующие функции эндокринных желёз (тропные гормоны): кортикотропин, тиротропин, гонадотропин.

### **СВЯЗЬ МЕЖДУ ЭНДОКРИННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ**

Некоторые гормоны человека и связь эндокринной системы с нервной системой представлены на **рис. 13.2**. Под прямым контролем нервной системы находятся мозговое вещество надпочечников и гипоталамус; другие эндокринные железы связаны с нервной системой опосредованно, через гормоны гипоталамуса и гипофиза. В клетках гипоталамуса синтезируются особые пептиды – либерины (рилизинг-гормоны). В ответ на возбуждение определённых центров мозга либерины освобождаются из аксонов нервных клеток гипоталамуса, оканчивающихся в гипофизе, и стимулируют синтез и выделение тропных гормонов клетками гипофиза. Наряду с либеринами, в гипоталамусе вырабатываются статины, ингибирующие синтез и секрецию гормонов гипофиза.



**Рис. 13.2.** Связь эндокринной и нервной систем.

Сплошные стрелки обозначают синтез и секрецию гормона, пунктирные – влияние гормона на органы-мишени

Классификация гормонов по биологическим функциям в известной степени условна, поскольку многие гормоны полифункциональны. Например, адреналин и норадреналин регулируют не только обмен углеводов и жиров, но и частоту сердечных сокращений, сокращение гладких мышц, кровяное давление. В частности, по этой причине многие гормоны, особенно паракринные, не удаётся классифицировать по биологическим функциям.

### Изменения концентрации гормонов в крови

Концентрация гормонов в крови низкая, порядка  $10^{-6}$ - $10^{-11}$  моль/л. Время полужизни в крови измеряется минутами, для некоторых гормонов – десятками минут, реже – часами. Увеличение концентрации гормона в крови при действии соответствующего стимула зависит от увеличения скорости синтеза гормона или скорости секреции уже имеющегося в эндокринной клетке гормона.

Стероидные гормоны представляют собой липофильные вещества, легко проникающие через клеточные мембраны. Поэтому они не накапливаются в клетках, и повышение их концентрации в крови определяется увеличением скорости синтеза.

Пептидные гормоны выделяются в кровь при участии специальных механизмов секреции. Эти гормоны после их синтеза включаются в секреторные гранулы – мембранные пузырьки, образующиеся в пластинчатом комплексе; гормон освобождается в кровь путём слияния гранулы с плазматической мембраной клетки (экзоцитоз). Синтез гормонов происходит быстро (например, молекула проинсулина синтезируется за 1-2 мин), в то время как образование и созревание секреторных гранул требуют большего времени – 1-2 ч. Запасание гормона в секреторных гранулах обеспечивает быструю реакцию организма на действие стимула: стимул ускоряет слияние гранул с мембраной и освобождение запасённого гормона в кровь.

### **Эндокринное, паракринное и аутокринное действие гормонов**

Гормоны передают сигнал путём переноса в кровотоке от места синтеза до клеток-мишеней. В этом случае говорят об **эндокринном действии** (например, инсулин). В случае тканевых гормонов (паратгормон) локального действия, когда клетки-мишени расположены в непосредственной близости к секреторным клеткам, говорят о **паракринном действии** (например, гормоны желудочно-кишечного тракта). Когда сигнальные вещества продуцируются и утилизируются в самих клетках, говорят об **аутокринном действии** (например, простагландины). Инсулин, образуемый  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, оказывает как эндокринное, так и паракринное действие. Такой способ действия характерен для многих гормонов. Как гормон эндокринного действия инсулин принимает участие в регуляции обмена жиров и глюкозы. По механизму паракринного действия инсулин ингибирует образование и секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы.

### **Паракринные гормоны**

Цитокины – это сигнальные молекулы паракринного и аутокринного действия; в крови в физиологически активной концентрации практически не бывают (исключение – интерлейкин-1).

Известны десятки разных цитокинов. К ним относятся интерлейкины (лимфокины и монокины), интерфероны, пептидные факторы роста, колониестимулирующие факторы. Цитокины представляют собой гликопротеины, содержащие 100-200 аминокислотных остатков. Большинство цитокинов образуется и действует во многих типах клеток и реагирует на разные стимулы, включая механическое повреждение, вирусную инфекцию, метаболические нарушения и др. Исключение составляют интерлейкины (ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) – их синтез регулируется специфическими сигналами и в небольшом количестве типов клеток.

Цитокины действуют на клетки через специфические мембранные рецепторы и протеинкиназные каскады, в результате активируются факторы транскрипции –энхансеры или сайленсеры, белки, которые транспортируются в ядро клетки, находят специфическую последовательность ДНК в промоторе гена, являющегося мишенью данного цитокина, и активируют или подавляют транскрипцию гена.

Цитокины участвуют в регуляции пролиферации, дифференцировки, хемотаксиса, секреции, апоптоза, воспалительной реакции. Трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ ) стимулирует синтез и секрецию компонентов межклеточного матрикса, рост и пролиферацию клеток, синтез других цитокинов.

Цитокины имеют перекрывающуюся, но все же разную биологическую активность. Клетки разных типов, или разной степени дифференцированности, или находящиеся в разном функциональном состоянии могут по-разному реагировать на один и тот же цитокин.

### **Эйкозаноиды**

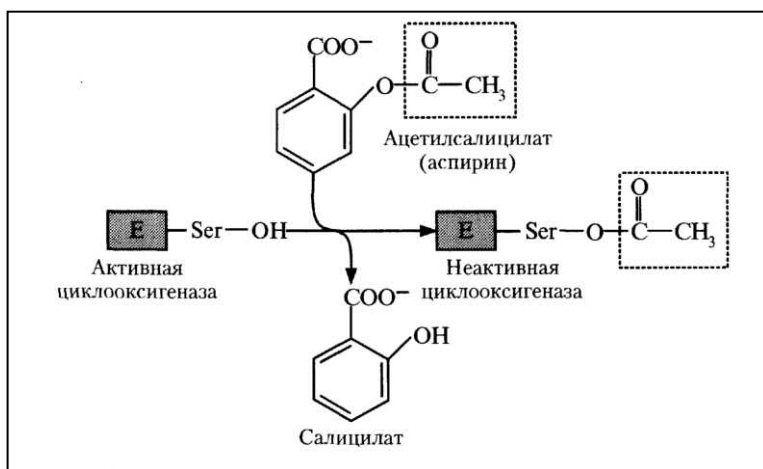
Арахидоновая кислота, или эйкозатетраеновая, 20:4 (5, 8, 11, 14), даёт начало большой группе паракринных гормонов –эйкозаноидов. Арахидоновая кислота, поступающая с пищей или образующаяся из линолевой кислоты, включается в состав мембранных фосфолипидов и может освобождаться из них в результате действия фосфолипазы А<sub>2</sub>. Далее в цитозоле образуются эйкозаноиды(рис. 13.4).

Рис. 13.4. Николаев, 385 стр.

Различают три группы эйкозаноидов: простагландины (PG), тромбоксаны (TX), лейкотриены (LT). Эйкозаноиды образуются в очень малых количествах, и имеют, как правило, короткое время жизни – измеряемое минутами или даже секундами.

В разных тканях и разных ситуациях образуются неодинаковые эйкозаноиды. Функции эйкозаноидов многообразны. Они вызывают сокращение гладких мышц и сужение кровеносных сосудов ( $\text{PGF}_2\alpha$ , синтезируется почти во всех органах) или, наоборот, – расслабление гладких мышц и расширение сосудов ( $\text{PGE}_2$ , синтезируется тоже в большинстве органов).  $\text{PGI}_2$  синтезируется в основном в эндотелии сосудов, подавляет агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды. Тромбоксан  $\text{TXA}$  синтезируется в основном в тромбоцитах и действует тоже на тромбоциты – стимулирует их агрегацию (аутокринный механизм) в области повреждения сосуда. Он же, тромбоксан  $\text{TXA}_2$ , сужает сосуды и бронхи, действуя на гладкомышечные клетки (паракринный механизм).

Эйкозаноиды действуют на клетки-мишени через специфические мембранные рецепторы. Соединение эйкозаноида с рецептором включает механизм образования второго (внутриклеточного) вестника сигнала; им могут быть цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат, ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Эйкозаноиды, наряду с другими факторами (гистамин, интерлейкин-1, тромбин и др.), участвуют в развитии воспалительной реакции. Воспаление – естественная реакция на повреждение тканей, начальное звено заживления. Однако иногда воспаление бывает чрезмерным или слишком продолжительным, и тогда оно само становится патологическим процессом, болезнью, и требует лечения. Для лечения таких состояний применяют ингибиторы синтеза эйкозаноидов. Кортизол и его синтетические аналоги (дексаметазон и др.) индуцируют синтез белков липокортинов, которые ингибируют фосфолипазу  $\text{A}_2$  (см. рис. 13.4). Аспирин (нестероидное противовоспалительное средство) ацетилирует и инактивирует циклооксигеназу (рис. 13.6).



**Рис. 13.6.** Инактивация циклооксигеназы аспирином

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА

Несмотря на огромное разнообразие гормонов и гормоноподобных веществ, в основе биологического действия большинства гормонов лежат сходные, почти одинаковые фундаментальные механизмы, передающие информацию от одних клеток к другим. В современных представлениях о тонких молекулярных механизмах биологического действия большинства гормонов огромную роль сыграли исследования Э. Сазерленда и открытие цАМФ.

Известно, что направленность и тонкая регуляция процесса передачи информации обеспечиваются прежде всего наличием на поверхности клеток рецепторных молекул (чаще всего белков), узнающих гормональный сигнал. Этот сигнал рецепторы трансформируют в изменение концентраций внутриклеточных посредников, получивших название вторичных мессенджеров, уровень которых определяется активностью ферментов, катализирующих их биосинтез и распад.

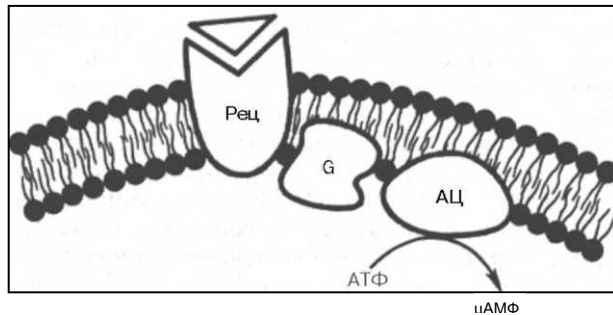
По своей химической природе рецепторы почти всех биологически активных веществ оказались гликопротеинами, причём «узнающий» домен (участок) рецептора направлен в сторону межклеточного пространства, в то время как участок, ответственный за сопряжение рецептора с эффекторной системой (с ферментом, в частности), находится внутри (в толще) плазматической мембраны. Общим свойством всех рецепторов является их высокая

специфичность по отношению к одному определённомu гормону (с константой сродства от 0,1 до 10 нМ). Известно также, что сопряжение рецептора с эффекторными системами осуществляется через так называемый G-белок, функция которого заключается в обеспечении многократного проведения гормонального сигнала на уровне плазматической мембраны. G-белок в активированной форме стимулирует через аденилатциклазу синтез цАМФ, который запускает каскадный механизм активирования внутриклеточных белков.

Общим фундаментальным механизмом, посредством которого реализуются биологические эффекты «вторичных» мессенджеров внутри клетки, является процесс «фосфорилирования-дефосфорилирования» белков при участии широкого разнообразия протеинкиназ, катализирующих транспорт концевой группы от АТФ на ОН-группы серина и треонина, а в ряде случаев тирозина белков-мишеней. Процесс фосфорилирования представляет собой важнейшую посттрансляционную химическую модификацию белковых молекул, коренным образом изменяющую как их структуру, так и функции. В частности, он вызывает изменение структурных свойств (ассоциацию или диссоциацию составляющих субъединиц), активирование или ингибирование их каталитических свойств, в конечном итоге определяя скорость химических реакций и в целом функциональную активность клеток.

### **Аденилатциклазная мессенджерная система**

Наиболее изученным является аденилатциклазный путь передачи гормонального сигнала. В нем задействовано минимум пять хорошо изученных белков: 1) рецептор гормона; 2) фермент



аденилатциклаза, выполняющая функцию синтеза цАМФ; 3) G-белок, осуществляющий связь между аденилатциклазой и рецептором; 4) цАМФ-зависимая протеинкиназа, катализирующая фосфорилирование внутриклеточных ферментов или белков-мишеней, соответственно изменяя их активность; 5) фосфодиэстераза, которая вызывает распад цАМФ и тем самым прекращает (обрывает) действие сигнала (рис. 8.5).

Получены в чистом виде  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы из плазматических мембран клеток печени, мышц и жировой ткани. Показано, что связывание гормона с  $\beta$ -адренергическим рецептором приводит к структурным изменениям внутриклеточного домена рецептора, что в свою очередь обеспечивает взаимодействие рецептора со вторым белком сигнального пути – ГТФ-связывающим.

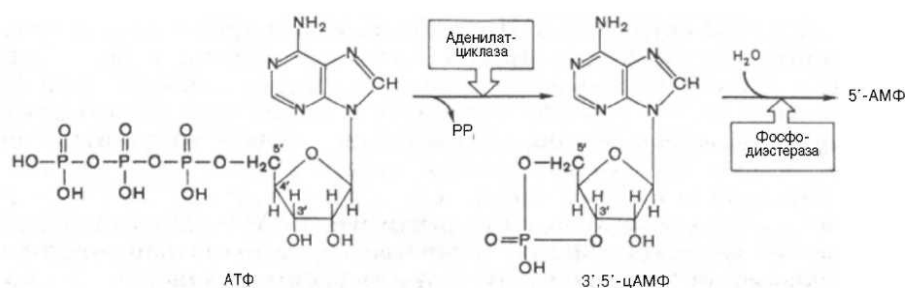
**Рис. 8.5.** Аденилатциклазный путь передачи гормонального сигнала.  
Рец - рецептор; G- G-белок; АЦ - аденилатциклаза.

ГТФ-связывающий белок–G-белокпредставляет собой смесь 2 типов белков: активного  $G_s$ (от англ. stimulatoryG) и ингибиторного  $G_i$ с мол. массой 80000–90000. В составе каждого из них имеется три разные субъединицы ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -), т.е. это гетеротримеры. Показано, что  $\beta$ -субъединицы  $G_s$ и  $G_i$ идентичны (мол. масса 35000); в то же время  $\alpha$ -субъединицы, являющиеся продуктами разных генов (мол. масса 45000 и 41000), оказались ответственными за проявление G-белком активаторной и ингибиторной активности соответственно. Гормонрецепторный комплекс сообщает G-белку способность не только легко обменивать эндогенный связанный



ГДФ на ГТФ, но и переводить  $G_s$ -белок в активированное состояние, при этом активный  $G$ -белок диссоциирует в присутствии ионов  $Mg^{2+}$  на  $\beta$ -,  $\gamma$ -субъединицы и комплекс  $\alpha$ -субъединицы  $G_s$  в ГТФ-форме; этот активный комплекс затем перемещается к молекуле аденилатциклазы и активирует её. Сам комплекс затем подвергается самоинактивации за счёт энергии распада ГТФ и реассоциации  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц с образованием первоначальной ГДФ-формы  $G_s$ .

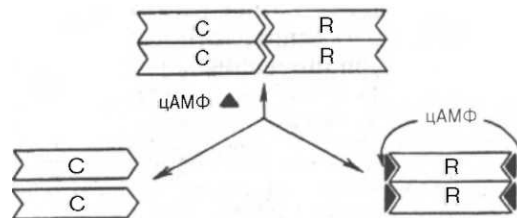
Аденилатциклаза представляет собой интегральный белок плазматических мембран, его активный центр ориентирован в сторону цитоплазмы и катализирует реакцию синтеза цАМФ из АТФ:



Каталитический компонент аденилатциклазы, выделенный из разных тканей животных, представлен одним полипептидом с мол. массой 120000–150000; в отсутствие  $G$ -белков он практически неактивен; содержит две SH-группы, одна из которых вовлечена в сопряжение с  $G$ -белком, а вторая необходима для проявления каталитической активности. В молекуле фермента имеется несколько аллостерических центров, через которые осуществляется регуляция активности низкомолекулярными соединениями: ионами  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ , аденозином и форсколином. Под действием фосфодиэстеразы цАМФ гидролизуется с образованием неактивного 5'-АМФ.

Протеинкиназа – это внутриклеточный фермент, через который цАМФ реализует свой эффект. Протеинкиназа может существовать в 2 формах. В отсутствие цАМФ протеинкиназа представлена в виде тетрамерного комплекса, состоящего из двух каталитических ( $C_2$ ) и двух регуляторных ( $R_2$ ) субъединиц с мол. массами 49000 и 38000 соответственно; в этой форме фермент неактивен. В присутствии цАМФ протеинкиназный комплекс обратимо диссоциирует

на одну  $R_2$ -субъединицу и две свободные каталитические субъединицы С; последние обладают ферментативной активностью, катализируя фосфорилирование белков и ферментов, соответственно изменяя клеточную активность:

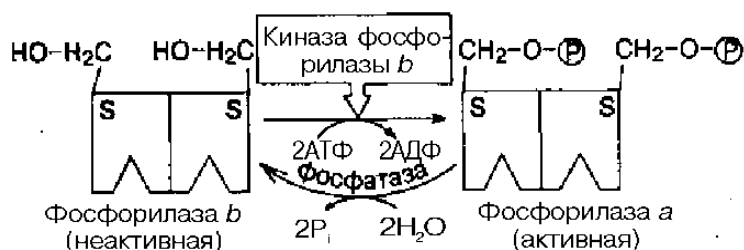


Следует отметить, что в клетках открыт большой класс цАМФ-зависимых протеинкиназ, названных протеинкиназамиА; они катализируют перенос фосфатной группы на ОН-группы серина и треонина (так называемые серин-треонин-киназы). Другой класс протеинкиназ, в частности активируемый инсулиновым рецептором, действует только на ОН-группу тирозина. Однако во всех случаях добавление высокозарядной и объёмной фосфатной группы вызывает не только конформационные изменения фосфорилированных белков, но изменяет их активность или кинетические свойства.

Активность многих ферментов регулируется цАМФ-зависимым фосфорилированием, соответственно большинство гормонов белково-пептидной природы активирует этот процесс. Однако ряд гормонов оказывает тормозящий эффект на аденилатциклазу, соответственно снижая уровень цАМФ и фосфорилирование белков. В частности, гормон соматостатин, соединяясь со своим специфическим рецептором–ингибиторным G-белком, ингибирует аденилатциклазу и синтез цАМФ, т.е. вызывает эффект, прямо противоположный вызываемому адреналином и глюкагоном. В ряде органов простагландины (в частности,  $PGE_1$ ) также оказывают ингибиторный эффект на аденилатциклазу, хотя в том же органе (в зависимости от типа клеток) и тот же  $PGE_1$  может активировать синтез цАМФ.

Более подробно изучен механизм активирования и регуляции мышечной гликогенфосфорилазы, активирующей распад гликогена. Выделяют 2 формы: каталитически активную –фосфорилазаа и неактивную –фосфорилазаb. Обе фосфорилазы построены из двух

идентичных субъединиц (мол. массой 94500), в каждой остаток серина в положении 14 подвергается процессу фосфорилирования–дефосфорилирования, соответственно активированию и инактивированию (рис. 8.6).



**Рис. 8.6. Ковалентная регуляция гликогенфосфорилазы.**

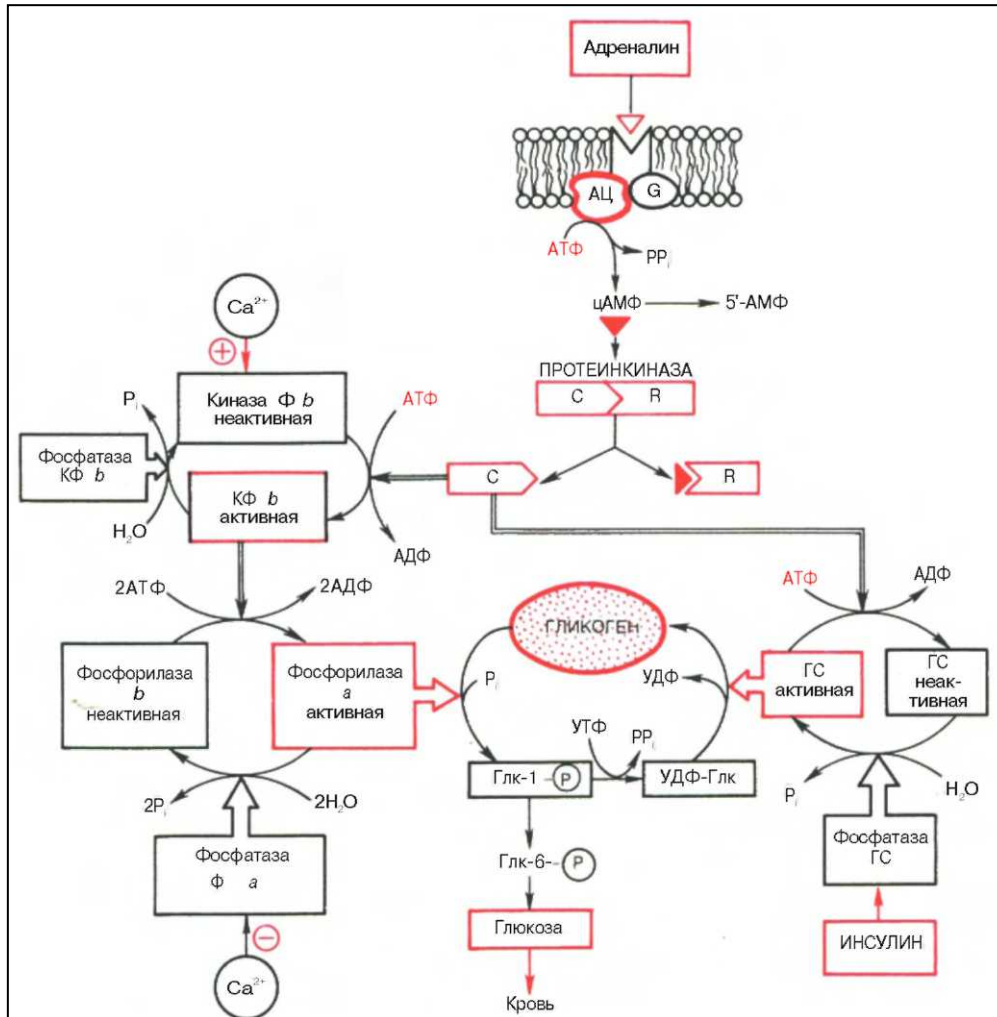
Под действием киназы фосфорилазы *b*, активность которой регулируется цАМФ-зависимой протеинкиназой, обе субъединицы молекулы неактивной формы фосфорилазы *b* подвергаются ковалентному фосфорилированию и превращаются в активную фосфорилазу *a*. Дефосфорилирование последней под действием специфической фосфатазы фосфорилазы *a* приводит к инактивации фермента и возврату в исходное состояние.

В мышечной ткани открыты 3 типа регуляции гликогенфосфорилазы. Первый тип – ковалентная регуляция, основанная на гормонзависимом фосфорилировании–дефосфорилировании субъединиц фосфорилазы (см. рис. 8.6).

Второй тип – аллостерическая регуляция. Она основана на реакциях аденилирования–деаденилирования субъединиц гликогенфосфорилазы *b* (соответственно активирование–инактивирование). Направление реакций определяется отношением концентраций АМФ и АТФ, присоединяющихся не к активному центру, а к аллостерическому центру каждой субъединицы.

В работающей мышце накопление АМФ, обусловленное тратой АТФ, вызывает аденилирование и активирование фосфорилазы *b*. В покое, наоборот, высокие концентрации АТФ, вытесняя АМФ, приводят к аллостерическому ингибированию этого фермента путём деаденилирования.

цАМФ и протеинкиназа играют центральную роль в гормональной регуляции синтеза и распада гликогена в печени (рис. 8.8).



**Рис. 8.8.** Схематическое выражение центральной роли цАМФ и протеинкиназы в гормональной регуляции синтеза и распада гликогена.

Адреналинрецепторный комплекс: АЦ - аденилатциклаза, G- G-белок; С и R- соответственно каталитические и регуляторные субъединицы протеинкиназы; КФ - киназа фосфорилазы bФ - фосфорилаза; Глк-1-Р- глюкозо-1-фосфат; Глк-6-Р- глюкозо-6-фосфат; УДФ-Глк - уридиндифосфатглюкоза; ГС - гликогенсинтаза.

Третий тип – кальциевая регуляция, основанная на аллостерическом активировании киназы фосфорилазы *b* ионами  $Ca^{2+}$ , концентрация которых повышается при мышечном сокращении, способствуя тем самым образованию активной фосфорилазы *a*.

### Гуанилатциклазная мессенджерная система

Довольно долгое время циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) рассматривался как антипод цАМФ. Ему приписывали функции, противоположные цАМФ. К настоящему времени получено много данных, что цГМФ принадлежит самостоятельная роль в регуляции функции клеток. В частности, в почках и кишечнике он контролирует ионный транспорт и обмен воды, в сердечной мышце служит сигналом релаксации и т.д.

Биосинтез цГМФ из ГТФ осуществляется под действием специфической гуанилатциклазы по аналогии с синтезом цАМФ:

**Березов, 293 стр.**

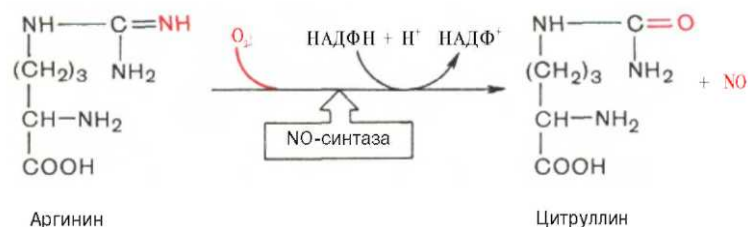
Гликогенфосфорилаза печени также регулируется гормонами (адреналин и глюкагон) и, кроме того, концентрацией в крови глюкозы, которая оказалась, как и глюкозо-6-фосфат, аллостерическим ингибитором фосфорилазы *a*; связывание глюкозы (когда уровень глюкозы повышается в крови) с аллостерическим участком активной фосфорилазы *a* вызывает ряд конформационных изменений структуры, способствуя активированию фосфатазы фосфорилазы *a*, соответственно дефосфорилированию фосфорилазы *a* и превращению её в неактивную фосфорилазу *b*.

Известны четыре разные формы гуанилатциклазы, три из которых являются мембраносвязанными и одна – растворимая открыта в цитозоле. Показано, что мембраносвязанные формы (мол. массой ~ 180000) состоят из 3 участков: рецепторного, локализованного на внешней поверхности плазматической мембраны; внутримембранного домена и каталитического компонента, одинакового у разных форм фермента. Гуанилатциклаза открыта во многих органах (сердце, лёгкие, почки, надпочечники, эндотелий кишечника, сетчатка и др.), что свидетельствует о широком её участии в регуляции внутриклеточного метаболизма, опосредованном через цГМФ. Мембраносвязанный фермент активируется через соответствующие рецепторы короткими внеклеточными пептидами (18-20 аминокислотных остатков), в частности гормоном – атриальным (предсердным) натрийуретическим пептидом (АНФ), термостабильным токсином грамотрицательных бактерий и др. АНФ, как известно,

синтезируется в предсердии в ответ на увеличение объёма крови, поступает с кровью в почки, активирует гуанилатциклазу (соответственно повышает уровень цГМФ), способствуя экскреции  $\text{Na}^+$  и воды. Гладкие мышечные клетки сосудов также содержат аналогичную рецептор-гуанилатциклазную систему, посредством которой связанный с рецептором АНФ оказывает сосудорасширяющее действие, способствуя снижению кровяного давления. В эпителиальных клетках кишечника активатором рецептор-гуанилатциклазной системы может служить бактериальный эндотоксин, который приводит к замедлению всасывания воды в кишечнике и развитию диареи.

Растворимая форма гуанилатциклазы (мол. масса 152000) является гемсодержащим ферментом, состоящим из 2 субъединиц. В регуляции этой формы гуанилатциклазы принимают участие нитровазодилататоры, свободные радикалы–продукты перекисного окисления липидов. Одним из хорошо известных активаторов является эндотелиальный фактор (Endothelium-derived relaxing factor – EDRF), вызывающий релаксацию сосудов. Действующим компонентом, естественным лигандом, этого фактора служит оксид азота NO. Эта форма фермента активируется также некоторыми нитровазодилататорами (нитроглицерин, нитропруссид и др.), используемыми при болезнях сердца; при распаде этих препаратов также освобождается NO.

Оксид азота образуется из аминокислоты аргинина при участии сложной  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой ферментной системы со смешанной функцией, названной NO-синтазой:



Оксид азота при взаимодействии с гемогуанилатциклазой способствует быстрому образованию цГМФ, который снижает силу сердечных сокращений путём стимулирования ионных насосов, функционирующих при низких концентрациях  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако действие

NO кратковременное, несколько секунд, локализованное вблизи места его синтеза. Подобный эффект, но более длительный оказывает нитроглицерин, который медленнее освобождает NO.

Получены доказательства, что большинство эффектов цГМФ опосредовано через цГМФ-зависимую протеинкиназу, названную протеинкиназой G. Этот широко распространённый в эукариотических клетках фермент получен в чистом виде (мол. масса 80000). Он состоит из 2 субъединиц – каталитического домена с последовательностью, аналогичной последовательности C-субъединицы протеинкиназы A (цАМФ-зависимой), и регуляторного домена, сходного с R-субъединицей протеинкиназы A. Однако протеинкиназы A и G узнают разные последовательности белков, регулируя соответственно фосфорилирование OH-группы серина и треонина разных внутриклеточных белков и оказывая тем самым разные биологические эффекты.

Уровень циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ в клетке контролируется соответствующими фосфодиэстеразами, катализирующими их гидролиз до 5'-нуклеотидмонофосфатов и различающимися по сродству к цАМФ и цГМФ. Выделены и охарактеризованы растворимая кальмодулинзависимая фосфодиэстераза и мембраносвязанная изоформа, не регулируемая  $Ca^{2+}$  и кальмодулином.

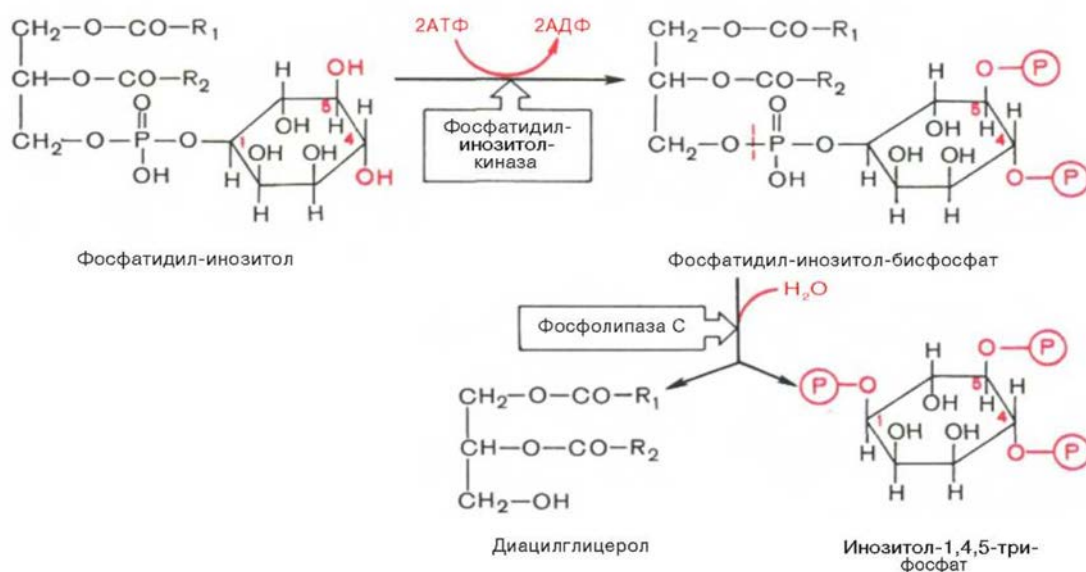
### **$Ca^{2+}$ -мессенджерная система**

Ионам  $Ca^{2+}$  принадлежит центральная роль в регуляции многих клеточных функций. Изменение концентрации внутриклеточного свободного  $Ca^{2+}$  является сигналом для активации или ингибирования ферментов, которые в свою очередь регулируют метаболизм, сократительную и секреторную активность, адгезию и клеточный рост. Источники  $Ca^{2+}$  могут быть внутри- и внеклеточными. В норме концентрация  $Ca^{2+}$  в цитозоле не превышает  $10^{-7}$  М, и основными источниками его являются эндоплазматический ретикулум и митохондрии. Нейрогормональные сигналы приводят к резкому повышению концентрации  $Ca^{2+}$  (до  $10^{-6}$  М), поступающего как извне через плазматическую мембрану (точнее, через потенциалзависимые и рецепторзависимые кальциевые каналы), так и из внутриклеточных источников. Одним из

важнейших механизмов проведения гормонального сигнала в  $\text{Ca}^{2+}$ -мессенджерной системе является запуск клеточных реакций (ответов) путём активирования специфической  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимой протеинкиназы. Регуляторной субъединицей этого фермента оказался  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий белок кальмодулин (мол. масса 17000). При повышении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке в ответ на поступающие сигналы специфическая протеинкиназа катализирует фосфорилирование множества внутриклеточных ферментов – мишеней, регулируя тем самым их активность. Показано, что в состав киназы фосфорилазы *b*, активируемой ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , как и NO-синтазы, входит кальмодулин в качестве субъединицы. Кальмодулин является частью множества других  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающих белков. При повышении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  его связывание с кальмодулином сопровождается конформационными изменениями, и в этой  $\text{Ca}^{2+}$ -связанной форме кальмодулин модулирует активность множества внутриклеточных белков.

К внутриклеточной системе мессенджеров относят также производные фосфолипидов мембран эукариотических клеток, в частности фосфорилированные производные фосфатидилинозитола. Эти производные освобождаются в ответ на гормональный сигнал (например, от вазопрессина или тиротропина) под действием специфической мембраносвязанной фосфолипазы C. В результате последовательных реакций образуются два потенциальных вторичных мессенджера – диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат.





Биологические эффекты этих вторичных мессенджеров реализуются по-разному. Действие диацилглицерола, как и свободных ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , опосредовано через мембраносвязанный  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый фермент протеинкиназу C, которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных ферментов, изменяя их активность. Инозитол-1,4,5-трифосфат связывается со специфическим рецептором на эндоплазматическом ретикулуме, способствуя выходу из него ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоль.

Таким образом, представленные данные о вторичных мессенджерах свидетельствуют о том, что каждой из этих систем посредников гормонального эффекта соответствует определённый класс протеинкиназ, хотя нельзя исключить возможности существования тесной связи между этими системами. Активность протеинкиназ типа A регулируется цАМФ, протеинкиназы G – цГМФ;  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулинзависимые протеинкиназы находятся под контролем внутриклеточной концентрацией ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , а протеинкиназа типа C регулируется диацилглицеролом в синергизме со свободным  $\text{Ca}^{2+}$  и кислыми фосфолипидами. Повышение уровня какого-либо вторичного мессенджера приводит к активации соответствующего класса протеинкиназ и последующему фосфорилированию их белковых субстратов. В результате меняется не только активность, но и регуляторные и каталитические свойства многих

ферментных систем клетки: ионных каналов, внутриклеточных структурных элементов и генетического аппарата.

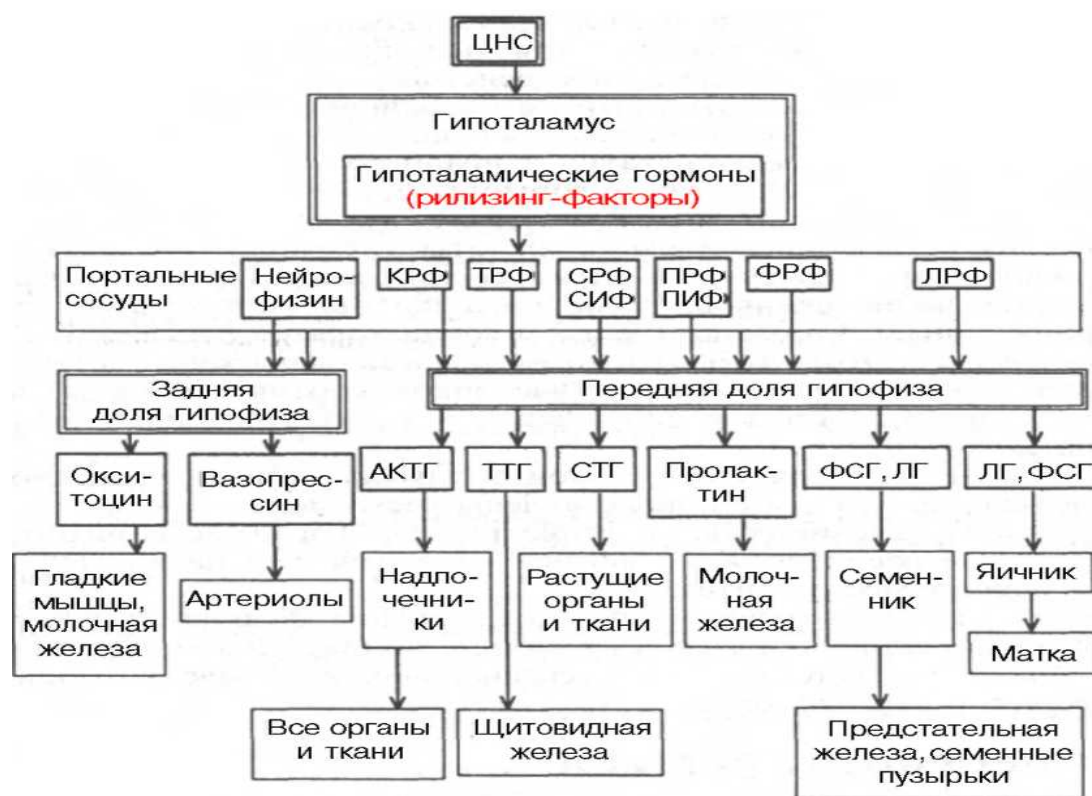
Известно, что эффект стероидных гормонов реализуется через генетический аппарат путём изменения экспрессии генов. Гормон после доставки с белками крови в клетку проникает (путём диффузии) через плазматическую мембрану и далее через ядерную мембрану и связывается с внутриядерным рецептором-белком. Комплекс стероид-белок затем связывается с регуляторной областью ДНК, с так называемыми гормончувствительными элементами, способствуя транскрипции соответствующих структурных генов, индукции синтеза белка *denovo* и изменению метаболизма клетки в ответ на гормональный сигнал.

Следует подчеркнуть, что главной и отличительной особенностью молекулярных механизмов действия двух основных классов гормонов является то, что действие пептидных гормонов реализуется в основном путём посттрансляционных (постсинтетических) модификаций белков в клетках, в то время как стероидные гормоны (а также тиреоидные гормоны, ретиноиды, витамин Д<sub>3</sub>-гормоны) выступают в качестве регуляторов экспрессии генов. Это обобщение, однако, не является абсолютным, и здесь возможны модификации, рассмотренные при описании отдельных гормонов.

## **ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА**

Гипоталамус служит местом непосредственного взаимодействия высших отделов ЦНС и эндокринной системы. Природа связей, существующих между ЦНС и эндокринной системой, стала проясняться в последние десятилетия, когда из гипоталамуса были выделены первые гуморальные факторы, оказавшиеся гормональными веществами с чрезвычайно высокой биологической активностью. Потребовалось немало труда и экспериментального мастерства, чтобы доказать, что эти вещества образуются в нервных клетках гипоталамуса, откуда по системе порталных капилляров достигают гипофиза и регулируют секрецию гипофизарных гормонов, точнее их освобождение (возможно, и биосинтез). Эти вещества получили сначала наименование нейрогормонов, а затем рилизинг-факторов (от англ. *release* – освобождать), или

либеринов. Вещества с противоположным действием, т.е. угнетающие освобождение (и, возможно, биосинтез) гипофизарных гормонов, стали называть ингибирующими факторами, или статинами. Таким образом, гормонам гипоталамуса принадлежит ключевая роль в физиологической системе гормональной регуляции многосторонних биологических функций отдельных органов, тканей и целостного организма.



К настоящему времени в гипоталамусе открыто 7 стимуляторов (либерины) и 3 ингибитора (статины) секреции гормонов гипофиза, а именно: кортиколиберин, тиролиберин, люлиберин, фоллилиберин, соматолиберин, пролактолиберин, меланолиберин, соматостатин, пролактостатин и меланостатин(табл. 8.1). В чистом виде выделено 5 гормонов, для которых установлена первичная структура, подтверждённая химическим синтезом.

Большие трудности при получении гормонов гипоталамуса в чистом виде объясняются чрезвычайно низким содержанием их в исходной ткани. Так, для выделения всего 1 мг тиролиберина потребовалось переработать 7 т гипоталамусов, полученных от 5 млн овец.

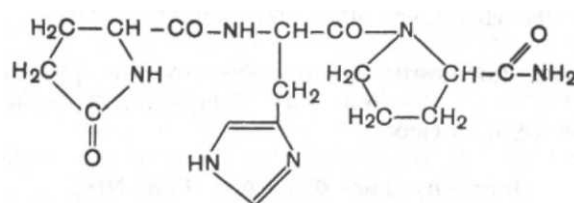
Следует отметить, что не все гормоны гипоталамуса, по-видимому, строго специфичны в отношении одного какого-либо гипофизарного гормона. В частности, для тиролиберина показана способность освобождать, помимо тиротропина, также пролактин, а для люлиберина, помимо лютеинизирующего гормона, также фолликулостимулирующий гормон.

### Таблица 8.1. Гипоталамические гормоны, контролирующие освобождение гормонов гипофиза (березов, 253 стр.)

Гипоталамические гормоны не имеют твёрдо установленных наименований. Рекомендуется в первой части названия гормона гипофиза добавлять окончание «либерин»; например, «тиролиберин» означает гормон гипоталамуса, стимулирующий освобождение (и, возможно, синтез) тиротропина соответствующего гормона гипофиза. Аналогичным образом образуют названия факторов гипоталамуса, ингибирующих освобождение (и, возможно, синтез) тропных гормонов гипофиза, добавляют окончание «статин». Например, «соматостатин» означает гипоталамический пептид, ингибирующий освобождение (или синтез) гормона роста гипофиза – соматотропина.

Установлено, что по химическому строению все гормоны гипоталамуса являются низкомолекулярными пептидами, так называемыми олигопептидами необычного строения, хотя точный аминокислотный состав и первичная структура выяснены не для всех. Приводим полученные к настоящему времени данные о химической природе шести из известных 10 гормонов гипоталамуса.

#### 1. Тиролиберин(Пиро-Глу–Гис–Про–NH):



Тиролиберин представлен трипептидом, состоящим из пироглутаминовой (циклической) кислоты, гистидина и пролинамида, соединённых пептидными связями. В отличие от

классических пептидов он не содержит свободных NH<sub>2</sub>- и COOH-групп у N- и C-концевых аминокислот.

2. **Гонадолиберин** является декапептидом, состоящим из 10 аминокислот в последовательности:

Пиро-Глу-Гис-Трп-Сер-Тир-Гли-Лей-Арг-Про-Гли-NH<sub>2</sub>

Концевая С-аминокислота представлена глицинамидом.

3. **Соматостатин** является циклическим тетрадекапептидом (состоит из 14 аминокислотных остатков):

**(Березов, 254 стр.)**

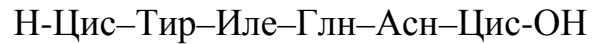
Отличается этот гормон от двух предыдущих, помимо циклической структуры, тем, что не содержит на N-конце пироглутаминовой кислоты: дисульфидная связь образуется между двумя остатками цистеина в 3-м и 14-м положениях. Следует отметить, что синтетический линейный аналог соматостатина также наделён аналогичной биологической активностью, что свидетельствует о несущественности дисульфидного мостика природного гормона. Помимо гипоталамуса, соматостатин продуцируется нейронами центральной и периферической нервных систем, а также синтезируется в S-клетках панкреатических островков (островков Лангерганса) в поджелудочной железе и клетках кишечника. Он оказывает широкий спектр биологического действия; в частности, показано ингибирующее действие на синтез гормона роста в аденогипофизе, а также прямое тормозящее действие его на биосинтез инсулина и глюкагона в β-и α-клетках островков Лангерганса.

4. **Соматолиберин** недавно выделен из природных источников. Он представлен 44 аминокислотными остатками с полностью раскрытой последовательностью. Биологической активностью соматолиберина наделён, кроме того, химически синтезированный декапептид:

Н-Вал-Гис-Лей-Сер-Ала-Глу-Глн-Лиз-Глу-Ала-ОН

Этот декапептид стимулирует синтез и секрецию гормона роста гипофиза соматотропина.

5. **Меланолиберин**, химическая структура которого аналогична структуре открытого кольца гормона окситоцина (без трипептидной боковой цепи), имеет следующее строение:



6. **Меланостатин** (меланотропинингибирующий фактор) представлен трипептидом: Пиро-Глу-Лей-Гли-NH<sub>2</sub>, или пентапептидом: Пиро-Глу-Гис-Фен-Арг-Гли-NH<sub>2</sub>.

Необходимо отметить, что меланолиберин оказывает стимулирующее действие, а меланостатин, напротив, ингибирующее действие на синтез и секрецию меланотропина в передней доле гипофиза.

Помимо перечисленных гипоталамических гормонов, интенсивно изучалась химическая природа другого гормона – кортиколиберина. Активные препараты его были выделены как из ткани гипоталамуса, так и из задней доли гипофиза; существует мнение, что последняя может служить как депо гормонов – вазопрессина и окситоцина. Недавно выделен состоящий из 41 аминокислоты с выясненной последовательностью кортиколиберин из гипоталамуса овцы.

Местом синтеза гипоталамических гормонов, вероятнее всего, являются нервные окончания – синапсомы гипоталамуса, поскольку именно там отмечена наибольшая концентрация гормонов и биогенных аминов. Последние рассматриваются наряду с гормонами периферических желёз внутренней секреции, действующих по принципу обратной связи, в качестве основных регуляторов секреции и синтеза гормонов гипоталамуса. Механизм биосинтеза тиролиберина, осуществляющегося, скорее всего, нерибосомальным путём, включает участие SH-содержащей синтетазы или комплекса ферментов, катализирующих циклизацию глутаминовой кислоты в пироглутаминовую, образование пептидной связи и амидирование пролина в присутствии глутамина. Существование подобного механизма биосинтеза с участием соответствующих синтетаз допускается также в отношении гонадолиберина и соматолиберина.

Пути инактивации гормонов гипоталамуса изучены недостаточно. Период полураспада тиролиберина в крови крысы составляет 4 мин. Инактивация наступает как при разрыве пептидной связи (под действием экзо- и эндопептидаз сыворотки крови крысы и человека), так и

при отщеплении амидной группы в молекуле пролинамида. В гипоталамусе человека и ряда животных открыт специфический фермент пироглутамилпептидаза, которая катализирует отщепление от тиролиберина или гонадолиберина молекулы пироглутаминовой кислоты.

Гипоталамические гормоны непосредственно влияют на секрецию (точнее, освобождение) «готовых» гормонов и биосинтез этих гормонов *denovo*. Доказано, что цАМФ участвует в передаче гормонального сигнала. Показано существование в плазматических мембранах клеток гипофиза специфических аденогипофизарных рецепторов, с которыми связываются гормоны гипоталамуса, после чего через систему аденилатциклазы и мембранных комплексов  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ и  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ освобождаются ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и цАМФ; последний действует как на освобождение, так и на синтез соответствующего гормона гипофиза путём активирования протеинкиназы.

Для выяснения механизма действия рилизинг-факторов, включая их взаимодействие с соответствующими рецепторами, большую роль сыграли структурные аналоги тиролиберина и гонадолиберина. Некоторые из этих аналогов обладают даже более высокой гормональной активностью и пролонгированным действием, чем природные гормоны гипоталамуса. Однако предстоит ещё большая работа по выяснению химического строения уже открытых рилизинг-факторов и расшифровке молекулярных механизмов их действия.

### **ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА**

В гипофизе синтезируется ряд биологически активных гормонов белковой и пептидной природы, оказывающих стимулирующий эффект на различные физиологические и биохимические процессы в тканях-мишенях (табл. 8.2). В зависимости от места синтеза различают гормоны передней, задней и промежуточной долей гипофиза. В передней доле вырабатываются в основном белковые и полипептидные гормоны, называемые тропными гормонами, или тропинами, вследствие их стимулирующего действия на ряд других эндокринных желёз. В частности, гормон, стимулирующий секрецию гормонов щитовидной железы, получил название «тиротропин».

**Таблица 8.2. Гормоны гипофиза и основные клинические синдромы, развивающиеся при нарушении их секреции**

Гормон	Молекулярная масса	Основные клинические синдромы	
		при избытке гормона	при недостаточности гормона
<b>Гормоны передней доли гипофиза</b>			
Гормон роста	21500	Акромегалия (чрезмерный рост)	Карликовость (низкорослость)
Кортикотропин (АКТГ)	4500	Синдром Иценко-Кушинга	Вторичная гиподисфункция коры надпочечников
Тиротропин	28000	Гипертиреоз	Вторичный гипотиреоз
Пролактин	23500	Аменорея, бесплодие, галакторея	Отсутствие лактации
Фолликулостимулирующий гормон (фоллиотропин)	34000	Преждевременное половое созревание	Вторичная гиподисфункция половых желез; бесплодие
Лютеинизирующий гормон (лютропин)	28500	То же	То же
Липотропин	11800	Истощение	Ожирение
<b>Гормоны задней доли гипофиза</b>			
Вазопрессин	1070	—	Несахарный диабет
Окситоцин	1070	-	—

В последние годы из ткани мозга животных было выделено более 50 пептидов, получивших название нейропептидов и определяющих поведенческие реакции. Показано, что эти вещества влияют на некоторые формы поведения, процессы обучения и запоминания, регулируют сон и снимают, подобно морфину, боль. Так, выделенный Р-эндорфин (31 аминокислотный остаток с выясненной последовательностью) оказался почти в 30 раз активнее морфина в качестве обезболивающего средства. Ряд других пептидов оказывает снотворное действие, а 16-членный пептид, вызывающий у крыс страх темноты, был назван скотофобином. Выделен полипептид амелетин, который, наоборот, отучает крыс бояться резкого звука электрического звонка. Работы в этом направлении интенсивно ведутся во многих лабораториях. Вполне возможно, что скоро будут выделены и соответственно синтезированы искусственно для каждой формы поведения соответствующие нейропептиды, включая пептиды памяти.

### **Вазопрессин и окситоцин**

Гормоны вазопрессин и окситоцин синтезируются рибосомальным путём, причём одновременно в гипоталамусе синтезируются 3 белка: нейрофизин I, II и III, функция которых заключается в нековалентном связывании окситоцина и вазопрессина и транспорте этих



гормонов в нейросекреторные гранулы гипоталамуса. Далее в виде комплексов нейрофизин-гормон они мигрируют вдоль аксона и достигают задней доли гипофиза, где откладываются про запас; после диссоциации комплекса свободный гормон секретруется в кровь. Нейрофизины также выделены в чистом виде, и выяснена первичная структура двух из них (92 из 97 аминокислотных остатков соответственно); это богатые цистеином белки, содержащие по семь дисульфидных связей.

Химическое строение обоих гормонов было расшифровано классическими работами Винсента и дюВиньо сотрудниками, впервые выделивших эти гормоны из задней доли гипофиза и осуществивших их химический синтез. Оба гормона представляют собой нонапептиды следующего строения:

(Березов, 257 стр.)

Вазопрессин отличается от окситоцина двумя аминокислотами: он содержит в положении 3 от N-конца фенилаланин вместо изолейцина и в положении 8 – аргинин вместо лейцина. Указанная последовательность 9 аминокислот характерна для вазопрессина человека, обезьяны, лошади, крупного рогатого скота, овцы и собаки. В молекуле вазопрессина из гипофиза свиньи вместо аргинина в положении 8 содержится лизин, отсюда название «лизин-вазопрессин». У всех позвоночных, за исключением млекопитающих, идентифицирован, кроме того, вазотоцин. Этот гормон, состоящий из кольца с S-S мостиком окситоцина и боковой цепью вазопрессина, был синтезирован химически Винсентом и дюВиньо задолго до выделения природного гормона. Высказано предположение, что эволюционно все нейрогипофизарные гормоны произошли от одного общего предшественника, а именно аргинин-вазотоцина, из которого путём одиночных мутаций триплетов генов образовались модифицированные гормоны.

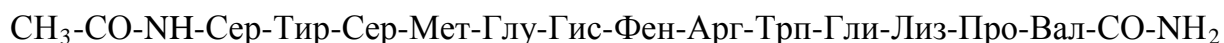
Основной биологический эффект окситоцина у млекопитающих связан со стимуляцией сокращения гладких мышц матки при родах и мышечных волокон вокруг альвеол молочных желёз, что вызывает секрецию молока. Вазопрессин стимулирует сокращение гладких мышечных волокон сосудов, оказывая сильное вазопрессорное действие, однако основная роль

его в организме сводится к регуляции водного обмена, откуда его второе название антидиуретического гормона. В небольших концентрациях (0,2 нг на 1 кг массы тела) вазопрессин оказывает мощное антидиуретическое действие – стимулирует обратный ток воды через мембраны почечных канальцев. В норме он контролирует осмотическое давление плазмы крови и водный баланс организма человека. При патологии, в частности атрофии задней доли гипофиза, развивается несахарный диабет – заболевание, характеризующееся выделением чрезвычайно больших количеств жидкости с мочой. При этом нарушен обратный процесс всасывания воды в канальцах почек.

Относительно механизма действия нейрогипофизарных гормонов известно, что гормональные эффекты, в частности вазопрессина, реализуются через аденилатциклазную систему. Однако конкретный механизм действия вазопрессина на транспорт воды в почках пока остаётся неясным.

### **Меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ, меланотропины)**

Меланотропины синтезируются и секретируются в кровь промежуточной долей гипофиза. Выделены и расшифрованы первичные структуры двух типов гормонов – $\alpha$ -и  $\beta$ -меланоцитстимулирующие гормоны ( $\alpha$ -МСГ и  $\beta$ -МСГ). Оказалось, что у всех обследованных животных  $\alpha$ -МСГ состоит из 13 остатков аминокислот, расположенных в одинаковой последовательности:



В  $\alpha$ -МСГ N-концевой серинацетилован, а C-концевая аминокислота представлена валинамидом.

Состав и структура  $\beta$ -МСГ оказались более сложными. У большинства животных молекула  $\beta$ -МСГ состоит из 18 остатков аминокислот; кроме того, имеются видовые различия, касающиеся природы аминокислоты в положениях 2, 6 и 16 полипептидной цепи гормона.  $\beta$ -МСГ, выделенный из промежуточной доли гипофиза человека, оказался 22-членным пептидом, удлинённым на 4 аминокислотных остатка с N-конца:

Н-Ала-Глу-Лиз-Лиз-Асп-Глу-Гли-Про-Тир-Арг-Мет-Глу-Гис-Фен-  
Арг-Трп-Гли-Сер-Про-Про-Лиз-Асп-ОН

Физиологическая роль меланотропинов заключается в стимулировании меланиногенеза у млекопитающих и увеличении количества пигментных клеток (меланоцитов) в кожных покровах земноводных. Возможно также влияние МСГ на окраску меха и секреторную функцию сальных желёз у животных.

### **Адренкортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)**

Ещё в 1926 г. было установлено, что гипофиз оказывает стимулирующее влияние на надпочечники, повышая секрецию гормонов коркового вещества. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что этим свойством наделён АКТГ, вырабатываемый базофильными клетками аденогипофиза. АКТГ, помимо основного действия стимуляции синтеза и секреции гормонов коры надпочечников, обладает жиромобилизующей и меланоцитстимулирующей активностью.

Молекула АКТГ у всех видов животных содержит 39 аминокислотных остатков. Первичная структура АКТГ свиньи и овцы была расшифрована ещё в 1954-1955 гг. Приводим уточнённое строение АКТГ человека:

Н-Сер-Тир-Сер-Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли-Лиз-Про-Вал-Гли-  
Лиз-Лиз-Арг-Арг-Про-Вал-Лиз-Вал-Тир-Про-Асп-Ала-Гли-Глу-  
Асп-Гли-Сер-Ала-Глу-Ала-Фен-Про-Лей-Глу-Фен-ОН

Различия в структуре АКТГ овцы, свиньи и быка касаются только природы 31-го и 33-го остатков аминокислот, однако все они наделены почти одинаковой биологической активностью, как и АКТГ гипофиза человека. В молекуле АКТГ, как и других белковых гормонов, хотя и не открыты активные центры наподобие активных центров ферментов, однако предполагается наличие двух активных участков пептидной цепи, один из которых ответствен за связывание с соответствующим рецептором, другой – за гормональный эффект.

Данные о механизме действия АКТГ на синтез стероидных гормонов свидетельствуют о существенной роли аденилатциклазной системы. Предполагают, что АКТГ вступает во взаимодействие со специфическими рецепторами на внешней поверхности клеточной мембраны (рецепторы представлены белками в комплексе с другими молекулами, в частности с сиаловой кислотой). Сигнал затем передаётся на фермент аденилатциклазу, расположенную на внутренней поверхности клеточной мембраны, которая катализирует распад АТФ и образование цАМФ. Последний активирует протеинкиназу, которая в свою очередь с участием АТФ осуществляет фосфорилирование холинэстеразы, превращающей эфиры холестерина в свободный холестерин, который поступает в митохондрии надпочечников, где содержатся все ферменты, катализирующие превращение холестерина в кортикостероиды.

### **Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста, соматотропин)**

Гормон роста был открыт в экстрактах передней доли гипофиза ещё в 1921 г., однако в химически чистом виде получен только в 1956-1957 гг. СТГ синтезируется в ацидофильных клетках передней доли гипофиза; концентрация его в гипофизе составляет 5-15 мг на 1 г ткани, что в 1000 раз превышает концентрацию других гормонов гипофиза. К настоящему времени полностью выяснена первичная структура белковой молекулы СТГ человека, быка и овцы. СТГ человека состоит из 191 аминокислоты и содержит две дисульфидные связи; N- и C-концевые аминокислоты представлены фенилаланином.

СТГ обладает широким спектром биологического действия. Он влияет на все клетки организма, определяя интенсивность обмена углеводов, белков, липидов и минеральных веществ. Он усиливает биосинтез белка, ДНК, РНК и гликогена и в то же время способствует мобилизации жиров из депо и распаду высших жирных кислот и глюкозы в тканях. Помимо активации процессов ассимиляции, сопровождающихся увеличением размеров тела, ростом скелета, СТГ координирует и регулирует скорость протекания обменных процессов. Кроме того, СТГ человека и приматов (но не других животных) обладает измеримой лактогенной активностью. Предполагают, что многие биологические эффекты этого гормона осуществляются

через особый белковый фактор, образующийся в печени под влиянием гормона. Этот фактор был назван сульфорирующим или тимидиловым, поскольку он стимулирует включение сульфата в хрящи, тимидина в ДНК, уридина в РНК и пролина в коллаген. По своей природе этот фактор оказался пептидом с мол. массой 8000. Учитывая его биологическую роль, ему дали наименование «соматомедин», т.е. медиатор действия СТГ в организме.

СТГ регулирует процессы роста и развития всего организма, что подтверждается клиническими наблюдениями. Так, при гипофизарной карликовости отмечается пропорциональное недоразвитие всего тела, в том числе скелета, хотя существенных отклонений в развитии психической деятельности не наблюдается. У взрослого человека также развивается ряд нарушений, связанных с гипо- или гиперфункцией гипофиза. Известно заболевание акромегалия (от греч. akros – конечность, megas – большой), характеризующееся непропорционально интенсивным ростом отдельных частей тела, например рук, ног, подбородка, надбровных дуг, носа, языка, и разрастанием внутренних органов. Болезнь вызвана, по-видимому, опухолевым поражением передней доли гипофиза.

### **Лактотропный гормон (пролактин, лютеотропный гормон)**

Пролактин считается одним из наиболее «древних» гормонов гипофиза, поскольку его удаётся обнаружить в гипофизе низших наземных животных, у которых отсутствуют молочные железы, а также получить лактогенный эффект у млекопитающих. Помимо основного действия (стимуляция развития молочных желёз и лактации), пролактин имеет важное биологическое значение – стимулирует рост внутренних органов, секрецию жёлтого тела (отсюда его второе название «лютеотропный гормон»), оказывает ренотропное, эритропоэтическое и гипергликемическое действие и др. Избыток пролактина, образующийся обычно при наличии опухолей из секретирующих пролактин клеток, приводит к прекращению менструаций (аменорея) и увеличению молочных желёз у женщин и к импотенции у мужчин.

Расшифрована структура пролактина из гипофиза овцы, быка и человека. Это крупный белок, представленный одной полипептидной цепью с тремя дисульфидными связями,

состоящий из 199 аминокислотных остатков. Видовые отличия в последовательности аминокислот касаются по существу 2-3 аминокислотных остатков. Раньше оспаривалось мнение о секреции лактотропина в гипофизе человека, поскольку предполагали, что его функцию якобы выполняет соматотропин. В настоящее время получены убедительные доказательства существования пролактина человека, хотя в гипофизе его содержится значительно меньше, чем гормона роста. В крови женщин уровень пролактина резко повышается перед родами: до 0,2 нг/л против 0,01 нг/л в норме.

### **Тиреотропный гормон (ТТГ, тиротропин)**

В отличие от рассмотренных пептидных гормонов гипофиза, представленных в основном одной полипептидной цепью, тиротропин является сложным гликопротеином и содержит, кроме того, по две  $\alpha$ -и  $\beta$ -субъединицы, которые в отдельности биологической активностью не обладают: мол. масса его около 30000.

Тиротропин контролирует развитие и функцию щитовидной железы, а также регулирует биосинтез и секрецию в кровь тиреоидных гормонов. Полностью расшифрована первичная структура  $\alpha$ -и  $\beta$ -субъединиц тиротропина быка, овцы и человека:  $\alpha$ -субъединица, содержащая 96 аминокислотных остатков, имеет одинаковую аминокислотную последовательность во всех изученных ТТГ и во всех лютеинизирующих гормонах гипофиза;  $\beta$ -субъединица тиротропина человека, содержащая 112 аминокислотных остатков, отличается от аналогичного полипептида в ТТГ крупного рогатого скота аминокислотными остатками и отсутствием С-концевого метионина. Поэтому многие авторы специфические биологические и иммунологические свойства гормона объясняют наличием  $\beta$ -субъединицы ТТГ в комплексе с  $\alpha$ -субъединицей. Предполагают, что действие тиротропина осуществляется, подобно действию других гормонов белковой природы, посредством связывания со специфическими рецепторами плазматических мембран и активирования аденилатциклазной системы.

### **Гонадотропные гормоны (гонадотропины)**

К гонадотропинам относятся фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, фоллитропин) и лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютропин), или гормон, стимулирующий интерстициальные клетки. Оба гормона синтезируются в передней доле гипофиза и являются, как и тиротропин, сложными белками–гликопротеинами с мол. массой 25000. Они регулируют стероидо- и гаметогенез в половых железах. Фоллитропин вызывает созревание фолликулов в яичниках у самок и сперматогенез – у самцов. Лютропин у самок стимулирует секрецию эстрогенов и прогестерона, как и разрыв фолликулов с образованием жёлтого тела, а у самцов – секрецию тестостерона и развитие интерстициальной ткани. Биосинтез гонадотропинов, как было отмечено, регулируется гипоталамическим гормоном гонадолиберинном.

Химическая структура молекулы лютропина расшифрована полностью. Лютропин состоит из двух  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Структура  $\alpha$ -субъединиц гормона у большинства животных совпадает. Так, у овцы она содержит 96 аминокислотных остатков и 2 углеводных радикала. У человека  $\alpha$ -субъединица гормона укорочена на 7 аминокислотных остатков с N-конца и отличается природой 22 аминокислот. Расшифрована также последовательность аминокислот в  $\beta$ -субъединицах лютропина свиньи и человека.  $\alpha$ - и  $\beta$ -Субъединицы в отдельности лишены биологической активности (по аналогии с большинством субъединиц ферментов). Только их комплекс, образование которого, вероятнее всего, предопределено первичной структурой их, приводит к формированию биологически активной макромолекулярной структуры за счёт гидрофобных взаимодействий.

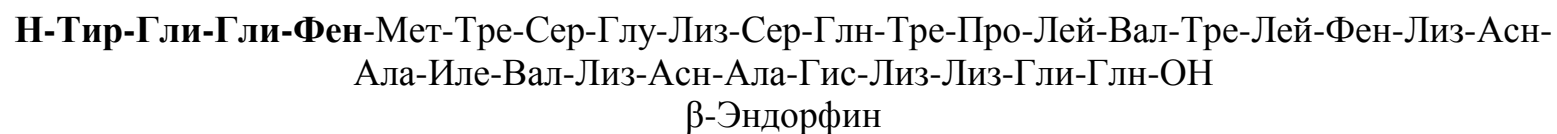
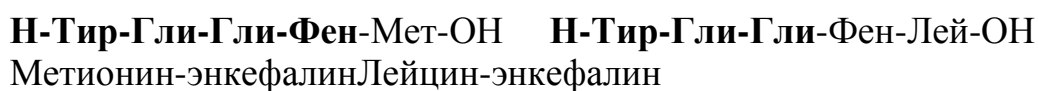
### **Липотропные гормоны (ЛТГ, липотропины)**

Среди гормонов передней доли гипофиза, структура и функция которых выяснены в последнее десятилетие, следует отметить липотропины, в частности  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЛТГ. Наиболее подробно изучена первичная структура  $\beta$ -липотропина овцы и свиньи, молекулы которого состоят из 91 аминокислотного остатка и имеют существенные видовые различия в последовательности аминокислот. К биологическим свойствам  $\beta$ -липотропина относятся жиромобилизующее действие, кортикотропная, меланоцитстимулирующая и

гипокальциемическая активность и, кроме того, инсулиноподобный эффект, выражающийся в повышении скорости утилизации глюкозы в тканях. Предполагают, что липотропный эффект осуществляется через систему «аденилатциклаза-цАМФ-протеинкиназа», завершающей стадией действия которой является фосфорилирование неактивной триацилглицероллипазы. Этот фермент после активирования расщепляет нейтральные жиры на диацилглицерол и высшую жирную кислоту.

Перечисленные биологические свойства обусловлены не  $\beta$ -липотропином, оказавшимся лишённым гормональной активности, а продуктами его распада, образующимися при ограниченном протеолизе. Оказалось, что в ткани мозга и в промежуточной доле гипофиза синтезируются биологически активные пептиды, наделённые опиатоподобным действием.

Приводим структуры некоторых из них:



Общим типом структуры для всех трёх соединений является тетрапептидная последовательность на N-конце. Доказано, что  $\beta$ -эндорфин (31 АМК) образуется путём протеолиза из более крупного гипофизарного гормона  $\beta$ -липотропина (91 АМК); последний вместе с АКТГ образуется из общего предшественника – прогормона, названного проопиокортином (является, таким образом, препрогормоном), имеющим молекулярную массу 29 кДа и насчитывающим 134 аминокислотных остатка. Биосинтез и освобождение проопиокортина в передней доле гипофиза регулируется кортиколиберином гипоталамуса. В свою очередь из АКТГ и  $\beta$ -липотропина путём дальнейшего процессинга, в частности ограниченного протеолиза, образуются соответственно  $\alpha$ -и  $\beta$ -меланоцитстимулирующие гормоны ( $\alpha$ -и  $\beta$ -МСГ). С помощью техники клонирования ДНК, а также метода определения



первичной структуры нуклеиновых кислот Сенджера в ряде лабораторий была раскрыта нуклеотидная последовательность мРНК–предшественника проопиокортина. Эти исследования могут служить основой для целенаправленного получения новых биологически активных гормональных лечебных препаратов.

Ниже представлены пептидные гормоны, образующиеся из  $\beta$ -липотропина путём специфического протеолиза.

<i>Участок <math>\beta</math>-липотропина</i>	<i>Пептидный гормон</i>
1-58	$\gamma$ -Липотропин
41-58	$\beta$ -МСГ
61-65	Мет-энкефалин
61-76	$\alpha$ -Эндорфин
61-77	$\gamma$ -Эндорфин
61-79	$\delta$ -Эндорфин
61-91	$\beta$ -Эндорфин

Учитывая исключительную роль  $\beta$ -липотропина как предшественника перечисленных гормонов, приводим первичную структуру  $\beta$ -липотропина свиньи (91 аминокислотный остаток):

Н-Глу-Лей-Ала-Гли-Ала-Про-Про-Глу-Про-Ала-Арг-Асп-Про-Глу-Ала-Про-Ала-Глу-Гли-Ала-Ала-Ала-Ала-Арг-Ала-Глу-Лей-Глу-Тир-Гли-Лей-Вал-Ала-Глу-Ала-Глу-Ала-Ала-Глу-Лиз-Лиз-Асп-Глу-Гли-Про-Тир-Лиз-Мет-Глу-Гис-Фен-Арг-Трп-Гли-Сер-Про-Про-Лиз-Асп-Лиз-Арг-Тир-Гли-Гли-Фен-Мет-Тре-Сер-Глу-Лиз-Сер-Гли-Тре-Про-Лей-Вал-Тре-Лей-Фен-Лиз-Асп-Ала-Иле-Вал-Лиз-Асп-Ала-Гис-Лиз-Лиз-Гли-Гли-ОН

Повышенный интерес к указанным пептидам, в частности энкефалинам и эндорфинам, диктуется их необычайной способностью, подобно морфину, снимать болевые ощущения. Эта область исследования–поиск новых природных пептидных гормонов и(или) их направленный биосинтез–является интересной и многообещающей для развития физиологии, нейробиологии, неврологии и клиники.

## **Глава 10.**

### **РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА**

Вода и растворенные в ней вещества, в том числе минеральные соли, создают внутреннюю среду организма, свойства которой сохраняются постоянными или изменяются закономерным образом при изменении функционального состояния органов и клеток.

Вода тканей является не просто растворителем или инертным компонентом: она выполняет существенную структурную и функциональную роль. Например, взаимодействие белков с водой обеспечивает их конформацию с преимущественным расположением гидрофильных групп на поверхности белковой глобулы, а гидрофобных внутри. Ещё большее значение имеет вода для структурной организации биологических мембран и их основы – двойного липидного слоя, в котором гидрофильные поверхности каждого монослоя взаимодействуют с водой, отграничивая от неё гидрофобное пространство внутри мембраны, между монослоями.

Вода служит средством транспорта веществ как в пределах клетки и окружающего её межклеточного вещества, так и между органами (кровеносная и лимфатическая системы). Подавляющая часть химических реакций в организме происходит с веществами, растворенными

в воде. Во многих химических превращениях вода служит реагентом: это реакции гидролиза, гидратации, дегидратации, образование воды при тканевом дыхании, гидроксилазных реакциях; у растений происходит фотоокисление воды, и образующийся при этом водород используется для восстановления углекислого газа при фотосинтезе.

Почти  $\frac{2}{3}$  массы тела человека приходится на воду. Суточное потребление воды составляет около 2 л, к этому добавляется 0,3-0,4 л метаболической воды, образующейся при тканевом дыхании. При отсутствии питья человек погибает через несколько суток в результате дегидратации тканей, когда количество воды в организме уменьшается примерно на 12%.

Примерно 5% всей воды организма находится в крови, 25% в межклеточном матриксе (интерстициальная вода). Воду этих двух бассейнов называют внеклеточной водой. Около 70% воды организма – внутриклеточная вода. Между тремя основными бассейнами существует интенсивный обмен жидкостью. Например, перемещение жидкости (путём диффузии) через стенки капилляров в теле человека составляет около 1500 л в 1 мин.

## **ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА**

Основными параметрами жидкой среды организма являются осмотическое давление, рН и объем. Осмотическое давление и рН межклеточной жидкости и плазмы крови одинаковы; они также одинаковы в межклеточной жидкости разных органов. С другой стороны, значение рН внутри клеток разных типов может быть различным; оно может быть различным и в разных отсеках одной клетки. Различие рН объясняется особенностями метаболизма, механизмами активного транспорта, избирательной проницаемостью мембран. Однако значение рН, характерное для данного типа клеток, поддерживается на постоянном уровне; повышение или понижение рН приводит к нарушению функций клетки. Поддержание постоянства внутриклеточной среды обеспечивается постоянством осмотического давления, рН и объёма межклеточной жидкости и плазмы крови, т. е. внеклеточной жидкости. В свою очередь, постоянство параметров внеклеточной жидкости определяется действием почек и системы гормонов, регулирующих их функцию.

Осмотическое давление внеклеточной жидкости в значительной мере зависит от NaCl-соли, которая в этой жидкости содержится в наибольшей концентрации (табл. 14.1). Поэтому основной механизм регуляции осмотического давления связан с изменением скорости выделения либо воды, либо NaCl, вследствие чего изменяется концентрация NaCl в жидкостях тканей, а значит, изменяется и осмотическое давление. Регуляция объёма происходит путём одновременного изменения скорости выделения и воды, и NaCl. Кроме того, механизм жажды регулирует потребление воды. Регуляция pH обеспечивается избирательным выделением кислот или щелочей с мочой; pH мочи в зависимости от этого может изменяться в пределах от 4,6 до 8,0.

С нарушением водно-солевого гомеостаза связаны такие патологические состояния, как дегидратация тканей или, наоборот, отеки, повышение или снижение кровяного давления, шок, ацидоз, алкалоз.

**Таблица 14.1.** Электролитный состав жидкостей организма человека (приведены

Электролит	Плазма крови		Межклеточная жидкость		Внутриклеточная жидкость	
	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл
Na <sup>+</sup>	140	325	140	325	10	22
K <sup>+</sup>	5	16	5	16	160	510
Mg <sup>2+</sup>	1	2,5	0,8	2	7	27
Ca <sup>2+</sup>	2,5	10	1,3	5	—	—
Cl <sup>-</sup>	100	360	110	390	2	7
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	30	200	25	170	8	55
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,2	3,5	1,2	3,5	—	—
Белки*	7		0,5		20	

Содержание белков приведено в процентах.

округлённые значения)

Следует различать понятия «водно-солевой обмен» и «минеральный обмен». Говоря о водно-солевом обмене, имеют в виду обмен основных минеральных электролитов (см. табл. 14.1), и прежде всего обмен воды и NaCl. Минеральным обменом называют обмен любых минеральных компонентов организма, в том числе и таких, которые не влияют на основные

параметры жидкой среды организма, т. е. на объем жидкости, осмотическое давление и рН (например, микроэлементы).

## ВЫДЕЛЕНИЕ ВОДЫ И СОЛЕЙ ПОЧКАМИ

Главная функция почек заключается в образовании мочи, которое происходит в функциональных единицах почек – нефронах. Из крови в капсулу клубочка нефрона фильтруется вода и все другие низкомолекулярные вещества плазмы; движущей силой этой фильтрации является разность гидростатического давления в капиллярах клубочка и в полости капсулы клубочка. Таким образом, фильтрат капсулы клубочка (первичная моча) по составу и концентрации низкомолекулярных веществ не отличается от плазмы крови. Обратное всасывание компонентов первичной мочи в кровь, которое происходит в канальцах нефрона, имеет избирательный характер. Избирательность определяется наличием специфических транспортных белков; при этом многие вещества всасываются против градиента концентрации, т. е. путём активного транспорта. Основной движущей силой этого переноса служит градиент концентраций ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , создаваемый  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазой, а вместе с этими ионами по механизмам симпорта или антипорта перемещаются и другие вещества. Таким путём в канальцах почек образуется окончательная моча, отличающаяся от плазмы крови по концентрации растворенных веществ (табл. 14.2).

**Таблица 14.2.**

### Суточная фильтрация, реабсорбция и экскреция некоторых компонентов плазмы крови

Вещество	Фильтруется		Реабсорбируется		Выводится с мочой		м/п*
	ммоль	г	ммоль	г	ммоль	г	
$\text{Na}^+$	24 500	563	24 350	560	150	3,5	0,8–1,5
$\text{K}^+$	770	30	690	27	80	3	10–15
$\text{Mg}^{2+}$	135	33	127	32,8	8	0,2	2
$\text{Ca}^{2+}$	270	11	267	10,9	3	0,1	2
$\text{Cl}^-$	19 850	700	19 700	695	150	5,5	0,8–2
$\text{HCO}_3^-$	4 900	300	4 888	300	2	0–3	0–2
$\text{H}_3\text{PO}_4$	210	6,5	180	5,5	30	1	25
Мочевина	870	53	460	28	410	25	60
Глюкоза	780	140	780	140	0	0	—
Вода, л	180		178,5		1,5		—

\* м/п – отношение концентрации в моче к концентрации в плазме крови.

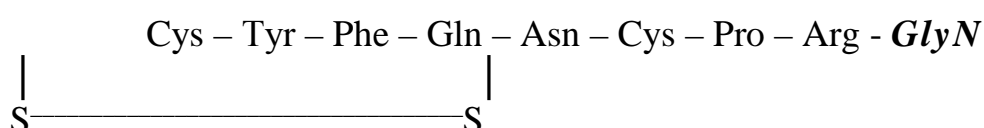
В нефронах фильтруется и реабсорбируется около 180 л жидкости в сутки. В теле человека содержится примерно 45 л жидкости; следовательно, вся жидкость организма фильтруется четыре раза в сутки. Это нужно не только для поддержания водно-солевого гомеостаза, но и для выделения конечных продуктов обмена, главным из которых в моче является мочеви́на.

Почки отличаются интенсивным энергетическим обменом: в них расходуется 10% всего потребляемого человеком кислорода, в то время как масса почек составляет только 0,5% от массы тела. Это связано с необходимостью активного трансмембранного переноса значительных количеств веществ при образовании мочи.

### РЕГУЛЯЦИЯ ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ И ОБЪЕМА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Выделение воды и NaCl почками регулируется антидиуретическим гормоном, альдостероном и ренин-ангиотензиновой системой.

**Антидиуретический гормон.** Антидиуретический гормон (вазопрессин) представляет собой нонапептид следующего строения:



Вазопрессин синтезируется в нейронах гипоталамуса, по аксонам транспортируется в заднюю долю гипофиза и секретируется из окончаний этих аксонов в кровь (рис. 14.1, а). Осморецепторы гипоталамуса при повышении осмотического давления тканевой жидкости стимулируют освобождение вазопрессина из секреторных гранул. Осморецепторы обладают высокой чувствительностью: изменение давления всего на 2-3% уже приводит к секреции вазопрессина.

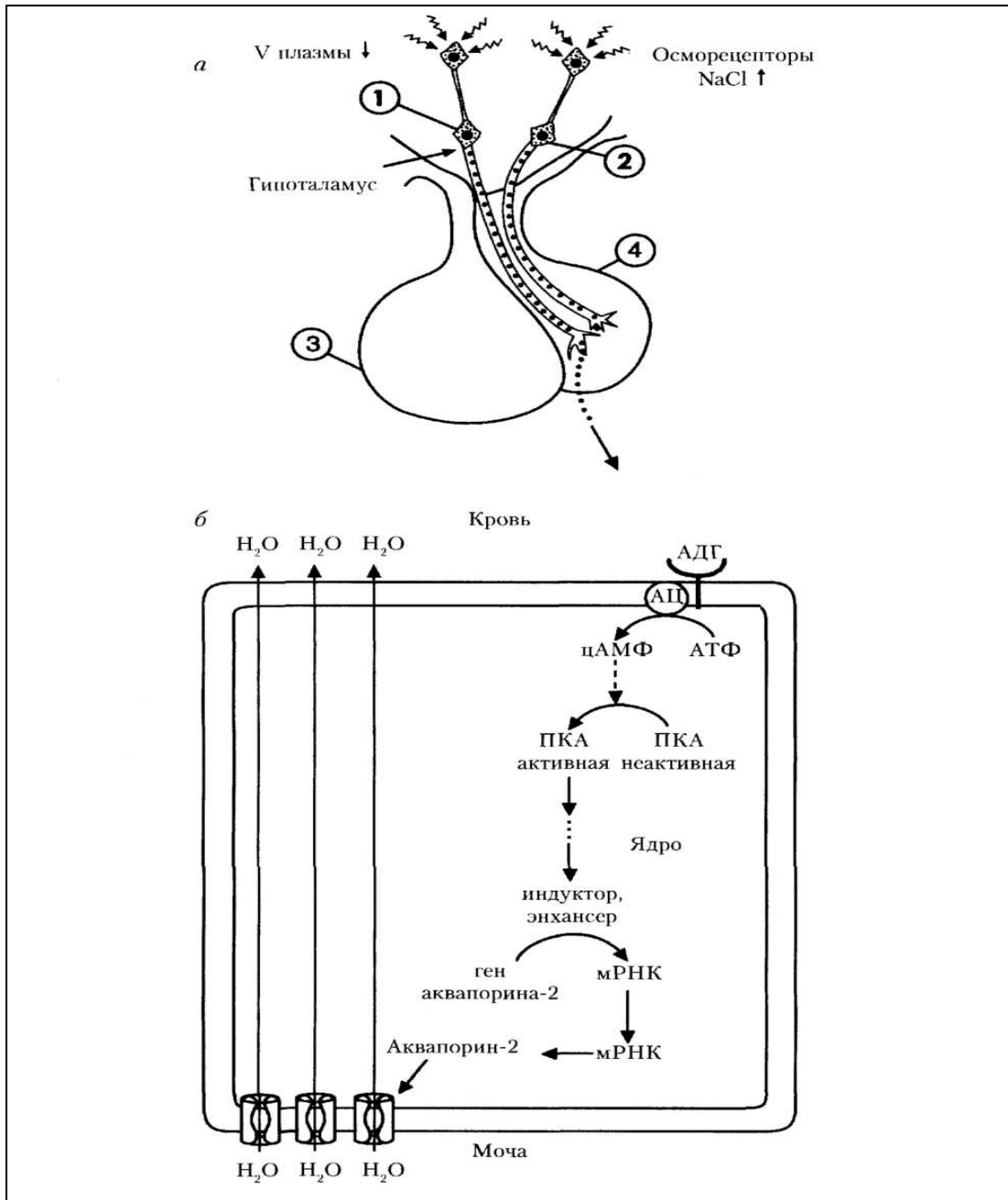
Вазопрессин увеличивает скорость реабсорбции воды из первичной мочи и тем самым уменьшает диурез. Вазопрессин, циркулирующий в крови, присоединяется к специфичным рецепторам на базолатеральной поверхности клеток дистальных извитых канальцев (рис. 14.1, б). Рецепторы вазопрессина связаны с аденилатциклазой. Повышение концентрации цАМФ

активирует каскад протеинкиназ, в результате которого сигнал передаётся в ядро клетки; в конечном счёте активируется энхансер, стимулирующий экспрессию гена аквапорина-2.

Аквапорин– белок, образующий водные каналы (см. рис. 14.1, б). Аквапорин из цитозоля мигрирует к мембране апикального (контактирующего с мочой) конца клетки и встраивается в мембрану, образуя каналы; через эти каналы вода из мочи поступает в клетку, а с противоположного конца клетки фильтруется в кровь. При этом моча становится более



концентрированной. Таким путём антидиуретический гормон сохраняет необходимый объём жидкости в организме, не влияя на количество выделяемого NaCl. Осмотическое давление внеклеточной жидкости при этом уменьшается, т. е. ликвидируется стимул, который вызвал



**Рис. 14.1.** Секреция и механизм действия антидиуретического гормона:

1 – супраоптический нейрон; 2 – паравентрикулярный нейрон; 3 – передняя доля гипофиза;  
4 – задняя доля гипофиза

выделение вазопрессина (рис. 14.2). Кроме того, повышение осмотического давления вызывает жажду, и потребление воды тоже участвует в снижении осмотического давления.

При некоторых болезнях, повреждающих гипоталамус или гипофиз (опухоли, травмы, инфекции), синтез и секреция вазопрессина уменьшаются и развивается несахарный диабет.

Характерное проявление этой болезни – резкое увеличение выделения мочи, даже до 10 л в сутки; соответственно, увеличивается и потребление воды.



Рис. 14.2. Регуляция осмотического давления жидкостей организма вазопрессином

Кроме снижения диуреза вазопрессин вызывает также сужение артериол и капилляров (отсюда и его название), а, следовательно, и повышение кровяного давления. Это действие обнаруживается лишь при достаточно высокой концентрации вазопрессина и, вероятно, не имеет физиологического значения.

**Альдостерон.** Альдостерон, основной минералокортикоид организма, вырабатывается в коре надпочечников; он содержит альдегидную группу, что нашло отражение в его названии. Суточная секреция альдостерона измеряется микрограммами (кортизола – миллиграммами). Во время прохождения крови через печень разрушается примерно 90 % альдостерона крови. Секреция увеличивается при снижении концентрации  $NaCl$  в крови (рис. 14.3).

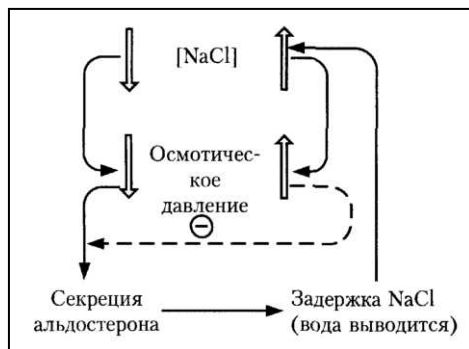


Рис. 14.3. Регуляция осмотического давления жидкостей организма альдостероном

В почках альдостерон увеличивает скорость реабсорбции  $\text{Na}^+$  (а вместе с ним и  $\text{Cl}^-$ ) в канальцах нефронов, что вызывает задержку  $\text{NaCl}$  в организме. Вода при этом продолжает выводиться, следовательно, концентрация  $\text{NaCl}$  повышается, т. е. устраняется стимул, который вызвал секрецию альдостерона.

Избыточная секреция альдостерона (гиперальдостеронизм) приводит, соответственно, к избыточной задержке  $\text{NaCl}$  и повышению осмотического давления внеклеточной жидкости. А это служит сигналом освобождения вазопрессина, который ускоряет реабсорбцию воды в почках. В результате в организме накапливается и  $\text{NaCl}$ , и вода; объем внеклеточной жидкости увеличивается при сохранении нормального осмотического давления. Ежедневное введение альдостерона человеку приводит к дополнительному накоплению в организме до 400 ммоль  $\text{NaCl}$  (около 10 г) и до 3 л воды, после чего дальнейшее накопление прекращается. В результате увеличения объема внеклеточной жидкости повышается кровяное давление.

### Система «ренин-ангиотензин-альдостерон»

Эта система служит главным механизмом регуляции объема жидкости в организме и, следовательно, регуляции объема крови и артериального давления.

Ренин представляет собой протеолитический фермент, синтезирующийся в юкстагломерулярных клетках, окружающих приносящую артериолу почечного клубочка. Юкстагломерулярные клетки являются рецепторами растяжения стенки артериолы; снижение кровяного давления в приносящих артериолах служит сигналом секреции ренина в кровь.

Субстратом ренина является ангиотензиноген – гликопротеин крови, синтезирующийся в печени. Ренин гидролизует пептидную связь между Leu10 и Leu11 в молекуле ангиотензиногена, и от неё отщепляется N-концевой декапептидангиотензин I (рис. 14.4).

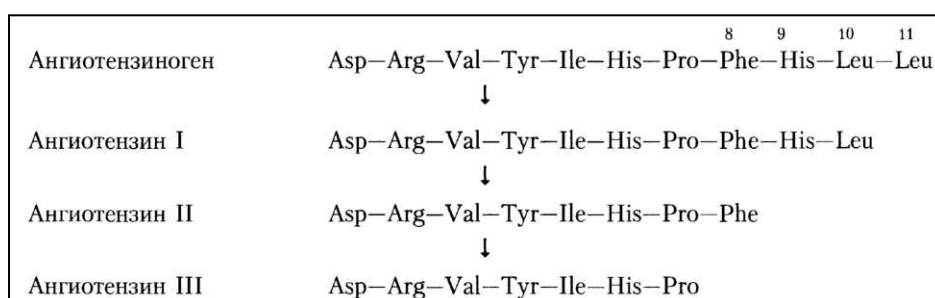


Рис. 14.4. Образование ангиотензина II

Последний превращается в ангиотензин II (октапептид) при действии карбоксидипептидилпептидазы (ангиотензинпревращающий фермент). Этот фермент отщепляет дипептид His-Leu карбоксильного конца ангиотензина I. Карбоксидипептидилпептидаза имеется в плазматической мембране эндотелия кровеносных сосудов; особенно высока активность этого фермента в лёгких.

Мишенями ангиотензина II служат гладкомышечные клетки, клетки коры надпочечников, клетки канальцев нефрона. Сигнал передаётся в клетки через мембранные рецепторы, связанные с инозитолфосфатным механизмом.

Ангиотензин II вызывает сокращение гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, и соответственно повышение кровяного давления; это наиболее мощное из известных сосудосуживающих веществ. В коре надпочечников ангиотензины II и III стимулируют синтез альдостерона. В почках ангиотензин II (как и альдостерон) стимулирует реабсорбцию воды и NaCl. Кроме того, ангиотензин II вызывает жажду. Эти свойства ангиотензина II определяют его роль в регуляции водно-солевого обмена.

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль при восстановлении объёма крови, который может уменьшиться в результате кровотечения, обильной рвоты, поноса (диарея), потения. На рис. 14.5 представлена последовательность событий при восстановлении объёма крови.

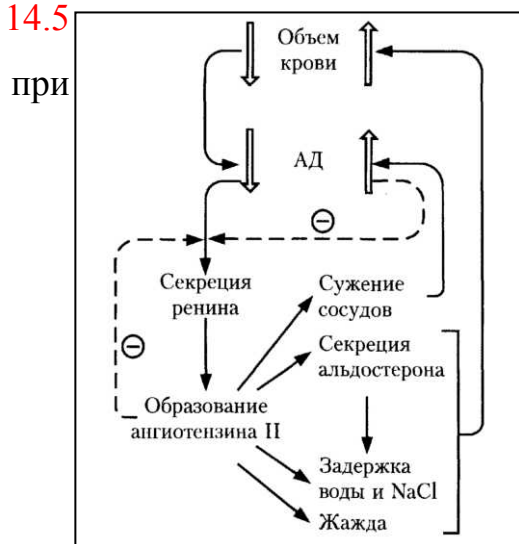


Рис. 14.5. Регуляция объема внеклеточной жидкости и артериального давления ренин-ангиотензиновой системой (АД – артериальное давление]

Сужение сосудов под действием ангиотензина II играет роль экстренной меры для поддержания кровяного давления. Одновременно начинает действовать система восстановления нормального состояния: поступающие с питьём и пищей вода и NaCl задерживаются в организме в большей мере, чем в норме. В этом процессе участвуют не только ангиотензин II и альдостерон, но и вазопрессин: его секреция в такой ситуации стимулируется барорецепторами. Когда объём внеклеточной жидкости и давление крови достигают нормальных величин, ренин перестаёт выделяться, уже имеющиеся в крови вещества-регуляторы разрушаются и система приходит в исходное состояние.

Снижение перфузионного давления в почечных клубочках может наступить и вследствие сужения (стеноза) почечной артерии. В этом случае также включается вся система, представленная на **рис. 14.5**. Однако, поскольку исходные объём и давление крови при этом нормальны, включение системы приводит к повышению кровяного давления сверх нормы как вследствие сужения сосудов ангиотензином II, так и вследствие хронической задержки воды и NaCl. Эту форму гипертонии называют почечной. Значительное уменьшение объёма циркулирующей жидкости может стать причиной опасного нарушения кровоснабжения тканей, прежде чем регуляторные системы восстановят давление и объём крови. При этом нарушаются функции всех органов, и прежде всего головного мозга; возникает состояние, которое называют шоком. В развитии шока (а также отёков) существенная роль принадлежит изменению нормального распределения жидкости и альбумина между кровеносным руслом и межклеточным пространством.

**Атриальный натрийуретический пептид.** Прогормон атриального натрийуретического пептида синтезируется в кардиоцитах атриума, секретруется в кровь, где путём частичного протеолиза превращается в активный гормон атриопептин I – пептид из 28 аминокислотных остатков, содержащий одну дисульфидную связь. В результате отщепления некоторых аминокислот от обоих концов атриопептина I образуется атриопептин II – пептид из 20 аминокислотных остатков, ещё более активный гормон.

Образование атриопептина стимулируется при увеличении объёма крови и давления крови в магистральных венах. Вазопрессин, альдостерон и ангиотензин участвуют в регуляции водно-солевого баланса, действуя на уровне канальцев нефрона – изменяют скорость реабсорбции компонентов первичной мочи. В отличие от этого атриопептины действуют на уровне образования первичной мочи, т. е. на уровне клубочков: они снижают тонус афферентных (входящих) артериол и повышают тонус эфферентных (выходящих) артериол. В результате увеличивается разность гидростатического давления в капиллярах клубочка и в полости капсулы клубочка; следовательно, возрастает скорость фильтрации в клубочковом аппарате. Таким образом увеличивается выведение воды и NaCl без существенного изменения концентрации NaCl в моче. Примечательной особенностью действия атриопептинов является то, что они подавляют секрецию ренина, альдостерона и вазопрессина, т. е. выключают все другие механизмы регуляции водно-солевого обмена.

## **ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН И СЕКРЕЦИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ СОКОВ**

Объём суточной секреции всех пищеварительных желёз составляет около 8 л (табл. 14.3).

**Таблица 14.3.**

Суточный объём секреции пищеварительных желёз  
у взрослого человека

Секрет	Объем, л	Секрет	Объем, л
Слюна	1,5	Панкреатический сок	0,7
Желудочный сок	2,5	Кишечный сок	3,0
Желчь	0,5		

В нормальных условиях вода этих жидкостей вновь всасывается в кишечнике; обильная рвота и диарея могут быть причиной драматического снижения объёма внеклеточной жидкости и дегидратации тканей. Значительная потеря жидкости с пищеварительными соками влечёт за собой повышение концентрации альбумина в плазме крови и межклеточной жидкости, поскольку альбумин с секретами не выводится; по этой причине повышается осмотическое давление в межклеточной жидкости, вода из клеток начинает переходить в межклеточную жидкость и функции клеток нарушаются. Высокое осмотическое давление внеклеточной жидкости приводит также к снижению или даже прекращению образования мочи (анурия), и, если вода и соли не поступают извне, у больного развивается коматозное состояние.

Одним из звеньев регуляции секреции кишечного сока является аденилатциклаза: её активация стимулирует секрецию, инактивация – прекращает. С активацией аденилатциклазы связано возникновение диареи при острых кишечных инфекциях (сальмонеллёзы, дизентерия, холера). При холере аденилатциклаза активируется токсином холерного вибриона, который сходен с дифтерийным токсином. Холерный токсин катализирует АДФ-рибозилирование  $\alpha$ -протомера белка G, в результате чего этот белок стабилизируется в форме комплекса с ГТФ, и аденилатциклаза приобретает очень высокую активность независимо от наличия гормонов. Секреция кишечного сока увеличивается примерно в 10 раз, возникают характерные для холеры понос и резкая дегидратация тканей (рис. 14.6).

При некоторых опухолях поджелудочной железы наблюдается панкреатический холероподобный синдром – сильное обезвоживание из-за интенсивного выделения



**Рис. 14.6.** Цветущая молодая женщина 23 лет (слева) и она же через час после начала приступа холеры и за  $\frac{3}{4}$  часа до смерти (справа). Рисунок сделан в начале XIX в. во время



панкреатического сока, содержащего главным образом воду и электролиты, но мало ферментов.

## **РОЛЬ ПОЧЕК В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ**

Значение рН внутриклеточной жидкости варьирует от 4,5 в клетках предстательной железы, а также в лизосомах всех клеток до 8,5 в остеобластах. Желудочный сок имеет рН 1,5-2; вероятно, в обкладочных клетках желудочных желёз, точнее – в тех отсеках клеток, где образуется соляная кислота, рН также близок к этому значению. С другой стороны, рН внеклеточной жидкости в норме лежит в пределах 7,36-7,44. Постоянство рН поддерживается буферными системами внеклеточной жидкости, изменением лёгочной вентиляции (частоты и глубины дыхания) и скорости выделения кислот через почки. При патологии возможности регуляторных механизмов могут быть превышены и возникает ацидоз или алкалоз. Пределы отклонения рН от нормы, совместимые с жизнью, — до 7,0 при ацидозе и до 7,8 при алкалозе.

Главным буфером внеклеточной жидкости служит система угольной кислоты: равновесие в этой системе устанавливается довольно быстро даже в водном растворе; в организме же достижение равновесия дополнительно ускоряется действием фермента карбоангидразы, которая катализирует более медленную реакцию из двух реакций системы:



Карбоангидраза имеется в эритроцитах, в почках, печени и многих других тканях.

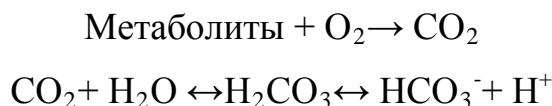
Значение рН определяется отношением  $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ . При рН 7,4 оно равно 20:1; уменьшение этого отношения означает снижение рН, ацидоз; увеличение – повышение рН, алкалоз. Определённое количество кислот и щелочей может связываться этой системой за счёт буферной ёмкости без изменения рН (компенсированный ацидоз или алкалоз).

Отношение  $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$  может возрасти или понизиться в результате изменения как  $\text{HCO}_3^-$ , так и  $\text{CO}_2$ . Концентрация  $\text{CO}_2$  в крови зависит от скорости его удаления через лёгкие, и по этой причине при нарушениях дыхательной функции изменяется рН внеклеточной жидкости (дыхательный ацидоз или алкалоз). Концентрация  $\text{HCO}_3^-$  изменяется главным образом в

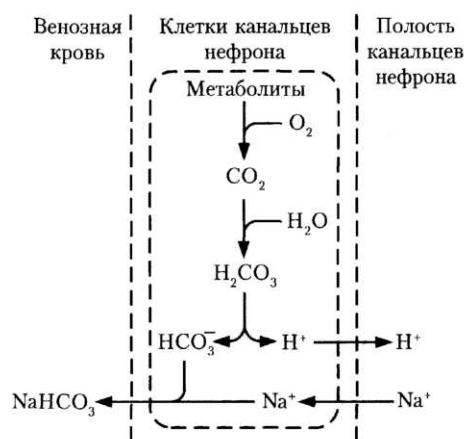
результате метаболических нарушений, например уменьшается при повышении концентрации кетоновых тел (метаболический ацидоз).

Почки участвуют в регуляции кислотно-щелочного равновесия, изменяя выделение  $\text{H}^+$ . Как уже было отмечено выше, рН мочи может изменяться в пределах от 4,6 до 8,0, т. е. концентрация  $\text{H}^+$  в предельно кислой моче более чем в 1000 раз превышает концентрацию в предельно щелочной моче. Ионы водорода выделяются или в составе недиссоциированных кислот, например, ацетоуксусной кислоты, или в составе  $\text{NH}_4^+$ .

Кроме того, клетки почек могут поставлять в кровь дополнительные количества иона  $\text{HCO}_3^-$ , образуемого в результате окисления метаболитов:



Затем  $\text{H}^+$  (кислота) выводится из клеток в каналцы нефрона (по механизму антипорта с  $\text{Na}^+$ ) и экскретируется с мочой, а  $\text{HCO}_3^-$  (щёлочь) из почечных клеток переходит в кровь в форме  $\text{NaHCO}_3$ , понижая её кислотность (рис. 14.7).



**Рис. 14.7.** Компенсация ацидоза за счёт окисления метаболитов в почках

Не исключено, что этот механизм является основным при компенсации ацидоза. Пища животного происхождения имеет кислый зольный остаток, обусловленный главным образом

фосфатами. Поэтому и моча в норме обычно имеет более кислую реакцию, чем кровь (рН 5,5-6,5), в связи с постоянным выделением избытка кислот.

Гормоны непосредственно не участвуют в регуляции рН внеклеточной жидкости, однако как вторичное явление нарушение кислотно-щелочного равновесия наблюдается при ряде заболеваний эндокринной системы, например ацидоз при сахарном диабете.

### **ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА МОЧИ**

Главная проблема, которая решается нефронами почек, заключается в разделении потока веществ, поступающих из крови, на два потока разного химического состава: все ценное для организма (глюкоза, аминокислоты, витамины и др.) возвращается в кровь, а конечные продукты обмена направляются в мочу. Конечно, при этом происходит некоторая утечка и полезных веществ плазмы, но их концентрация в окончательной моче невелика. Если в крови концентрация какого-либо вещества увеличивается, то и с мочой его выводится больше. Другой причиной увеличения скорости выведения веществ является нарушение функции почек. При этом нарушение избирательности реабсорбции может быть специфичным (например, для какой-нибудь одной аминокислоты) или общим. Последнее наблюдается, в частности, при воспалительных заболеваниях почек. Таким образом, при любой болезни, сопровождающейся изменением состава крови или нарушением выделительной функции почек, изменяется состав мочи, причём часто характерным для данной болезни образом. На этом основано применение анализа мочи для диагностики болезней. Наиболее часто в моче измеряют концентрацию глюкозы, креатинина, кетоновых тел, билирубина, уробилина, белков. Во многих специальных случаях определяют и другие вещества, как минеральные, так и органические.

### **КАМНИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ**

Мочекаменная болезнь очень распространена: она поражает около 1% людей, обычно в среднем и пожилом возрасте. Камни мочевых путей образуются из кристаллов солей щавелевой кислоты (оксалатные камни),  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{MgNH}_4\text{PO}_4$ ,  $\text{CaCO}_3$ , мочевой кислоты, цистина. Отдельный камень образуется не путём кристаллизации, а путём агрегации уже

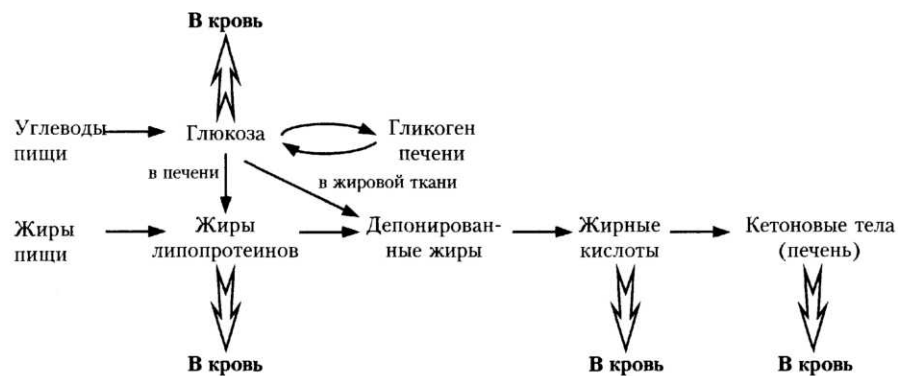
сформировавшихся кристаллов. Обычно камни содержат смесь кристаллов разных солей, но какие-либо из них могут быть в преобладающих количествах; наиболее часто (примерно в половине случаев) встречаются камни с преобладанием оксалатов.

Все перечисленные компоненты в нормальной моче содержатся в более высоких концентрациях, чем можно было бы растворить в воде. Часть из них находится в растворенном состоянии, часть в форме микроскопических кристаллов. Кроме того, в моче содержатся вещества, препятствующие осаждению солей камнеобразователей – ионы магния, пирофосфат, гликозамингликаны (особенно гепарин и хондроитинсульфаты). Уменьшение концентрации этих веществ или увеличение концентрации солей-камнеобразователей приводит к кристаллизации солей и агрегации кристаллов. Кроме того, образование камней может быть связано с изменением pH мочи: в кислой моче образуются оксалатные и уратные камни, в щелочной – фосфатные и карбонатные. Образование камня – процесс необратимый: в моче камни не растворяются. Попытки создать лекарства, растворяющие камни в мочевых путях, пока не привели к заметному успеху, и камни приходится удалять хирургическим путём.

## **Глава 11.**

### **РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ, ЖИРОВ И АМИНОКИСЛОТ**

Наиболее интенсивный поток веществ в организме связан с использованием углеводов и жиров (в меньшей мере аминокислот) в качестве источников энергии. Основными энергоносителями, которые через кровоток распределяются по органам, служат глюкоза, жиры липопротеинов, жирные кислоты и кетоновые тела (рис. 15.1). Главными их продуцентами являются печень и жировая ткань; потребляют эти энергоносители все органы, но в количественном отношении первое место принадлежит мышечной ткани вследствие её значительной массы и большой энергоёмкости физической работы.



**Рис. 15.1.** Основные энергоносители, транспортируемые кровью

После приёма смешанной пищи переваривание углеводов заканчивается примерно через 2 ч, переваривание белков и жиров – через 4-5 ч: это период пищеварения (абсорбтивный период). За ним следует постабсорбтивный период. У человека при трёхразовом питании на периоды пищеварения приходится 10-15 ч в сутки, а расход энергии происходит в течение всех 24 ч (с определённым снижением в часы ночного сна). Поэтому часть энергоносителей во время пищеварения складывается для использования в постабсорбтивном состоянии (рис. 15.2).

Режим запасания включается после приема пищи и сменяется режимом мобилизации запасов после завершения пищеварения.



**Рис. 15.2.** Пути использования основных энергоносителей:

1 и 2- при пищеварении; 3- в постабсорбтивном периоде; 4 - постоянно (при голодании глюкоза используется преимущественно нервной тканью, в то время как другие ткани используют преимущественно жирные кислоты)

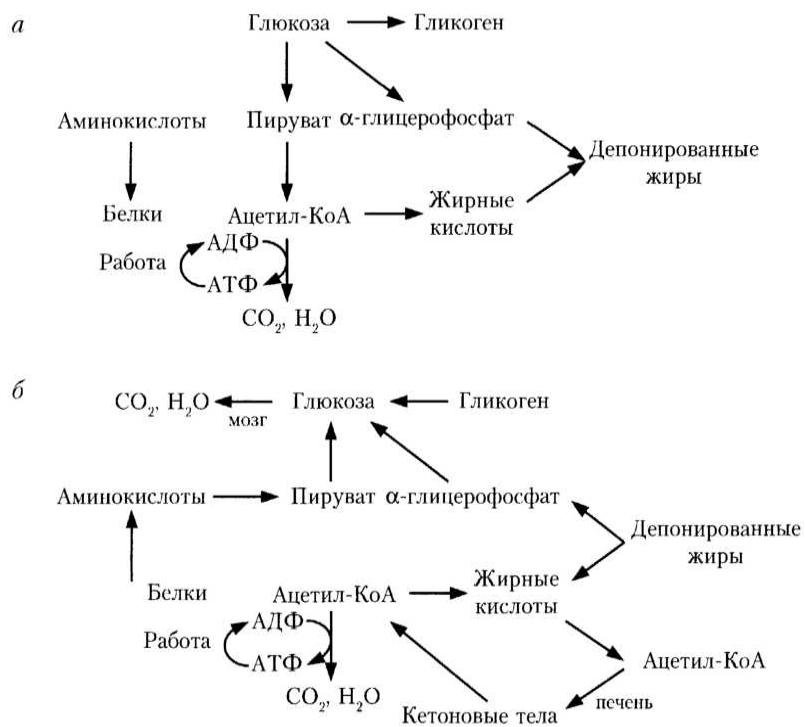
При переходе от одного периода к другому происходят значительные изменения метаболизма: для первого периода характерны процессы депонирования углеводов (в форме гликогена), депонирования жиров, преимущественное использование глюкозы для обеспечения энергетических потребностей; для второго периода характерны мобилизация депонированных углеводов и жиров, преимущественное использование жиров, а также аминокислот в качестве источников энергии.

Следовательно, у человека при обычном трёхразовом питании смена режимов происходит трижды за сутки. Однако при этом смена режимов выражена нечётко, поскольку в течение дня промежутки между приёмами пищи небольшие (5-6 ч), и постабсорбтивный период едва успевает начаться (если вообще успевает), как наступает время очередного приёма пищи. Типичным постабсорбтивным состоянием считают состояние утром до завтрака, после примерно десятичасового ночного перерыва в приёме пищи. Ещё более наглядную картину даёт модель ритма питания, которой придерживался великий немецкий философ Э. Кант: он принимал пищу раз в сутки. За сутки исчерпываются запасы гликогена в организме, единственным источником глюкозы становится глюконеогенез, глюкоза используется преимущественно нервными клетками, в то время как почти все другие клетки обеспечиваются энергией за счёт окисления жирных кислот, а также кетоновых тел, образующихся в печени из жирных кислот. Эту модель мы и будем иметь в виду, рассматривая смену режимов обмена энергоносителей.

Печень, жировая ткань и мышцы – главные органы, связанные со сменой режимов запасаения и использования энергоносителей. Переключение метаболизма при смене периодов пищеварения и постабсорбтивного состояния и поддержание концентрации глюкозы в крови обеспечиваются системой регуляторных механизмов, включающих гормоны инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол.

Мышечная работа во время пищеварения замедляет процессы запасания, так как при этом часть поступающих из кишечника продуктов переваривания непосредственно расходуется в мышцах. В постабсорбтивном состоянии мышечная работа стимулирует мобилизацию запасов, главным образом жиров. В регуляции изменений, связанных со сменой покоя и мышечной работы, важная роль принадлежит адреналину.

На рис. 15.3 представлены пути превращений глюкозы и жиров, а также белков и аминокислот.



**Рис. 15.3. Метаболизм основных энергоносителей в абсорбтивном (а) и постабсорбтивном (б) периодах**

Как видно, при смене режимов многие процессы меняют направление на противоположное. За каждой из стрелок скрывается серия реакций; ферменты, катализирующие ключевые реакции (лимитирующие скорость данной метаболической цепи), находятся под контролем многих регулирующих механизмов, включающих в качестве первого (внеклеточного) вестника сигнала главным образом инсулин и глюкагон, а также адреналин и кортизол.



## **КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ**

Одним из результатов регуляции обмена энергоносителей является поддержание концентрации глюкозы в крови на относительно постоянном уровне.

Концентрация глюкозы в крови определяется балансом скоростей её поступления в кровь, с одной стороны, и потребления тканями – с другой. В постабсорбтивном состоянии в норме концентрация глюкозы в крови равна 60-100 мг/дл (3,3-5,5 ммоль/л); более высокая концентрация (гипергликоземия) указывает на нарушение обмена углеводов. После приёма пищи или раствора сахара (сахарная нагрузка) гипергликоземия бывает и у здоровых людей – алиментарная гипергликоземия. Обычно она не превышает 150 мг/дл и начинает снижаться через 1-1,5 ч после еды. При нарушениях углеводного обмена (стероидный диабет, сахарный диабет) алиментарная гипергликоземия превышает 150 мг/дл и держится дольше. Если гипергликоземия превышает почечный порог, т. е. величину 180 мг/дл, то глюкоза начинает выводиться с мочой (гликозурия). Гликозурия свидетельствует о нарушении углеводного обмена или о повреждении почек.

При некоторых патологических состояниях, в частности при голодании, возникает гипогликоземия. Снижение концентрации глюкозы в крови до 40 мг/дл приводит к возникновению судорог и других симптомов нарушения функций головного мозга вследствие нарушения его питания.

## **КОРТИЗОЛ И РЕГУЛЯЦИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА**

В постабсорбтивном состоянии по мере исчерпания запасов гликогена в печени стимулируется глюконеогенез. Существенная роль в регуляции глюконеогенеза в этих условиях принадлежит глюкокортикостероидам, основным из которых является кортизол.

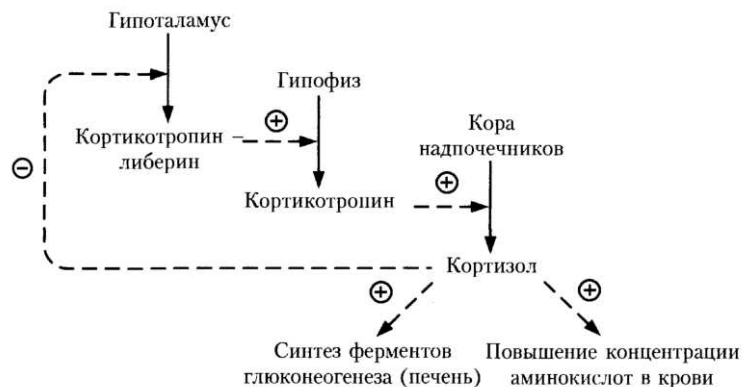
Если животному или человеку ввести кортизол, наблюдается повышение концентрации глюкозы в крови, причём это происходит даже при отсутствии запасов гликогена в печени. Одновременно повышается образование и выделение мочевины. Отсюда следует, что глюкоза, появляющаяся в крови, образуется из аминокислот.

Усиление глюконеогенеза из аминокислот является результатом следующих двух процессов, вызываемых кортизолом:

1. Кортизол сильно тормозит синтез белков в мышцах и других тканях, за исключением печени. Вследствие этого концентрация аминокислот в тканях и крови повышается, и они могут быть использованы для глюконеогенеза в печени и почках.

2. В печени кортизол стимулирует синтез белков, в частности ферментов, участвующих в глюконеогенезе (тирозиламинотрансфераза, триптофан-пирролаза, серин-треонин-дегидратаза, карбоксикиназа фосфоенолпирувата). Содержание этих ферментов в гепатоцитах может повышаться в несколько раз, соответственно увеличивается и скорость глюконеогенеза.

Сигналом для стимуляции глюконеогенеза служит снижение концентрации глюкозы в крови. Однако этот сигнал действует не непосредственно на надпочечники, а через цепь других сигналов (рис. 15.5). Контрольные механизмы центральной нервной системы реагируют на снижение концентрации глюкозы в крови и стимулируют секрецию клетками гипоталамуса кортикотропин-либерина. Либерин по отросткам нейронов поступает в гипофиз, где стимулирует секрецию кортикотропина (адренокортикотропный гормон). Кортикотропин – это пептидный гормон, построенный из 39 аминокислотных остатков. Он улавливается специфическими рецепторами мембран клеток коры надпочечников и через аденилатциклазную систему активирует ряд ферментов, участвующих в синтезе кортизола.



**Рис. 15.5.** Регуляция секреции кортизола

Избыточное образование глюкокортикостероидов предотвращается механизмом отрицательной обратной связи: кортизол подавляет секрецию кортикотропин-либерина и тем самым прерывает цепь событий, ведущих к образованию кортизола (см. рис. 15.5).

Скорость глюконеогенеза у человека может изменяться от нуля до примерно 4 г за 1 ч (около 100 г за сутки). В ближайшие часы после приёма пищи, богатой углеводами, она минимальна, а затем нарастает по мере истощения запасов гликогена в печени, достигая максимума при голодании в течение нескольких часов.

Напомним, что глюконеогенез происходит в печени, в корковом слое почек и клетках кишечника.

### **Кортизол и стресс**

Синтез и секреция кортизола стимулируются не только при гипогликемии, но и при других стрессовых воздействиях (травма, высокая температура, переохлаждение, чрезмерная физическая нагрузка, инфекция, громкий звук и т. п.). Стрессовые воздействия вызывают ответную реакцию организма, направленную на устранение опасных последствий стресса. Стрессовое состояние детектируется центральной нервной системой, сигналы которой стимулируют секрецию кортикотропин-либерина в гипоталамусе, и далее синтез и секрецию кортизола в надпочечниках, как показано на рис. 15.5. Стресс часто (но не всегда) сопровождается гипогликемией, и поэтому стимуляция глюконеогенеза кортизолом является антистрессовым фактором. Но, кроме того, кортизол оказывает многообразное действие на ряд клеток, тоже имеющее антистрессовое значение, в частности стимулирует синтез специфических белков, участвующих в репарации повреждённых клеток. В реакции на стресс участвуют и другие гормоны (адреналин, инсулин, глюкагон), а также ряд цитокинов.

### **БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА**

Болезнь Иценко-Кушинга характеризуется избыточным образованием кортикостероидов, главным образом кортизола. Такое состояние (гиперкортицизм) может возникать при опухоли надпочечника, когда увеличивается масса ткани, продуцирующей кортикостероиды; при

опухоли гипофиза и связанной с этим повышенной продукцией кортикотропина; при нарушениях образования либеринов в гипоталамусе. Гиперкортицизм может быть также следствием развития опухолей, выделяющих кортикотропинподобные вещества в тимусе, бронхах, поджелудочной железе и др.

Один из симптомов болезни Иценко-Кушинга – снижение толерантности к глюкозе, т. е. превышающая норму гиперглюкоземия после еды или сахарной нагрузки. В тяжёлых случаях гиперглюкоземия имеет место и в постабсорбтивном состоянии. Концентрация глюкозы в крови может превышать почечный барьер, и тогда возникает глюкозурия. Такое состояние называют стероидным диабетом. Снижение толерантности к глюкозе и гиперглюкоземия связаны с повышенным катаболизмом белков и глюконеогенезом из аминокислот.

Характерным проявлением гиперкортицизма является также остеопороз – изменение состава, главным образом минерального, костной ткани, в результате чего прочность кости резко снижается. Кортизол ингибирует активность и синтез некоторых ферментов, участвующих в образовании коллагена и гликозамингликанов. Именно по этой причине происходит атрофия кожи в местах продолжительного введения кортизола. При гиперкортицизме синтез коллагена нарушается и в костях, а вследствие этого нарушается включение в костную ткань солей кальция и фосфатов: при болезни Иценко-Кушинга имеет место отрицательный баланс этих солей.

Гипертония, почти всегда сопровождающая болезнь Иценко-Кушинга, отчасти связана с повышенной продукцией другого гормона коры надпочечников – альдостерона (гиперальдостеронизм). Однако следует отметить, что все кортикостероиды в той или иной мере обладают смешанным действием. В частности, кортизол не только стимулирует глюконеогенез, но и вызывает задержку NaCl. В этом отношении он в сотни раз менее активен, чем альдостерон, однако, учитывая его более высокую концентрацию в крови (на два порядка), можно думать, что кортизол при гиперкортицизме вносит заметный вклад в развитие гипертонии.

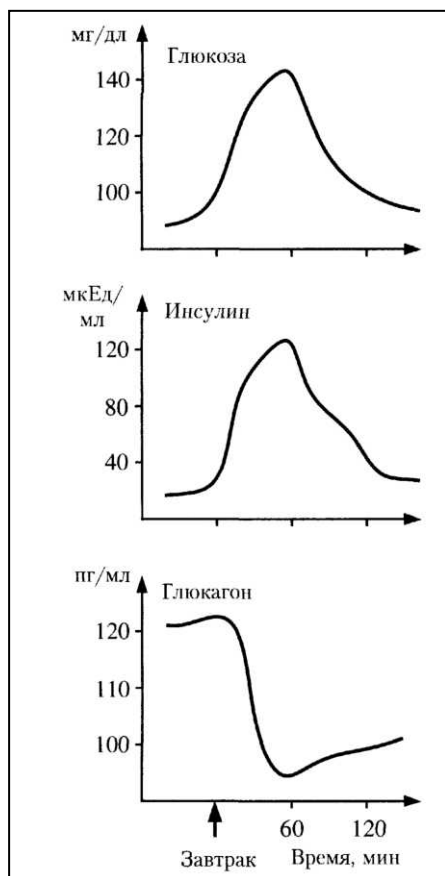
При лечении гиперкортицизма применяют вещества, ингибирующие синтез кортизола. Одним из таких веществ является хлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) – производное дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ). Токсичность ДДТ для животных обусловлена тем, что он нарушает обмен стероидов.

## **ИНСУЛИН И ГЛЮКАГОН**

История открытия и изучения инсулина тесно переплетается с поисками причин, механизмов развития и способов лечения сахарного диабета – одного из самых распространённых и тяжёлых заболеваний человека. В конце XIX в. было установлено, что у животных после удаления поджелудочной железы появляются гипергликемия, глюкозурия и другие симптомы диабета. В 1900 г. Л.В. Соболев обнаружил, что после перевязки протоков поджелудочной железы железистая ткань атрофируется, а панкреатические островки сохраняются. Диабет при этом не возникает. Эти результаты, наряду с известным фактом изменения островков у больных диабетом, позволили Соболеву сделать заключение, что панкреатические островки необходимы для регуляции углеводного обмена. Канадские исследователи Бантинг и Бест в 1922 г. впервые успешно применили очищенные препараты инсулина для лечения диабета. В 50-е годы была установлена структура инсулина.

### **Синтез и секреция инсулина**

Инсулин образуется в  $\beta$ -клетках панкреатических островков. Ген инсулина в геноме человека представлен единственной копией. Ген кодирует препроинсулин, состоящий из 110 аминокислотных остатков. Сразу после синтеза препроинсулина из него отщепляется 24 аминокислотных остатка и образуется проинсулин. Превращение проинсулина в инсулин, путем отщепления от него С-пептида (31 аминокислотных остатка), происходит в пластинчатом комплексе и секреторных гранулах. Таким образом, в секреторных гранулах содержатся (и секретируются из них) инсулин и С-пептид в эквимолярных количествах. Глюкоза стимулирует секрецию инсулина. **На рис. 15.6** показаны изменения концентрации инсулина в крови человека после приёма пищи.



**Рис. 15.6.** Изменение концентраций в крови глюкозы, инсулина и глюкагона после приёма пищи. 1 Ед инсулина содержит 0,4081 мг белка инсулина

Одновременно со стимуляцией  $\beta$ -клеток к секреции инсулина происходит ингибирование секреции глюкагона из  $\alpha$ -клеток панкреатических островков. Глюкагон в крови в постабсорбтивном состоянии содержится в очень небольшой концентрации – около 150 пг/мл; в постабсорбтивном периоде концентрация ещё ниже – примерно 70 пг/мл.

Время полураспада инсулина в крови 3-10 мин, С-пептида – около 30 мин. Кровь при однократном прохождении через печень теряет до 60% инсулина. В почках задерживается до 40% инсулина, содержащегося в протекающей через почки крови, причём в клубочках инсулин фильтруется, а затем, наряду с другими белками первичной мочи (альбумин, гемоглобин и др.), реабсорбируется и разрушается в клетках проксимальных канальцев.

Регуляция секреции инсулина зависит от глюкозосенсорной системы  $\beta$ -клеток, обеспечивающей пропорциональность между концентрацией глюкозы в крови и секрецией инсулина. Потребление глюкозы  $\beta$ -клетками происходит при участии ГЛЮТ-2 (основной переносчик глюкозы в  $\beta$ -клетках человека). Эта стадия не является лимитирующей: концентрация глюкозы в клетке быстро уравнивается с концентрацией в крови. В  $\beta$ -клетках глюкоза превращается в глюкозо-6-фосфат глюкокиназой (как и в глюкозосинтезирующих органах – печени, почках), имеющей высокую  $K_m$  (12 мМ) для глюкозы. Вследствие этого скорость фосфорилирования глюкозы практически линейно зависит от её концентрации в крови. Кроме того, глюкокиназа в  $\beta$ -клетках – лимитирующее звено гликолиза. Поэтому глюкокиназа, вероятно, основной (но не единственный) элемент глюкозосенсорной системы  $\beta$ -клеток. Мутации глюкокиназы приводят к развитию одной из форм сахарного диабета – диабет 1 типа у взрослых (см. ниже).

Специфический ингибитор глюкокиназы манногептулоза подавляет стимуляцию глюкозой синтеза и секреции инсулина. Это указывает на то, что непосредственные сигналы, регулирующие синтез и секрецию инсулина, образуются в результате метаболизма глюкозы. Природа этих молекул неизвестна. Ряд данных указывает на участие в регуляции секреции инсулина не только гликолиза, но и митохондриальных процессов. В частности, существенное значение могут иметь анаплеротические реакции: пируват – оксалоацетат, глутамат –  $\alpha$ -кетоглутарат и др. Эти реакции увеличивают количество компонентов цитратного цикла, следовательно, и его мощность. Стимулированная глюкозой секреция инсулина усиливается некоторыми аминокислотами (особенно аргинином и лизином), кетоновыми телами и жирными кислотами. Таким образом, в стимуляции секреции участвует не только глюкоза, но все основные энергоносители. Иначе говоря, секреция инсулина пропорциональна калорийности потребляемой пищи.

Популяция  $\beta$ -клеток в островках неоднородна. В частности, есть клетки с различной чувствительностью к глюкозе. Это ещё один элемент глюкозосенсорного механизма: при высокой концентрации глюкозы увеличивается число клеток, секретирующих инсулин.

### **Синтез и секреция глюкагона**

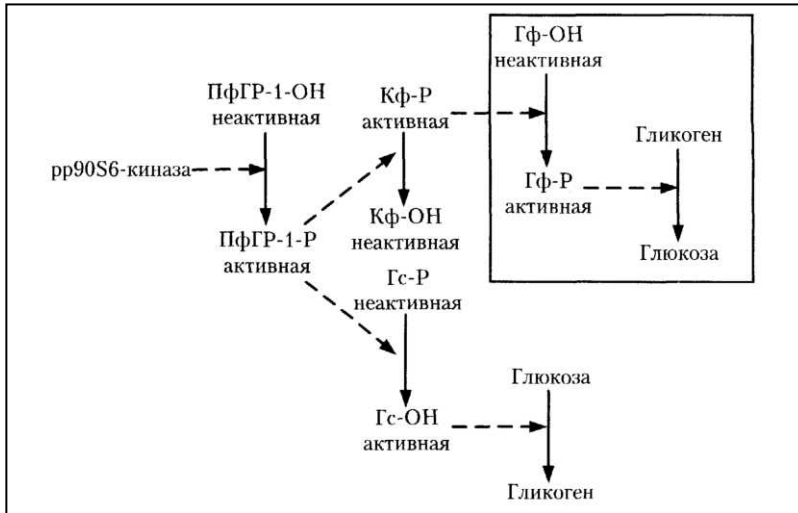
Глюкагон – небольшой белок, содержит 29 аминокислотных остатков. Проглюкагон (160 аминокислотных остатков) синтезируется  $\alpha$ -клетками панкреатических островков в поджелудочной железе, а также специализированными нейроэндокринными клетками кишечника (L-клетки) и некоторыми клетками ЦНС. В результате процессинга проглюкагона образуется ряд пептидов, неодинаковых в поджелудочной железе и в клетках кишечника. Основным источником глюкагона крови являются  $\alpha$ -клетки панкреатических островков. Глюкоза и инсулин подавляют секрецию глюкагона, а аминокислоты, особенно аланин, стимулируют. Глюкагон из крови активно поглощается печенью и почками; время полужизни глюкагона в крови составляет только 3-5 мин.

### **Общие мишени инсулина и глюкагона**

Главным органом-мишенью для глюкагона служит печень, где он стимулирует распад гликогена и глюконеогенез: рецептор глюкагона вместе с соответствующими G-белками активирует аденилатциклазу, а цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы.



Первичным сигналом для смены абсорбтивного и постабсорбтивного режимов являются



**Рис. 15.7.** Регуляция синтеза гликогена инсулином:

pp90S6-киназа – одна из протеинкиназ, активируемых рецептором инсулина; ПфГр-1 – протеинфосфатаза гранул гликогена; КФ – киназа гликогенфосфорилазы; ГФ – гликогенфосфорилаза; ГС – гликогенсинтетаза. В рамке – процессы, которые при стимуляции клетки инсулином прекращаются вследствие дефосфорилирования киназы

изменение концентрации глюкозы в крови и вызванные этим реципрокные изменения концентраций инсулина и глюкагона. Регуляцию метаболизма инсулином и глюкагоном невозможно рассматривать по отдельности. В крови постоянно присутствуют оба гормона, однако изменяются их относительные концентрации. Действие каждого из них часто направлено на одни и те же конкретные мишени. Например, глюкагон через цАМФ-зависимые протеинкиназы одновременно ингибирует гликогенсинтетазу и активирует гликогенфосфорилазу в печени (см. рис. 9.26), а инсулин через свой рецептор одновременно активирует гликогенсинтетазу и ингибирует гликогенфосфорилазу (рис. 15.7).

Глюкагон в жировых клетках через аденилатциклазную систему активирует цАМФ-зависимую липазу и тем самым включает процесс мобилизации жиров (см.рис. 10.8), а инсулин, наоборот, - выключает (рис. 15.8). В результате каскада реакций, инициируемых рецептором инсулина, фосфорилируется (и активируется) протеинкиназа В, которая фосфорилирует (и тоже активирует) фосфодиэстеразу цАМФ. Концентрация цАМФ снижается, а в таких условиях липаза находится в нефосфорилированном неактивном состоянии.

Рис. 15.8. николаев, 408 стр.

И ещё пример: инсулин не уменьшает базальную скорость глюконеогенеза, а только стимулированную глюкагоном. На рис. 15.9 показаны некоторые другие мишени метаболических путей глюкозы в печени, общие для инсулина и глюкагона. Кроме того, инсулин снижает секрецию и самого **глюкагона**.

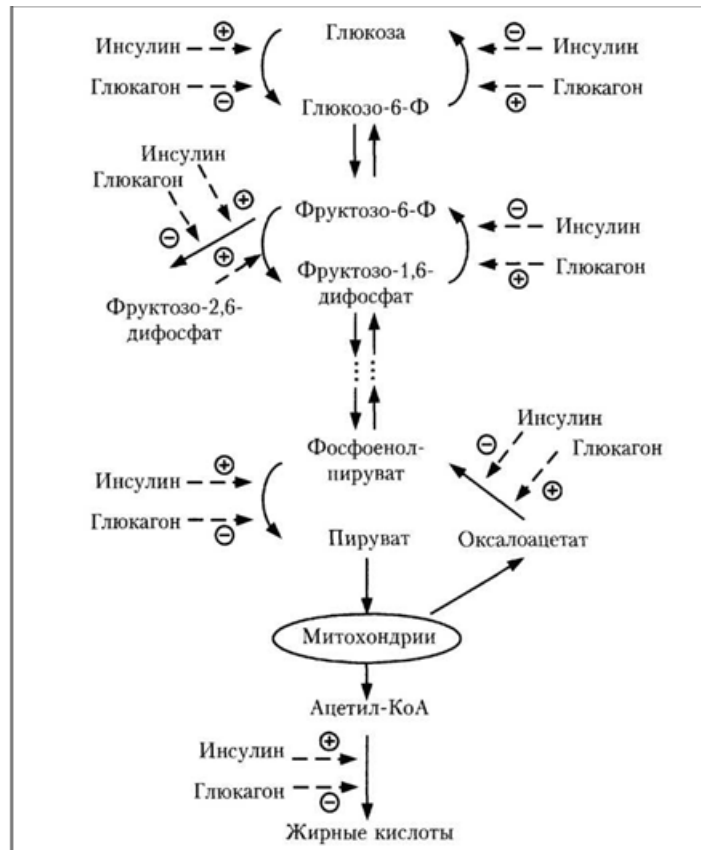


Рис. 15.9. Действие инсулина и глюкагона на метаболизм глюкозы и жиров в печени:

(+) – активация, (-) – ингибирование

Глюкоза проникает в гепатоциты (как и в  $\beta$ -клетки) путём облегчённой диффузии при участии ГЛЮТ-2, независимого от инсулина и имеющего высокую  $K_m$ . В гепатоцитах глюкоза быстро превращается в глюкозо-6-фосфат глюкокиназой, которая тоже имеет высокую  $K_m$  (12 мМ) и не ингибируется продуктом реакции (в отличие от других гексокиназ). Далее глюкозо-6-фосфат может использоваться по двум направлениям – синтез гликогена и синтез жиров. При синтезе гликогена глюкозо-6-фосфат превращается в глюкозо-1-фосфат, который

непосредственно включается в гликоген. Синтез жиров гораздо сложнее: он включает гликолиз (для образования глицерина и пирувата), окислительное декарбоксилирование пирувата, пентозофосфатный путь, синтез жирных кислот и синтез жиров. В печени необратимые реакции этих путей стимулируются инсулином и подавляются глюкагоном. Необратимые реакции глюконеогенеза, наоборот, подавляются инсулином и стимулируются глюкагоном.

При пищеварении существенная часть ацетил-КоА превращается в малонил-КоА и далее в жирные кислоты и жиры. Малонил-КоА, концентрация которого в этих условиях значительна, ингибирует транспорт жирных кислот в митохондрии и, следовательно, их окисления и образования кетоновых тел не происходит (см. рис. 10.22). Мобилизация депонированных жиров в этих условиях заторможена высокой концентрацией инсулина. Все органы в качестве источника энергии используют главным образом глюкозу, а также жиры липопротеинов.

В постабсорбтивном состоянии при высокой концентрации глюкагона ингибирован синтез малонил-КоА. Концентрация малонил-КоА снижается, становится возможным транспорт жирных кислот в митохондрии и их  $\beta$ -окисление. В результате уменьшения концентрации инсулина и увеличения концентрации глюкагона усиливаются мобилизация депонированных жиров и снабжение печени жирными кислотами. Ацетил-КоА в печени в этих условиях превращается в кетоновые тела. Основными источниками энергии для инсулинзависимых органов в этих условиях служат жирные кислоты и кетоновые тела. Клетки мозга и другие независимые от инсулина клетки обеспечиваются глюкозой за счёт её синтеза из аминокислот и глицерина.

Следует отметить, что состояние обмена основных энергоносителей зависит и от многих других гормонов. В частности, соматотропин (гормон роста) стимулирует поступление глюкозы в мышечные и жировые клетки, но в отличие от инсулина не подавляет, а активизирует глюконеогенез в печени. Кроме того, соматотропин стимулирует секрецию инсулина и глюкагона, в то время как другой гормон – соматостатин, ингибирует её. Андрогены и тироксин увеличивают скорость синтеза белков и скорость окисления глюкозы. По-видимому, основная

функция перечисленных гормонов – регуляция анаболических процессов, связанных с ростом и морфогенезом, а их влияние на энергетический обмен углеводов, жиров и аминокислот является вторичным.

## **ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ ГОЛОДАНИИ**

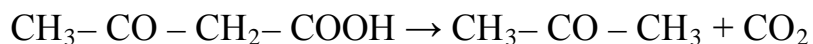
Голодание может быть неполным (недоедание) и полным. Главные патологические проявления неполного голодания связаны с белковой недостаточностью.

Полное голодание, кроме ситуаций, возникающих при катастрофах и стихийных бедствиях, нередко связано с болезнями пищеварительного тракта и невозможностью потребления пищи, а также с психическими заболеваниями, когда больные отказываются от еды. Кроме того, полным голоданием лечат некоторые болезни.

В изменениях обмена веществ при полном голодании можно выделить три фазы.

Первая фаза следует за постабсорбтивным периодом и продолжается примерно сутки. За это время исчерпываются запасы гликогена; концентрация инсулина в крови снижается в 10-15 раз по сравнению с периодом пищеварения, а концентрации глюкагона и кортизола увеличиваются. В результате изменения гормонального статуса и действия внутриклеточных механизмов регуляции нарастает скорость мобилизации жиров и скорость глюконеогенеза из аминокислот и глицерина. Тем не менее концентрация глюкозы в крови уменьшается до нижних пределов нормы (близка к 60 мг/дл) и на этом уровне поддерживается и в последующие периоды голодания (за счёт глюконеогенеза).

Вторая фаза длится около одной недели. Мобилизация жиров продолжается, концентрация жирных кислот в крови увеличивается примерно вдвое, по сравнению с постабсорбтивным состоянием (рис. 15.10). Увеличивается образование кетоновых тел в печени и их концентрация в крови. В результате становится заметной скорость реакции неферментативного декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты с образованием ацетона:



Ацетон не используется в организме и выводится главным образом с выдыхаемым воздухом и через кожу: уже на 3-4 день ощущается запах ацетона изо рта и от кожи голодающего человека. В этой фазе энергетические потребности мышц и большинства других органов удовлетворяются за счёт жирных кислот и кетоновых тел.

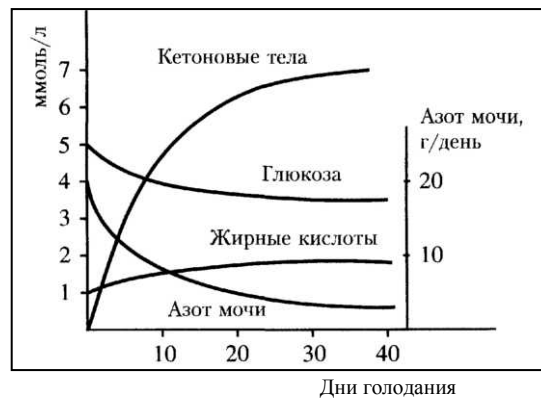


Рис. 15.10. Изменения концентрации энергетических веществ в крови при голодании

Поскольку концентрация инсулина в крови при голодании очень низка, глюкоза в мышечные клетки не проникает. Потребителями глюкозы в этих условиях становятся только инсулиннезависимые клетки, и прежде всего клетки мозга. Однако и в мозге в этом периоде часть энергетических потребностей обеспечивается кетоновыми телами. Глюконеогенез продолжается за счёт распада тканевых белков. Интенсивность обмена веществ в целом снижена: через неделю голодания потребление кислорода уменьшается примерно на 40%.

Третья фаза продолжается несколько недель. Скорость распада белков стабилизируется на уровне примерно 20 г в сутки; при распаде такого количества белков образуется и выводится около 5 г мочевины в сутки (при обычном питании – 20-25 г). Азотистый баланс во все фазы голодания отрицательный, поскольку поступление азота равно нулю. Соответственно снижению скорости распада белков уменьшается и скорость глюконеогенеза. В этой фазе и для мозга основным источником энергии становятся кетоновые тела. Если в этой фазе ввести аланин или

другие гликогенные аминокислоты, немедленно повышается концентрация глюкозы в крови и снижается концентрация кетоновых тел.

При продолжении голодания нарастает атрофия тканей: через несколько недель (обычно от 4 до 8) масса сердечной мышцы и мозга уменьшается на 3-4%, скелетных мышц – на  $\frac{1}{3}$ , печени – вдвое. В теле человека массой 70 кг имеется около 15 кг белков; после израсходования от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  всех белков наступает гибель.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет является следствием нарушения инсулиновой регуляции функций ряда клеток организма. Нарушение регуляции может быть связано со снижением образования инсулина (диабет 1 типа, инсулинзависимый диабет, ИЗСД) или с повреждением механизмов трансдукции инсулинового сигнала, причём концентрация инсулина в крови может быть нормальной или даже повышенной (диабет 2 типа, инсулинонезависимый диабет, ИНСД). Характерным признаком сахарного диабета как 1, так и 2 типа является гипергликоземия, как после приёма пищи, так и натощак, а также глюкозурия. Тяжёлыми клиническими проявлениями являются острые осложнения диабета – коматозные состояния, связанные с ацидозом и нарушением водно-солевого обмена. Поздние осложнения диабета – микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия и др.) и макроангиопатии часто приводят к ранней инвалидизации больных. Сахарный диабет – распространённая болезнь, занимает третье место среди причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний и рака. В мире около 100 млн человек страдает сахарным диабетом, и это число увеличивается: каждые 10-15 лет число больных диабетом во всех странах мира удваивается. Наибольшему риску заболевания подвержено население развивающихся стран и группы малообеспеченных лиц в индустриально развитых странах.

Диабет 2 типа начинается в зрелом возрасте, обычно после 40 лет, развивается постепенно, симптомы выражены умеренно, острые осложнения бывают редко. Диабет 1 типа начинается обычно в юношеском возрасте, иногда в детстве, иногда у взрослых. Он является следствием

аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток в островках поджелудочной железы. В результате дефицита инсулина нарушается складирование энергоносителей и проявляется клиническая картина ИЗСД. Диабет 1 типа протекает гораздо более тяжело, чем диабет 2 типа. При недостаточном врачебном контроле нередко острые осложнения. Распространённость диабета 1 типа почти в 10 раз меньше, чем диабета 2 типа.

Сахарный диабет в силу его высокой распространённости, ранней инвалидизации и уменьшения продолжительности жизни больных является одной из важнейших медико-социальных проблем.

Изучение механизмов инсулиновой регуляции, этиологии и патогенеза сахарного диабета, поиски новых методов лечения проводятся в мире очень широко и интенсивно, а в последнее время главной задачей исследований становится переход от диагностики диабета к его предсказанию и от лечения к предупреждению.

### **Основные проявления сахарного диабета**

**Снижение синтеза и депонирования гликогена и жиров.** 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 норме инсулин не только стимулирует процессы, характерные для абсорбтивного периода, но и отменяет действия глюкагона. В отсутствие инсулина действия глюкагона не отменяются. В результате ослаблена стимуляция процессов складирования и усилена стимуляция мобилизации запасов, усилена настолько, что печень, мышцы, жировая ткань даже после приёма пищи функционируют в режиме постабсорбтивного состояния. При этом продукты переваривания, а также их метаболиты, вместо того, чтобы складироваться в форме гликогена и жиров, циркулируют в крови. Вероятно, в какой-то мере происходят и затратные циклические процессы типа одновременно протекающих гликолиза и глюконеогенеза, или синтеза и распада жиров и т. п.

**Гипергликоземия.** Для всех форм сахарного диабета характерна сниженная толерантность к глюкозе, т. е. гипергликоземия после приёма пищи или даже и натощак. Характерна также глюкозурия: в норме концентрация глюкозы в моче 10-20 мг/дл; при диабете она увеличивается в десятки раз. В норме за сутки с мочой выводится меньше 0,5 г глюкозы; при диабете может выводиться больше 100 г. Именно глюкозурия послужила основанием для названия болезни – *diabetsmellitus* (от лат. *diabetes* – прохожу через, *melle* – мёд). Название возникло в те времена, когда врачи, анализируя мочу, пробовали её на вкус.

Основными причинами гипергликоземии являются:

1. Глюкоза не используется (или используется в ограниченных количествах) для работы мышц и для запаса в форме гликогена в мышцах и в форме жиров – в жировой ткани, так как:
  - а) потребление глюкозы мышцами и жировой тканью ограничено, поскольку в отсутствие инсулина ГЛЮТ-4 не экспонирован на поверхности миоцитов и адипоцитов;
  - б) при низкой концентрации инсулина и высокой – глюкагона гликогенсинтетаза находится в фосфорилированной неактивной форме;
  - в) в печени в этих условиях глюкоза не используется и для синтеза жиров: ферменты гликолиза и пируватдегидрогеназа находятся в неактивной форме и, следовательно, заторможено превращение глюкозы в ацетил-КоА, необходимый для синтеза жирных кислот.
2. Путь глюконеогенеза при низкой концентрации инсулина и высокой – глюкагона активирован и возможен синтез глюкозы из аминокислот и глицерина.

**Гиперлиппротеинемия.** Инсулин стимулирует синтез и секрецию липопротеинлипазы в адипоцитах. Липопротеинлипаза прикрепляется в капиллярах жировой ткани и гидролизует жиры хиломикрон и ЛОНП; жирные кислоты транспортируются в адипоциты (см. рис. 10.20). Понятно, что в отсутствие инсулина этот механизм не работает; к тому же и глюкоза, необходимая для синтеза триацилглицеринов как предшественник глицерофосфата, в адипоциты не проникает. Поэтому при сахарном диабете повышена концентрация в крови липопротеинов (главным образом ЛОНП).



**Кетонемия.** При сахарном диабете имеется относительный избыток глюкагона, который активирует цАМФ-зависимую липазу адипоцитов. Поэтому повышена концентрация свободных жирных кислот в крови. Жирные кислоты поглощаются печенью, часть их превращается в гепатоцитах в триацилглицерины, которые в составе ЛОНП секретируются в кровь. Другая часть жирных кислот вступает в путь  $\beta$ -окисления в митохондриях печени, и образующийся ацетил-КоА используется для синтеза кетоновых тел. Кетонемия – характерный и опасный симптом сахарного диабета.

**Азотемия и азотурия.** При недостаточности инсулина снижается синтез белков и, соответственно, увеличивается катаболизм аминокислот. В связи с этим у больных повышена концентрация мочевины в крови и увеличено её выведение с мочой.

**Полиурия и полидипсия.** Концентрационная способность почек ограничена, поэтому для выведения больших количеств глюкозы, кетоновых тел и мочевины при диабете требуется выделение больших количеств воды. Больные выделяют мочи в 2-3 раза больше, чем в норме (полиурия). Соответственно, и потребление воды у них увеличивается (полидипсия). При тяжёлых формах диабета может наступить обезвоживание организма: в результате выделения больших количеств мочи уменьшается объем крови; в неё поступает вода из межклеточной жидкости; межклеточная жидкость становится гиперосмолярной и «высасывает» воду из клеток, развиваются внешние признаки дегидратации – сухие слизистые оболочки, дряблая и морщинистая кожа, запавшие глаза. Кровяное давление при этом падает, и поэтому ухудшается снабжение тканей кислородом.

**Коматозные состояния (острые осложнения) при диабете.** Коматозные состояния при сахарном диабете могут быть разного патогенеза. Различают три основные формы: кетоацидотическая кома (абсолютная инсулиновая недостаточность), гиперосмолярная кома (умеренная недостаточность инсулина), лактатацидотическая кома (выраженная гипоксия, сепсис, сердечно-сосудистый шок).

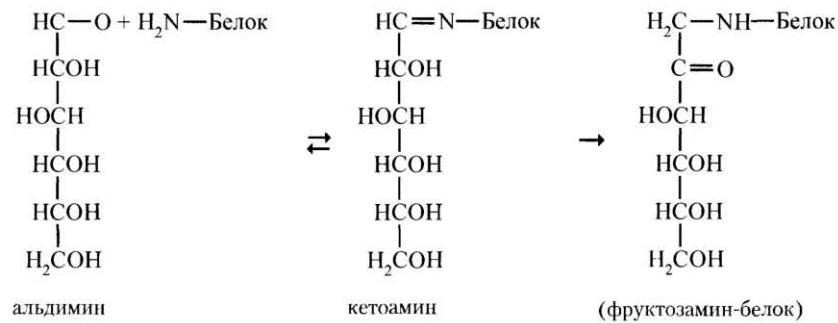
Первичной причиной кетоацидоза является инсулиновая недостаточность: в период комы инсулин в крови не определяется. Гипергликемия отмечается всегда, 20-30 ммоль/л, а иногда и более. Ацидоз при диабетической коме является следствием накопления кетоновых тел, а также лактата и пирувата.

При диабете кетонемия часто бывает 100 мг/дл, а может достигать и 400 мг/дл (в норме меньше 2 мг/дл, при голодании – до 30 мг/дл). В тканях происходит декарбоксилирование ацетоуксусной кислоты: от больных исходит запах ацетона, который ощущается даже на расстоянии. Кетоновые тела, являясь кислотами, снижают буферную ёмкость крови, а при высоких концентрациях снижают и рН крови – возникает ацидоз. В норме рН крови равна  $7,4 \pm 0,04$ . При содержании кетоновых тел 100 мг/дл и больше значение рН крови может быть близко к 7,0. Ацидоз такой степени резко нарушает функции мозга, вплоть до потери сознания.

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 объёма крови ведут к сердечно-сосудистой недостаточности. Могут быть повышение свёртываемости крови, инфаркт миокарда, инфаркты паренхиматозных органов, инсульт, периферические тромбозы.

**Биохимия поздних осложнений сахарного диабета.** Поздние осложнения сахарного диабета связаны прежде всего с повреждением кровеносных сосудов (диабетические ангиопатии). Наиболее частые осложнения – диабетическая нефропатия и диабетическая ретинопатия. Осложнения развиваются медленно, в течение многих лет. Их основной причиной является гипергликоземия. Об этом свидетельствует то, что вероятность появления осложнений и скорость их развития тем выше, чем больше средняя (например, среднегодовая) гипергликоземия у больного.

**Гликирование белков.** Один из основных механизмов повреждения тканей при диабете – гликирование (гликозилирование) белков, неферментативная реакция глюкозы со свободными аминогруппами белковой молекулы (Лиз, Арг, N-концевая аминокислота):



Вначале образуется нестабильная альдиминовая группировка (альдимин), которая может превращаться в ряд других, более стабильных соединений, в частности кетоамин: это так называемые «ранние продукты гликозилирования». Понятно, что при этом функции белка могут быть нарушены в результате изменения заряда белковой молекулы, её 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 – HbA1св течение 2-3 недель увеличивается в 2-3 раза. Степень гликозилирования разных белков неодинакова; в основном она зависит от скорости обновления данного белка. В медленно обменивающихся белках накапливается больше модифицированных аминогрупп. 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, флюоресцирующие, 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 у здоровых людей, а при сахарном диабете накопление сильно ускоряется.

ППГ-белки могут гидролизоваться макрофагами (с участием ППГ-рецепторов) или межклеточными протеолитическими системами с образованием ППГ-пептидов, часто длиной около 30 аминокислотных остатков. ППГ-белки, и особенно образующиеся в результате их гидролиза ППГ-пептиды, попадают и в кровоток. Концентрация ППГ-пептидов в крови резко повышается при почечной недостаточности разного происхождения, в том числе при диабетической нефропатии. Это связано с тем, что элиминация ППГ-пептидов происходит с участием почек: ППГ-пептиды фильтруются в клубочках, реабсорбируются клетками проксимальных канальцев и катаболизируются в лизосомах этих клеток.

В экспериментах на крысах показано, что введение ППГ-белков в кровь приводит к ковалентному связыванию этих белков с белками межклеточного матрикса во многих тканях и к появлению структурных и функциональных нарушений, сходных с теми, которые бывают при сахарном диабете.

ППГ проявляют многообразную биологическую активность: повышают проницаемость эндотелиальных клеток, соединяются с рецепторами макрофагов, эндотелиальных и мезангиальных клеток, активируют макрофаги к секреции цитокинов (рецепторным путём), подавляют образование NOи, соответственно, ингибируют расширение сосудов. ППГ усиливают окисление ЛНП: в норме гликолизировано 1,3-2% лизиновых остатков ЛНП, а у больных диабетом в 2-3 раза больше. Модифицированные ЛНП могут повреждать стенку артерий и инициировать развитие атеросклеротической бляшки.

**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. Возможен и другой механизм повреждения артериальной стенки при сахарном диабете – гликирование белков, в частности коллагена и эластина, в среднем и наружном слоях. Механические свойства упорядоченных сетевых структур, построенных из коллагена и эластина, имеют решающее значение для функционирования артерий и точно подогнаны к гемодинамическим условиям в кровотоке каждого участка артериального русла. Коллаген и эластин – очень медленно обменивающиеся белки, и поэтому велика вероятность накопления в них повреждений, связанных с гликозилированием. После инкубации в течение нескольких дней отрезков артерий в растворе глюкозы в них обнаруживаются ППГ-белки, в том числе коллаген и эластин, снижается прочность и растяжимость артериальной стенки.

Недавно обнаружен ППГ, обозначенный как NFC-1 (его строение пока неизвестно). NFC-1 с высокой активностью образует поперечные сшивки между молекулами коллагена. В аорте больных сахарным диабетом количество поперечных сшивок, образованных NFC-1, увеличивается с возрастом и достигает величин до одной сшивки на одну молекулу коллагена, т. е. практически все молекулы коллагена соединены друг с другом ковалентными связями. Это, конечно, может существенно изменить физические свойства сосуда.

**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 ИЗСД микроальбуминурия редко бывает в период 5-10 лет после постановки диагноза диабета, а появившись – непрерывно увеличивается, на 15-40% в год. Микроальбуминурия – следствие нарушения структуры и проницаемости капилляров почечных клубочков: она является предвестником диабетической нефропатии, которая развивается через 6-12 лет после начала микроальбуминурии.

## **Лечение сахарного диабета**

Основные традиционные методы лечения ИЗСД — это диетотерапия, инсулинотерапия, а также специфические методы лечения осложнений.

К диете при лечении диабета предъявляются строгие требования: 4-5-кратный приём пищи в течение суток, исключить легкоусвояемые («быстрые») углеводы, полностью исключить употребление 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 остаётся основным методом лечения. Она имеет целью поддержание нормогликемии, или, по-другому, компенсацию нарушений складирования энергоносителей, в основном гликогена и жиров.

Инсулин вводят с интервалами, которые определяются числом приёмов пищи и её составом, а также чувствительностью пациента к биологическому действию инсулина. Обычно требуются одна или две инъекции в день; три или больше инъекций в день лучше защищают от развития поздних осложнений. Однако медицинский контроль гликемии никогда не достигает той точности, которая обеспечивается нормальными панкреатическими островками: риск декомпенсации и кетоацидоза остаётся, и поздние осложнения тоже развиваются. Лечение продолжается всю жизнь. Известны случаи, когда больные при таком лечении доживали до 100 лет. Но все же в среднем продолжительность жизни больных диабетом примерно на  $\frac{1}{3}$  меньше средней продолжительности жизни в популяции: это обусловлено главным образом осложнениями диабета.

### **Перспективные методы лечения**

Как уже отмечено, инсулинотерапией не удаётся достигнуть той степени точности регуляции гликемии, которая обеспечивается нормальными панкреатическими островками. Слишком часто случаются эпизоды гипергликемии, а отсюда – гликирование белков и поздние осложнения сахарного диабета. Гипергликемия в течение нескольких дней уже вызывает изменения в капиллярах. Первоначальные изменения могут быть обратимыми, но

повторяющиеся эпизоды гипергликемии приводят к необратимым повреждениям. Поэтому остаются актуальными поиски новых методов лечения диабета.

### **Трансплантация генетически реконструированных клеток**

Продолжаются попытки лечения ИЗСД трансплантацией донорской поджелудочной железы, панкреатических островков,  $\beta$ -клеток. Но трансплантация часто не удаётся (отторжение трансплантата), а если удаётся, то затем требуется постоянное применение иммунодепрессантов. Перспективным направлением поиска новых средств лечения диабета является создание методами генной инженерии клеток, не вызывающих иммунного ответа. Исходным материалом для таких конструкций могут быть собственные клетки пациента.

Клетка, пригодная для трансплантации, должна обладать рядом специфических свойств:

- 1) содержать глюкозоизмерительный аппарат, т.е. ГЛЮТ-2 и глюкокиназу;
- 2) содержать эффективный механизм экспрессии проинсулина и образования инсулина;
- 3) иметь механизм регуляции секреции инсулина в ответ на изменения концентрации

глюкозы.

Неизвестны клетки с таким набором свойств, кроме  $\beta$ -клеток. Однако существующий арсенал методов генной инженерии допускает возможность создания подобных клеток. В частности, ведутся работы по модификации гепатоцитов в инсулин-продуцирующие клетки.

### **Стимуляция регенерации панкреатических островков как возможный метод лечения диабета**

В поджелудочной железе человека содержится  $10^4$ - $10^6$  панкреатических островков, или примерно 1,5% объёма железы. Около 75% клеток островков приходится на  $\beta$ -клетки, синтезирующие инсулин. Примерно 20% составляют  $\alpha$ -клетки, синтезирующие глюкагон.

Островки при эмбриогенезе развиваются из эндодермальных клеток, находящихся в эпителиальном слое протоков поджелудочной железы. В раннем периоде жизни количество  $\beta$ -клеток определяется балансом между репликацией существующих клеток и появлением (в

результате дифференцировки) новых клеток – с одной стороны, и апоптозом – с другой: потери, вызванные апоптозом, компенсируются новой популяцией клеток.

Гистологическими методами уже давно установлено, что у молодых пациентов с ИЗСД происходит регенерация островков, содержащих преимущественно  $\beta$ -клетки, наряду с продолжающимся их аутоиммунным разрушением. Общее количество  $\beta$ -клеток, следовательно, и клинические проявления диабета зависят от баланса между деструктивным аутоиммунным процессом – с одной стороны, и способностью поджелудочной железы увеличивать массу  $\beta$ -клеток – с другой.

У взрослых пролиферативная активность островков весьма ограничена, и все же их количество может увеличиваться, причём как путём пролиферации уже существующих  $\beta$ -клеток, так и путём дифференцировки из клеток протоков. Исследования молекулярных механизмов пролиферации и дифференцировки  $\beta$ -клеток и их регуляции могут послужить основой для разработки методов лечения ИЗСД.

### **От диагностики и лечения к предсказанию и предупреждению ИЗСД**

ИЗСД рассматривается как многофакторное заболевание, обусловленное и наследственной предрасположенностью, и влияниями среды обитания. В западных странах примерно один из 300 индивидов случайной выборки заболевает ИЗСД, а среди родственников первой степени родства больных ИЗСД заболевает один из 20 индивидов. В целом, по примерным оценкам, заболеваемость на 80% определяется генотипом и на 20% - факторами среды.

Несмотря на то, что в геноме человека имеется единственный ген инсулина, ИЗСД является полигенной болезнью; найдены десятки генных локусов и множество аллельных вариантов этих локусов, определяющих предрасположенность.

В частности, известна форма диабета 1 типа – диабет юных, начинающийся в зрелом возрасте, связанная с мутациями гена глюкокиназы  $\beta$ -клеток и синтезом менее активного фермента. Так, если  $V_{\max}$  нормальной глюкокиназы равна 93 ед/мг, то при мутациях Глу256Лиз и Сер131Про  $V_{\max}$  равняется 0,2 ед/мг и 46 ед/мг, соответственно.



Поскольку глюкокиназа служит основным элементом глюкозосенсорной системы, то при сниженной активности глюкокиназы нарушается нормальное соотношение между концентрацией глюкозы в крови и секрецией инсулина: секреция инсулина меньше, чем требуется при данной концентрации глюкозы. Это значит, что будет гиперглюкоземия.

В наибольшей мере восприимчивость к ИЗСД зависит от генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ).

Метод полимеразной цепной реакции позволяет быстро и точно определять наличие того или иного аллеля в геноме и проводить массовые исследования распределения аллелей среди индивидов популяции. Обнаружилось, что у больных ИЗСД встречаемость аллелей ГКГ класса II существенно отличается от встречаемости тех же аллелей у здоровых людей. Некоторые аллели часто встречаются у больных; очевидно, они определяют предрасположенность к болезни. И наоборот, есть аллели, которые почти не встречаются у больных ИЗСД; их рассматривают как снижающие предрасположенность, протективные аллели.

Эти исследования создают основу для разработки методов предсказания и предупреждения ИЗСД. В настоящее время больной ИЗСД попадает в поле зрения врача при появлении клинических признаков, т.е. после того, как в течение нескольких лет до этого в результате аутоиммунного процесса уже погибло около 80%  $\beta$ -клеток. Если проводить обследование всех новорождённых на генетическую предрасположенность к ИЗСД, то детей с неблагоприятным генотипом можно взять под наблюдение и принимать предупредительные меры при угрозе начала аутоиммунного процесса. Возможно также применять методы генетической консультации для предупреждения рождения детей, предрасположенных к заболеванию ИЗСД.

## Глава 12.

### РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

Основные функции кальция заключаются в следующем:

- соли кальция образуют минеральный компонент костей;
- ионы  $\text{Ca}^{2+}$  являются кофакторами многих ферментов и неферментных белков;
- ионы  $\text{Ca}^{2+}$  во взаимодействии с белками-модуляторами (кальмодулином и рядом

других Ca-связывающих белков) служат посредником в передаче сигналов, регулирующих многие биохимические процессы и физиологические функции.

Обмен кальция тесно связан с обменом фосфорной кислоты, образующей с кальцием плохо растворимые соли –  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ .

В организме взрослого человека содержится около 1,2 кг кальция, который образует два неравных фонда. Один из них – это кальций костей. В состав костей входит 99% всего кальция организма, 87% фосфора, около 60% магния и примерно 25% натрия. Кальций в костях находится в форме минерала гидроксиапатита, примерный состав которого  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Минеральные компоненты кости составляют половину её массы; другая половина образована органическим матриксом, который на 90% состоит из коллагена. Поскольку минеральная часть кости имеет большую плотность, на неё приходится только четверть объёма кости.

Другой фонд кальция в организме – это ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , растворенные в жидкостях или соединённые с белками жидкостей и тканей. Между этими фондами происходит постоянный обмен кальцием. Внутриклеточный кальций выполняет роль второго вестника сигналов и регулирует большое число активностей клетки – от активации ряда ферментов до таких сложных, как мышечная и нервная возбудимость или пролиферация клеток. Регуляция происходит путём изменения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , как и в случае регуляторных молекул органической природы. Но эти, последние, могут синтезироваться и распадаться, а концентрация

$\text{Ca}^{2+}$  может изменяться только путём перекачки из клетки в межклеточную жидкость или обратно, из цистерн эндоплазматического ретикулаума в цитозоль или обратно, и др.

Концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в межклеточной жидкости и крови равна 10 мг/дл, а во внутриклеточной жидкости – в тысячи раз меньше. Благодаря такой разнице небольшие изменения проницаемости клеточной мембраны могут привести к многократным изменениям концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке. Разность концентраций создаётся главным образом Са-АТФазой, которая имеется в плазматической мембране и в мембранах эндоплазматического ретикулаума. Кроме того, в регуляции участвует система ионных каналов:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -обменники,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -обменники, ионные каналы, пропускающие  $\text{Ca}^{2+}$  по градиенту концентрации. Некоторые из них реагируют на изменения мембранного потенциала. Многие процессы, зависящие от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , обсуждались в предшествующих главах.

Для регуляции внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  необходима его высокая и стабильная концентрация в крови и межклеточной жидкости, а в последней она регулируется эндокринными гормонами, основные из которых – паратгормон, кальцитонин и кальцитриол.

### **ПАРАТГОРМОН**

Паратгормон – это пептидный гормон (84 аминокислотных остатка), образующийся в паращитовидных железах, расположенных на задней поверхности щитовидной железы. Его синтез и секреция стимулируются при снижении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в крови и подавляются при повышении. Период полужизни паратгормона в крови человека составляет примерно 10 мин.

#### **Таблица 16.1. Регуляция обмена кальция Николаев**

Основными органами-мишенями паратгормона являются кости и почки. Мембраны клеток этих органов содержат специфические рецепторы, улавливающие паратгормон, которые связаны с аденилатциклазой. В костях активация аденилатциклазы стимулирует метаболическую активность остеокластов, в результате чего начинается резорбция кости и поступление  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатов в кровь. В почках паратгормон увеличивает реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  и уменьшает реабсорбцию фосфатов; в результате  $\text{Ca}^{2+}$  сберегается для организма, а фосфаты

выводятся. Восстановление нормальной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в крови приводит к прекращению синтеза и секреции гормона.

### ВИТАМИН $\text{D}_3$

В отличие от большинства витаминов, которые служат в качестве коферментов, витамин  $\text{D}_3$  является предшественником вещества, функционирующего как стероидный гормон; это вещество – кальцитриол. Превращение витамина в кальцитриол происходит с участием двух органов – печени и почек: в печени образуется кальцидиол, который в почках превращается в кальцитриол (рис. 16.1). Специфические гидроксилазы, которые катализируют эти реакции, активируются паратгормоном.

#### Рис. 16.1. Превращение витамина $\text{D}_3$ в кальцитриол

Органы-мишени кальцитриола – тонкий кишечник и кости. В тонком кишечнике гормон стимулирует всасывание кальция и фосфатов, в костях – мобилизацию кальция. Подобно другим стероидным гормонам, кальцитриол взаимодействует с хроматином, изменяя скорость синтеза определённых белков. В частности, в клетках кишечника при введении витамина  $\text{D}_3$  ускоряется синтез специального белка, связывающего кальций и участвующего в его всасывании. Таким образом, паратгормон и витамин  $\text{D}_3$  являются синергистами в отношении мобилизации кальция из костей и повышения его концентрации в крови.

При недостаточности витамина  $\text{D}$  у детей развивается рахит. Основной признак этой болезни – нарушение минерализации растущих костей; вследствие этого кости не имеют нормальной жёсткости, и у детей, страдающих рахитом, наблюдаются различные деформации скелета – выгнутые наружу голени, вывернутые внутрь колени, «чётки» на рёбрах, «птичья грудь» и др. Рахит обычно излечивается витамином  $\text{D}$ , однако есть формы, не поддающиеся такому лечению: они связаны с нарушением превращения витамина  $\text{D}_3$  в организме в кальцитриол.

Лечебное действие витамина D<sub>3</sub> при рахите вряд ли можно объяснить только тем, что он стимулирует всасывание кальция в кишечнике; возможно, он непосредственно участвует в минерализации костей, хотя это экспериментально пока не подтверждено; наоборот, мобилизация кальция из костей при введении витамина D<sub>3</sub> экспериментально доказана.

Легкие формы рахита – довольно распространённая болезнь раннего детского возраста. Это связано с тем, что обычная пища ребёнка в первые 1-2 года жизни содержит недостаточно витамина D. Вероятность заболевания увеличивается, если ребёнок мало подвергается облучению солнечным светом: при действии солнечного света витамин D синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерина, который образуется из холестерина.

Наиболее богатым источником витамина D является жир печени рыб. Суточная потребность взрослого человека в витамине D равна примерно 40 мкг. Продолжительное поступление избыточного количества (в несколько раз больше нормы) приводит к деминерализации костей (вследствие чего легко могут возникать переломы), к повышению концентрации кальция в крови и его отложению в мягких тканях, к образованию камней в мочевых путях.

## **КАЛЬЦИТОНИН**

Пептидный гормон кальцитонин (32 аминокислотных остатка) синтезируется в С-клетках паращитовидных и щитовидной желёз. Секреция кальцитонина увеличивается при возрастании содержания кальция в крови; таким образом, паратгормон и кальцитонин регулируются кальцием противоположным образом. Основной орган-мишень для кальцитонина – кости, в которых он подавляет мобилизацию кальция.

## **КОНЦЕНТРАЦИЯ КАЛЬЦИЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ**

В плазме крови здоровых людей концентрация кальция равна 9-11 мг/дл; половина этого количества представлена ионами Ca<sup>2+</sup> в растворенном состоянии, другая половина – в соединении с альбумином. Постоянство концентрации поддерживается благодаря совместному

действию трёх гормонов – паратгормона, кальцитриола и кальцитонина (рис. 16.2). Эти гормоны регулируют обмен кальция между двумя основными фондами – кальцием гидроксиапатита костей и кальцием других тканей; кроме того, они регулируют поступление кальция из кишечника и выведение его через почки. Механизм обратной связи (ингибирование синтеза и секреции паратгормона при повышении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ ) допускает лишь небольшие изменения концентрации кальция в крови и межклеточной жидкости. Гипокальциемия и гиперкальциемия, когда концентрация кальция в плазме крови соответственно меньше 9 мг/дл или больше 11 мг/дл, свидетельствует о патологии. Изменение концентрации кальция во внеклеточной жидкости сказывается и на его концентрации внутри клеток: изменяются трансмембранные градиенты концентраций  $\text{Ca}^{2+}$ , нарушается функционирование кальциевого насоса, зависимых от кальция ферментов и регуляторных систем.

При гипокальциемии наблюдаются судороги, гиперрефлексы, спазмы гортани (последние могут быть причиной смерти от асфиксии). Эти явления – следствие снижения порога возбуждения нервных и мышечных клеток: нерв может быть возбуждён даже лёгким стимулом в любом месте его протяжения. Тяжёлая гипокальциемия бывает редко. Наиболее частая её причина – гипопаратиреоз, вызванный повреждением паращитовидных желёз при операциях на щитовидной железе. Кроме того, гипокальциемия может быть следствием нарушения всасывания кальция в кишечнике, например, при гиповитаминозе D, при большом содержании в пище оксалата или других соединений, связывающих кальций.

При гиперкальциемии снижается нервно-мышечная возбудимость; если концентрация кальция в крови достигает 16 мг/дл, наступает глубокое расстройство нервных функций – психозы, ступор и даже кома. Характерными симптомами гиперкальциемии являются кальцификация мягких тканей и образование камней в мочевых путях. Чаще всего причиной гиперкальциемии бывает гиперпаратиреоз как результат образования опухоли из клеток паращитовидных желёз; гиперкальциемия бывает также при передозировке витамина D.

**Глава 13.**  
**ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**СТРОЕНИЕ И СИНТЕЗ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Щитовидная железа синтезирует и секретирует йодтиронины: тироксин или тетраiodтиронин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ). Йодтиронины представляют собой йодированные производные тирозина (рис. 17.1).

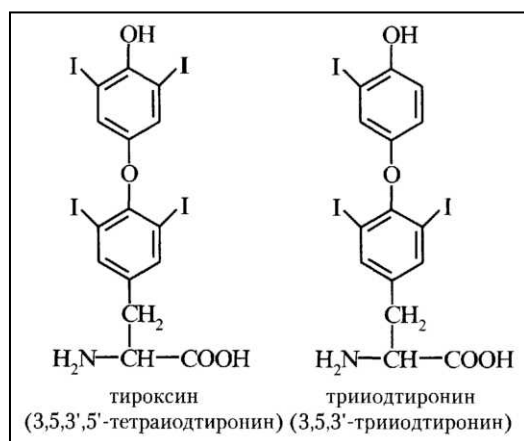


Рис. 17.1. Структура йодтиронинов

В синтезе йодтиронинов участвует белок тиреоглобулин, который в результате йодирования превращается в йодтиреоглобулин. Йодирование происходит по некоторым остаткам тирозина в молекуле тиреоглобулина при участии специальной ферментной системы. При этом тирозиновые остатки превращаются в моноiodтирозиновые и диiodтирозиновые. Затем происходит конденсация двух йодированных остатков тирозина с образованием йодтиронинов, включенных в пептидную цепь белка (рис. 17.2). Если один из остатков йодированного тирозина представлен моноiodтирозином, то образуется трийодтиронин.

Йодтиреоглобулин – белок с молекулярной массой 660000, гликопротеин, содержит 0,5-1,0% йода.



Синтез йодтиреоглобулина происходит в кубоидальных эпителиальных клетках щитовидной железы. Эти клетки группируются в монослои, образующие пузырьки (фолликулы),

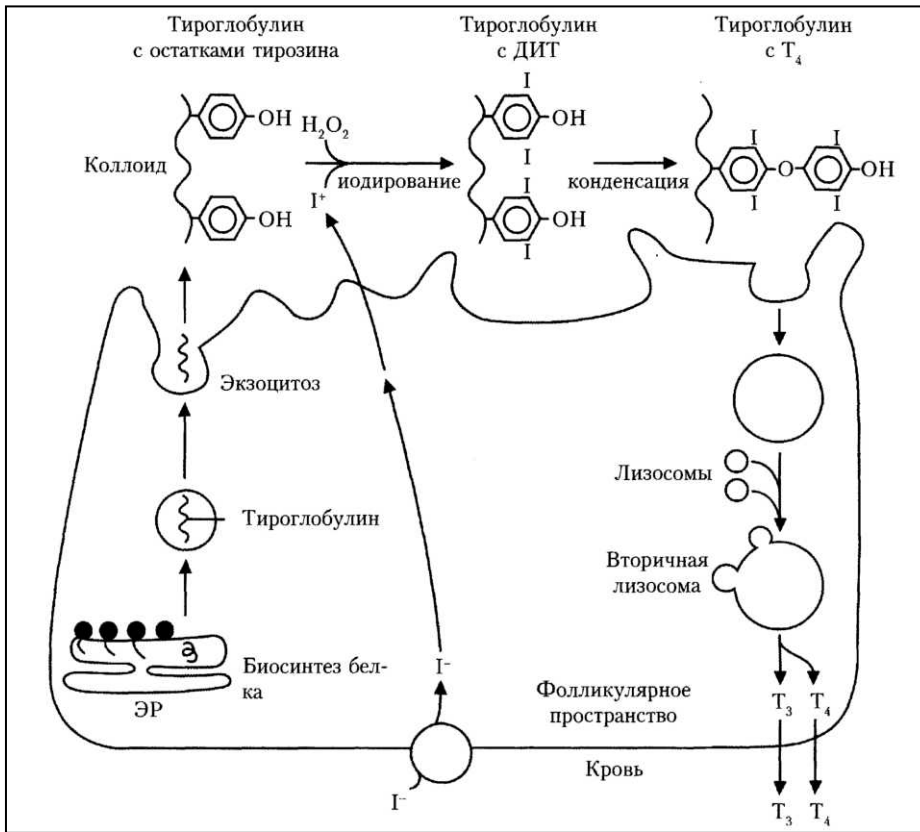


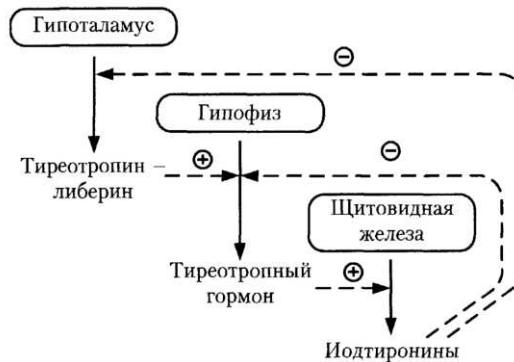
Рис. 17.2. Синтез йодтиронинов

в полость которых секретруется йодтиреоглобулин. Фолликулы заполнены гомогенным гелем, так называемым коллоидом, главный компонент которого – йодтиреоглобулин: он представляет собой запасную форму гормонов щитовидной железы.

Йодтиреоглобулин из фолликулов может путемэндоцитоза вновь поступать в клетки; эндоцитозный пузырьрёк сливается с лизосомой и йодтиреоглобулин гидролизуется лизосомными ферментами. При этом образуются свободные йодтиронины, которые секретируются в кровь.

### Регуляция синтеза и секреции йодтиронинов

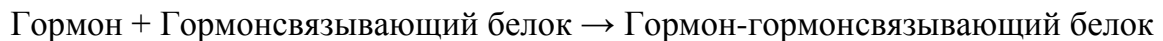
Синтез и секреция йодтиронинов регулируются гипоталамо-гипофизарной системой (рис. 17.3).



**Рис. 17.3. Регуляция синтеза йодтиронинов**

Тиротропин-либерин гипоталамуса стимулирует секрецию гипофизарного тиреотропного гормона, который, в свою очередь, стимулирует синтез и секрецию йодтиронинов. Повышение концентрации йодтиронинов в крови ингибирует синтез и секрецию тиролиберина и тиреотропного гормона (отрицательная обратная связь). Образование тиреотропного гормона ингибируется также гормоном роста.

Концентрация йодтиронинов в крови равна 4-8 мкг/дл;  $T_4$  в крови примерно в 15 раз больше, чем  $T_3$ . Йодтиронины циркулируют в крови в соединении со специальным гликопротеином – тироксинсвязывающим белком. Равновесие реакции:



сильно смещено в сторону комплекса: только 0,03%  $T_4$  и 0,3%  $T_3$  находятся в свободной форме. И только свободные  $T_3$  и  $T_4$  обладают физиологической активностью: именно они проникают в клетки-мишени, поскольку для них (как и для стероидных гормонов) гидрофобный слой мембраны не является препятствием.

Доля несвязанного с транспортным белком  $T_3$  в 10 раз больше, чем  $T_4$ , поэтому можно считать, что функциональное значение обеих форм примерно одинаково.

Время полужизни  $T_4$  в крови составляет 5-7 дней,  $T_3$ –1-2 дня.

Йодтиронины проникают, по-видимому, во все клетки, кроме клеток мозга и гонад. В клетках-мишенях йодтиронины, подобно стероидным гормонам, взаимодействуют с хроматином, изменяя скорость транскрипции определённых генов.

Йодтиронины регулируют процессы двух типов:

- 1) рост и дифференцировку тканей;
- 2) энергетический обмен (при гипофункции щитовидной железы основной обмен понижается, при гиперфункции — повышается).

### **ГИПЕРФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, базедова болезнь) – наиболее распространённая форма гиперфункции щитовидной железы. При этой болезни щитовидная железа увеличена, на передней поверхности шеи отмечается припухлость (зоб); скорость синтеза йодтиреоглобулина повышена. Концентрация йодтиронинов в плазме крови в 2-5 раз превышает нормальную, что приводит к тиреотоксикозу.

Характерными симптомами тиреотоксикоза являются мышечная слабость, повышенные аппетит и потребление пищи и одновременно потеря веса (отрицательный азотистый баланс), повышенная температура тела. Эти проявления болезни объясняют одновременным усилением анаболических и катаболических процессов, причём катаболизм усиливается в большей мере, о чём свидетельствует потеря веса. Одной из причин может быть стимуляция активности или синтеза Na,K-АТФазы, вследствие чего ускоряется обмен ионов между клетками и межклеточной средой. Работа натриевого насоса требует существенного расхода АТФ (в норме натриевый насос потребляет около 20% всей синтезируемой в организме АТФ). Увеличенный расход АТФ при тиреотоксикозе приводит к ускорению катаболизма пищевых веществ и синтеза АТФ в результате действия дыхательного контроля и регуляции общего пути катаболизма. Основной обмен у страдающих диффузным токсическим зобом повышен на 30-60% по сравнению с нормой.

Причины возникновения диффузного токсического зоба неясны. Концентрация тиреотропного гормона в крови больных снижена вследствие высокой концентрации йодтиронинов, что указывает на нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарного звена регуляции. Примерно у половины больных в крови обнаруживаются иммуноглобулин,

избирательно связывающийся с рецепторами тиреотропного гормона в щитовидной железе; этот иммуноглобулин имитирует действие тиреотропного гормона, т. е. стимулирует синтез йодтиреоглобулина. Возможно, в этих случаях гиперфункция щитовидной железы является следствием нарушения иммунных реакций организма, проявляющегося в образовании антител к белкам собственных тканей.

## **ГИПОФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Характерными симптомами недостаточности йодтиронинов являются снижение основного обмена и температуры тела, больные плохо переносят холод. Гипофункция, начинающаяся в раннем детском возрасте, приводит к задержке роста и непропорциональному развитию тела, глубоким нарушениям психики и умственных способностей. У взрослых гипофункция проявляется как микседема (слизистый отёк): происходит утолщение кожи вследствие избыточного накопления в ней протеогликанов и воды.

Гипофункция может возникать в результате врождённых дефектов ферментов и регуляторных белков, участвующих в синтезе йодтиронинов, или как осложнение других болезней, при которых повреждаются гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа. Однако самой частой причиной недостаточности йодтиронинов в организме является дефицит йода в пище. Йод, как и все минеральные компоненты организма, относится к незаменимым пищевым факторам. Суточная потребность в нем составляет 100-200 мкг; за всю жизнь человек потребляет одну чайную ложку йода. Йод – элемент, сравнительно мало распространённый в земной коре, и есть районы, весьма обширные, в которых содержание йода в воде и почве недостаточно, чтобы обеспечить потребности организма. Почти  $\frac{1}{3}$  населения мира обитает в районах с повышенной опасностью развития йоддефицитных заболеваний.

Наиболее выраженной формой недостаточности йода является эндемический зоб, т.е. увеличение размеров щитовидной железы, приуроченное к определённому географическому району. Увеличение щитовидной железы происходит главным образом за счёт разрастания соединительной ткани; продукция йодтиронинов при этом не увеличивается. Характерно также

отставание умственного развития, вплоть до олигофрении и кретинизма. Более лёгкие формы умственной отсталости могут быть настолько распространёнными, что снижают интеллектуальный потенциал населения в целом в зоне йодной недостаточности.

Для предупреждения развития зоба в местностях с малым содержанием йода в воде и почве добавляют соли йода в продаваемые пищевые продукты, обычно в поваренную соль (25-50 г йодистого калия на 1 т NaCl).

## Глава 14.

### ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

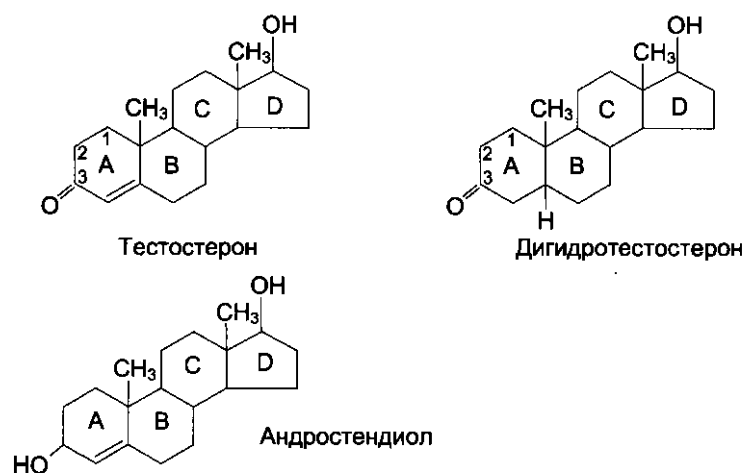
Половые гормоны синтезируются в основном в половых железах женщин (яичники) и мужчин (семенники); некоторое количество половых гормонов образуется, кроме того, в плаценте и корковом веществе надпочечников. Следует отметить, что в мужских половых железах образуется небольшое количество женских гормонов и, наоборот, в яичниках синтезируется незначительное количество мужских половых гормонов. Это положение подтверждается исследованиями химической природы гормонов при некоторых патологических состояниях, когда отмечаются резкие сдвиги в соотношении синтеза мужских и женских половых гормонов.

### МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Внутрисекреторная функция мужских половых желёз была установлена в 1849 г., однако только в 1931 г. А. Бутенандтом из мочи мужчин был выделен гормон в кристаллическом виде, который оказывал стимулирующее действие на рост петушиного гребня каплунов. Этот гормон был назван андростероном (от греч. andros – мужчина, а предложенная его химическая структура подтверждена химическим синтезом, осуществлённым в 1934 г. одновременно А. Бутенандтом и Л. Ружичкой. Позже из мочи мужчин был выделен ещё один гормон – дегидроэпиандростерон, который обладал меньшей биологической активностью. В дальнейшем группа  $C_{19}$ -стероидов (состоят из 19 атомов углерода), обладающих способностью ускорять рост петушиного гребня, была названа андрогенами. В то же время гормон, выделенный из ткани семенников, оказался активнее андростерона почти в 10 раз и был идентифицирован в виде

тестостерона (от лат. testis – семенник). Строение всех трёх андрогенов может быть представлено в следующем виде:

Рис. 11-39. Мужские половые гормоны.



Андрогены в отличие от эстрогенов имеют две ангулярные метильные группы (у  $C_{10}$ - и  $C_{13}$ -атомов); в противоположность ароматическому характеру кольца А эстрогенов тестостерон, кроме того, содержит кетонную группу (как и кортикостероиды).

Биосинтез андрогенов осуществляется главным образом в семенниках (95%) и частично в яичниках и надпочечниках.

Путь биосинтеза андрогенов в яичках и коре надпочечников одинаков. Предшественником андрогенов, как и других стероидных гормонов, служит холестерол (рис. 11-40), который либо поступает из плазмы в составе ЛПНП, либо синтезируется в самих железах из ацетил-КоА.

Отщепление боковой цепи холестерола и образование прегненолона – скорость-лимитирующая реакция. Однако, в отличие от аналогичной реакции, протекающей в надпочечниках, эта стадия стимулируется ЛГ (а не АКТГ). ЛГ, связываясь с рецептором плазматической мембраны клеток Лейдига, активирует аденилатциклазу, увеличивая тем самым внутриклеточную концентрацию цАМФ, что в конечном итоге вызывает активацию фермента, который расщепляет боковую цепь холестерола между С-20 и С-22.



Рис. 11-40. Схема синтеза половых гормонов.

Предшественником половых гормонов служит холестерол. Образование прегненолона происходит в результате отщепления боковой цепи холестерола (1). Превращение прегненолона в тестостерон может протекать двумя путями: через образование прогестерона (2) или



дегидроэпиандростерона (3). Тестостерон служит предшественником дигидротестостерона (4). В некоторых периферических тканях небольшое количество тестостерона превращается в эстрадиол (5). В яичниках синтезируются женские половые гормоны, эстрогены и прогестины, среди которых наиболее активными являются  $17\beta$ -эстрадиол и прогестерон. Ароматизация андрогенов протекает под действием ароматазного комплекса, содержащего цитохром P<sub>450</sub>-оксидазу, и включает 3 реакции гидроксилирования с участием O<sub>2</sub> и НАДФН.

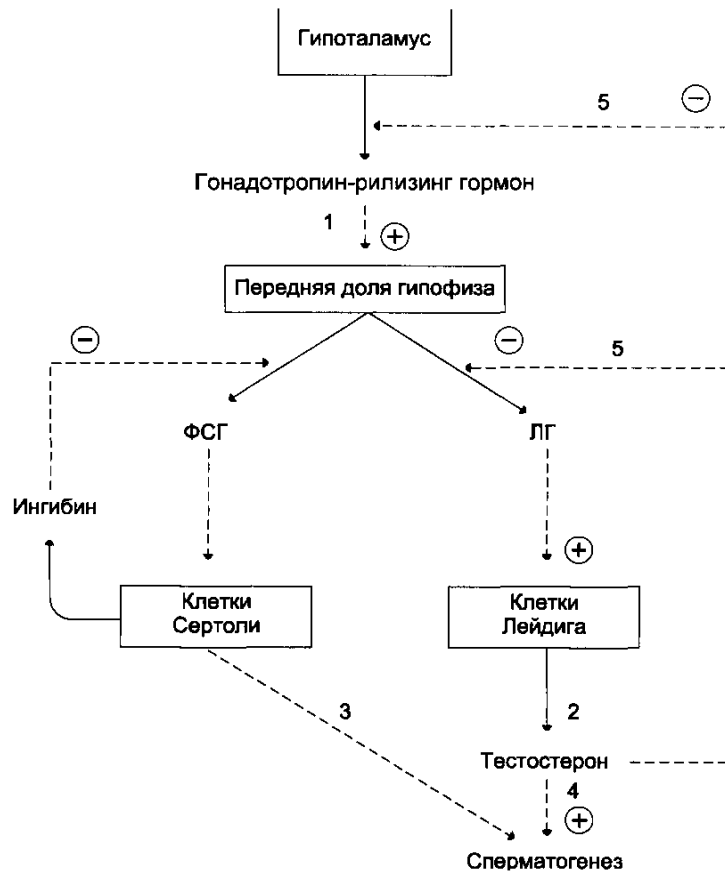
**Тестостерон.** Превращение прегненолона в тестостерон катализируется пятью микросомальными ферментами и может протекать двумя путями: через образование дегидроэпиандростерона или через образование прогестерона (что, по-видимому, преобладает в семенниках человека).

Суточная секреция тестостерона у мужчин составляет в норме примерно 5 мг и сохраняется на протяжении всей жизни организма. Гормон циркулирует в крови в связанном с белками плазмы состоянии: альбумином (40%) и специфически связывающим половые гормоны  $\beta$ -глобулином (называемым секс-гормонсвязывающим глобулином, СГСГ). Лишь 2% от общего количества гормона в крови транспортируется в свободном виде, и именно такие молекулы проявляют биологическую активность.

**Дигидротестостерон.** Всеменных канальцах, предстательной железе, коже, наружных половых органах тестостерон служит предшественником более активного андрогена – дигидротестостерона (рис. 11-41, 11-42). Это превращение, в котором участвует примерно 4% тестостерона, происходит в результате восстановления двойной связи кольца А и 3-кетогруппы при участии цитоплазматического фермента – НАДФН-зависимой  $5\alpha$ -редуктазы. Семенники человека секретируют в сутки до 50-100 мкг дигидротестостерона. Однако большее количество гормона – следствие периферических превращений, и суммарная суточная секреция дигидротестостерона составляет 400 мкг, что почти в 10 раз меньше уровня секреции тестостерона.

В некоторых периферических тканях небольшое количество тестостерона превращается в эстрадиол. В качестве побочных продуктов клетки Лейдига также постоянно секретируют эстрадиол и прогестерон, хотя роль этих гормонов в развитии и поддержании функций размножения и формирования полового поведения у мужчин до настоящего времени не выяснена.

В препубертатный период секреция андрогенов подавляет по механизму отрицательной обратной связи секрецию гонадотропина до начала пубертатного периода, когда гипофизарные клетки становятся менее чувствительными к ингибирующему действию циркулирующих в крови андрогенов. Эта потеря чувствительности приводит к циклически импульсному освобождению ЛГ и ФСГ. ЛГ, связываясь с рецепторами клеток Лейдига, стимулирует образование тестостерона интерстициальными клетками Лейдига, а ФСГ, связываясь с рецепторами клеток Сертоли в семенниках, стимулирует сперматогенез (рис. 11-41).



### Рис. 11-41. Регуляция синтеза и секреции мужских половых гормонов.

Тестостерон замыкает отрицательную обратную связь на уровне гипофиза и гипоталамуса, уменьшая частоту секреторных импульсов ЛГ. Торможение секреции ФСГ аденогипофизом происходит под действием белка ингибина, вырабатываемого клетками Сертоли. ФСГ стимулирует синтез этого белка, который по механизму отрицательной обратной связи тормозит дальнейшую секрецию ФСГ.

К мишеням тестостерона относят эмбриональные вольфовы структуры, сперматогонии, мышцы, кости, почки, мозг. Подобно другим стероидным гормонам, андрогены образуют внутри клетки комплекс с рецептором, который связывается с определённым участком хроматина, активируя специфические гены, белковые продукты которых опосредуют биологические эффекты андрогенов.

Физиологическое действие андрогенов различно в разные периоды жизни организма. У эмбриона под действием андрогенов из вольфова протока образуются придаток яичка (эпидидимис), семявыносящий проток и семенной пузырьёк. У плода мужского пола происходит маскулинизация мозга. Поскольку андрогены в организме обладают мощным анаболическим действием и стимулируют клеточное деление, повышенный уровень андрогенов в препубертатный период приводит к скачкообразному увеличению линейных размеров тела, увеличению скелетных мышц, росту костей, но одновременно способствуют и остановке роста, так как стимулируют сращение эпифизов длинных костей с их стволами. Андрогены вызывают изменение структуры кожи и волос, снижение тембра голоса вследствие утолщения голосовых связок и увеличения объёма гортани, стимулируют секрецию слюнных желёз.

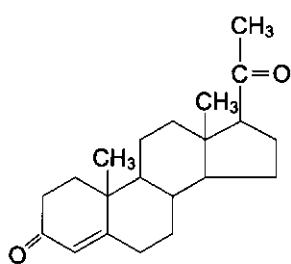
Распад мужских половых гормонов в организме осуществляется в основном в печени по пути образования 17-кетостероидов. Период полураспада тестостерона не превышает нескольких десятков минут. У взрослых мужчин с мочой экскретируется не более 1% неизменённого тестостерона, что свидетельствует о его расщеплении преимущественно в печени до конечных продуктов обмена. Дегидроэпиандростерон в основном экскретируется с мочой в

неизменённом виде. При некоторых заболеваниях увеличивается экскреция с мочой гидроксилированных форм андрогенов при эквивалентном снижении выделения классических форм 17-кетостероидов. Следует указать также на возможность образования 17-кетостероидов из тестостерона у женщин. Отмечен высокий уровень частоты рака молочных желёз у женщин с пониженной экскрецией 17-кетостероидов. Тестостерон и его синтетические аналоги (тестостерон-пропионат) нашли применение в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов при лечении раковой опухоли молочной железы.

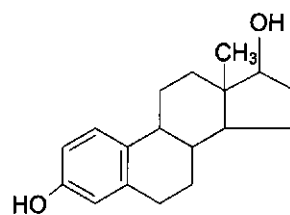
### ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Основным местом синтеза женских половых гормонов – эстрогенов (от греч. oistros – страстное влечение) являются яичники и жёлтое тело; доказано также образование этих гормонов в надпочечниках, семенниках и плаценте. Впервые эстрогены обнаружены в 1927 г. в моче беременных, а в 1929 г. А. Бутенандт и одновременно Э. Дойзи выделили из мочи эстрон, который оказался первым стероидным гормоном, полученным в кристаллическом виде.

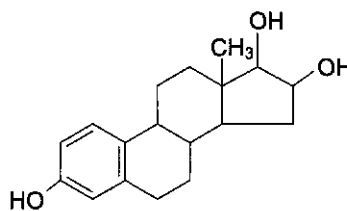
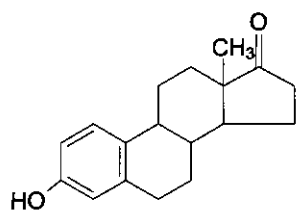
В настоящее время открыты 2 группы женских половых гормонов, различающихся своей химической структурой и биологической функцией: эстрогены (главный представитель – эстрадиол) и прогестины (главный представитель – прогестерон). Приводим химическое строение основных женских **половых гормонов**:



Прогестерон



17β-Эстрадиол



Эстрон

Эстриол

**Рис. 11-42. Женские половые гормоны.**

Наиболее активный эстроген – эстрадиол, синтезируется преимущественно в фолликулах; два остальных эстрогена являются производными эстрадиола и синтезируются также в надпочечниках и плаценте. Все эстрогены состоят из 18 атомов углерода. Секретция эстрогенов и прогестерона яичником носит циклический характер, зависящий от фазы полового цикла: в первой фазе цикла синтезируются в основном эстрогены, а во второй – преимущественно прогестерон.

Согласно современным представлениям, образование эстрогенов яичников предполагает выработку андрогенов (андростендиона) в клетках теки фолликулов с последующей ароматизацией андрогенов в клетках гранулёзы. В клетках теки синтезируются рецепторы ЛГ. РецепторыФСГ образуются в клетках гранулёзы. ЛГ, связываясь с рецепторами клеток теки и активируя фермент, который катализирует отщепление боковой цепи холестерина и превращение его в прегненолон, тем самым стимулирует образование основного андрогена яичников – андростендиона. ФСГ, взаимодействуя с рецепторами клеток гранулёзы, активирует содержащийся в этих клетках ароматазный ферментативный комплекс и стимулирует превращение андрогенов, вырабатываемых клетками теки, в эстрогены. Ароматизация андрогенов под действием ароматазного комплекса, содержащего цитохром P<sub>450</sub>-оксидазу, включает 3 реакции гидроксирования, которые протекают с участием O<sub>2</sub> и НАДФН.

Непосредственно в клетках теки синтезируется очень небольшое количество эстрогенов. Значительная часть эстрогенов продуцируется путём периферической ароматизации андрогенов в жёлтом теле, фетоплацентарном комплексе (во время беременности), коре надпочечников, в жировых клетках, печени, коже и других тканях, где обнаружена повышенная ароматазная активность.

В клетках гранулёзы может синтезироваться менее активный эстроген – эстрон, а ещё менее активный эстриол образуется из эстрона в крови. В печени 17β-эстрадиол инактивируется

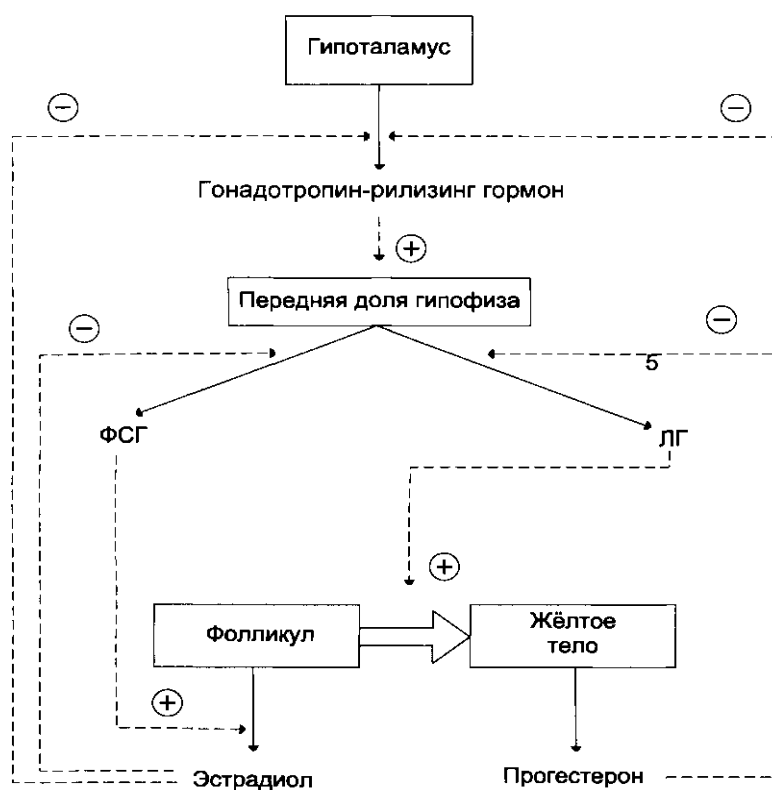
в результате гидроксилирования ароматического кольца по атому углерода C<sub>2</sub> и образования конъюгатов с серной или глюкуроновой кислотами, которые и выводятся из организма с жёлчью или мочой.

Примерно 95% циркулирующих в крови эстрогенов связано с транспортными белками – секс-гормонсвязывающий белок (СГСБ) и альбумином. Биологической активностью обладает только свободная форма эстрогенов.

В детском возрасте незрелые яичники вырабатывают небольшое количество гормонов, поэтому концентрация эстрогенов в крови низкая. В пубертатный период чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к действию ЛГ и ФСГ снижается. Импульсная секреция гонадотропин-рилизинг-гормона устанавливает суточный ритм секреции ЛГ и ФСГ. В начале каждого менструального цикла секреция ФСГ и ЛГ вызывает развитие первичных фолликулов. Созревающий фолликул в результате совместного действия ЛГ, стимулирующего продукцию андрогенов клетками теки, и ФСГ, стимулирующего ароматизацию андрогенов, секретирует эстрогены, которые по механизму отрицательной обратной связи угнетают секрецию ФСГ. Концентрация ФСГ в крови остаётся низкой ещё и в результате торможения секреции этого гормона белком ингибином, выделяемым яичниками (рис. 11-43).

По мере созревания фолликула (фолликулярная фаза) концентрация эстрадиола повышается, чувствительность гипофизарных клеток к гонадолиберину возрастает, и эстрадиол по механизму положительной обратной связи повышает секрецию ЛГ и ФСГ. Повышение секреции ЛГ приводит к овуляции – освобождению яйцеклетки из лопнувшего фолликула. После овуляции клетки гранулёзы превращаются в жёлтое тело, которое, помимо эстрадиола, начинает вырабатывать всё большее количество основного гормона лютеиновой фазы – прогестерона (прогестина). Если возникает беременность, жёлтое тело продолжает функционировать и секретировать прогестерон, однако на более поздних этапах беременности прогестерон в основном продуцируется плацентой. Если оплодотворение не происходит, высокая концентрация прогестерона в плазме крови по механизму отрицательной обратной

связи угнетает активность гипоталамо-гипофизарной системы, тормозится секреция ЛГ и ФСГ, жёлтое тело разрушается, и снижается продукция стероидов яичниками. Наступает менструация, которая длится примерно 5 дней, после чего начинает формироваться новый поверхностный слой эндометрия, и возникает новый цикл.



**Рис. 11-43. Регуляция секреции женских половых гормонов.**

### ***Механизм действия и биологические эффекты эстрогенов***

Эстрогены связываются с внутриклеточными рецепторами и, подобно другим стероидным гормонам, регулируют транскрипцию структурных генов. Предполагается, что эстрогены индуцируют синтез свыше 50 различных белков, участвующих в проявлении физиологических эффектов эстрогенов.

Эстрогены стимулируют развитие тканей, участвующих в размножении, определяют развитие многих женских вторичных половых признаков, регулируют транскрипцию гена

рецептора прогестина. В лютеиновой фазе под действием эстрогенов вместе с прогестинами пролиферативный эндометрий (эпителий матки) превращается в секреторный, подготавливая его к имплантации оплодотворённой яйцеклетки. Совместно с простагландином F<sub>2</sub>эстрогены увеличивают чувствительность миометрия к действию окситоцина во время родов. Эстрогены оказывают анаболическое действие на кости и хрящи. Другие метаболические эффекты эстрогенов включают поддержание нормальной структуры кожи и кровеносных сосудов у женщин, способствуют образованию оксида азота в сосудах гладких мышц, что вызывает их расширение и усиливает теплоотдачу. Эстрогены стимулируют синтез транспортных белков тиреоидных и половых гормонов. Эстрогены могут индуцировать синтез факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, уменьшать концентрацию антитромбина III.

Эстрогены оказывают влияние на обмен липидов. Так, увеличение скорости синтеза ЛПВП и торможение образования ЛПНП, вызываемое эстрогенами, приводит к снижению содержания холестерина в крови.

### ***Образование прогестерона***

Прогестерон, образующийся главным образом жёлтым телом во время менструации в лютеиновую фазу, секретруется также фетоплацентарным комплексом во время беременности. В небольших количествах он вырабатывается у женщин и мужчин корой надпочечников. В фолликулярной фазе менструального цикла концентрация прогестерона в плазме обычно не превышает 5 нмоль/л, а в лютеиновой фазе увеличивается до 40-50 нмоль/л. В крови прогестерон связывается с транспортным глобулином транскортином и альбумином, и только 2% гормона находится в свободной биологически активной форме. Диффундируя в клетки-мишени, прогестерон связывается со специфическим ядерным рецептором. Образующийся комплекс гормон-рецептор взаимодействует с промоторным участком ДНК и активирует транскрипцию генов. Период полураспада прогестерона в крови составляет 5 мин. В печени гормон конъюгируется с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой.

### ***Биологические эффекты прогестерона***

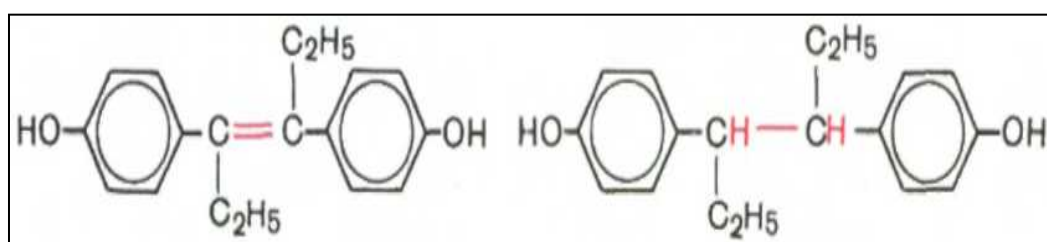


Действие прогестерона в основном направлено на репродуктивную функцию организма. Образование прогестерона отвечает за увеличение базальной температуры тела на 0,2-0,5°C, которое происходит сразу после овуляции и сохраняется на протяжении лютеиновой фазы менструального цикла. При высоких концентрациях прогестерон взаимодействует с рецепторами, локализованными в клетках почечных канальцев, конкурируя таким образом с альдостероном. В результате конкурентного ингибирования альдостерон теряет возможность стимулировать реабсорбцию натрия.

Прогестерон может также оказывать действие и на ЦНС, в частности вызывать некоторые особенности поведения в предменструальный период.

Распад эстрогенов, по-видимому, происходит в печени, хотя природа основной массы продуктов их обмена, выделяющихся с мочой, пока не выяснена. Они экскретируются с мочой в виде эфиров с серной или глюкуроновой кислотой, причём эстриол выделяется преимущественно в виде глюкуронида, а эстрон – эфира с серной кислотой. Прогестерон сначала превращается в печени в неактивный прегнандиол, который экскретируется с мочой в виде эфира с глюкуроновой кислотой.

В медицинской практике широкое применение получили природные гормоны и синтетические препараты, обладающие эстрогенной активностью, которые в отличие от первых



*Диэтилстильбэстро*

*Синэстрол*

не разрушаются в пищеварительном тракте. К синтетическим эстрогенам относятся диэтилстильбэстрол и синэстрол, являющиеся производными углеводорода стильбена.

Оба этих препарата и ряд других производных стильбена нашли также применение в онкологической практике: они тормозят рост опухоли предстательной железы.

## **ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЮ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ**

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) – гонадотропные гормоны гипофиза. Представляют собой гликопротеины с молекулярной массой около 30 кД, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц.  $\alpha$ -Субъединицы содержат 92 аминокислоты и две боковые углеводные цепи и идентичны  $\alpha$ -субъединице тиреотропина.  $\beta$ -Субъединицы индивидуальны для каждого гормона.

### ***Регуляция секреции ФСГ и ЛГ***

Образование и освобождение обоих гормонов стимулируется гипоталамическим декапептидом – гонадотропин-рилизинг-гормоном, секреция которого происходит эпизодически, что в основном и определяет импульсный характер секреции ЛГ и ФСГ.

У женщин эстрогены и прогестерон по механизму обратной связи влияют на секрецию ЛГ и ФСГ как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне.

У мужчин тестостерон и эстроген, образованный в клетках Лейдига и в процессе метаболизма тестостерона, блокируют по механизму обратной связи синтез и секрецию гонадолиберина и гонадотропных гормонов гипофиза. Кроме этого, клетками гранулёзы фолликулов и клетками Сертоли вырабатывается белок ингибин, который тормозит гипофизарную секрецию ФСГ.

Период полужизни ФСГ составляет примерно 150 мин, а ЛГ – 30 мин.

### ***Механизм действия и эффекты ФСГ и ЛГ***

Гонадотропные гормоны ЛГ и ФСГ связываются с рецепторами на мембранах своих клеток-мишеней в яичниках и яичках, в результате чего происходит активация аденилатциклазной системы. Образующийся цАМФ активирует протеинкиназу, которая фосфорилирует белки, опосредующие эффекты ЛГ и ФСГ.

У женщин лютеинизирующий гормон стимулирует образование прогестерона клетками жёлтого тела, у мужчин – синтез тестостерона интерстициальными клетками Лейдига. ФСГ

ускоряет развитие фолликулов в яичниках и образование эстрогенов, действуя на клетки Сертоли, запускает процесс сперматогенеза.

### **Список использованной литературы:**

#### **Основная:**

1. Березов Т.Т. Биологическая химия, 2007, Москва, Изд-во Медицина.
2. Вавилова Т.П., Евстафьева О.Л. Биологическая химия в вопросах и ответах, 2005, ВЕДИ.
3. Зубаиров Д.М. и др. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. 2005, Гэотар-Медиа.
4. Северин Е.С. Биохимия, 2007, Гэотар-Медиа.
5. Зубаиров Д.М. Биохимия. Тесты, 2007. Гэотар-Медиа.
6. Северин Е.С. Биохимия. Тесты и задачи. 2007, ВЕДИ.
7. Султанов Р.Г., Холмухамедова Н.М. Биохимиядан амалий машғулотлар, 1995.
8. Sabirova R.A., Abrorov A.A., Inoytova F.H., Aripov A.N. Biologik kimyo, 2007.
9. Собирова Р.А., Кульманова М.У. Задачи по биохимии. Ташкент, 2013 (нап англ., русс., и узбекском язкках)

#### **Дополнительная литература:**

1. Бышевский А.Ш. и соавт. Биохимические сдвиги и их оценка в диагностике патологических состояний, 2002.
2. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия, 2002.
3. Северин Е.С., Николаев А.Я. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами, 2005.
4. Никулин Б.А. Пособие по клинической биохимии, 2006. Геотар-Медиа.
5. Арипов А.И. и соавт. Руководство по клинической лабораторной диагностике, 2007.
6. Дадали В.А. и соавт. Учебно-методическое пособие к практическим занятиям по биологической химии. Из 4-х частей, 2004.
7. Ткачук В.А. Клиническая биохимия, 2006. Геотар-Медиа.
8. Кольман Я., Рем К. - Г. Наглядная биохимия, 2000
9. [www.tma.uzsi.net](http://www.tma.uzsi.net).
10. Иноятова Ф.Х., Эргашов А.Т., Орипов О.А. Биохимические основы процессов биотрансформации. 2005.
11. Иноятова Ф.Х., Собирова Р.А., Орифов Н., Шукуров И.Б. Биохимические аспекты обмена железа в организме. 2005.
12. Собирова Р.А., Иноятова Ф.Х., Ибрагимходжаева М.П. Углеводларнинг алмашинуви ва функцияси, Тошкент-2006 й.
13. Собирова Р.А., Иноятова Ф.Х., Расулова В.Б. Жигар биокимёси. 2006.
14. Собирова Р.А., Кульманова М.У. Биохимия гомеостаза, 2011. (рус ва инглиз тилларда)
15. Markers of Oxidative damage and Antioxidant Protection. //ILSI Europe Report Series.-Brussels, 2000.-P.16-18.
16. A manual of laboratory & diagnostic test.- Lippincott, Philadelphia-New York, 1996.- 1104 p.
17. [www.tma.uzsi.net](http://www.tma.uzsi.net)

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 9

### ЧАСТЬ I.

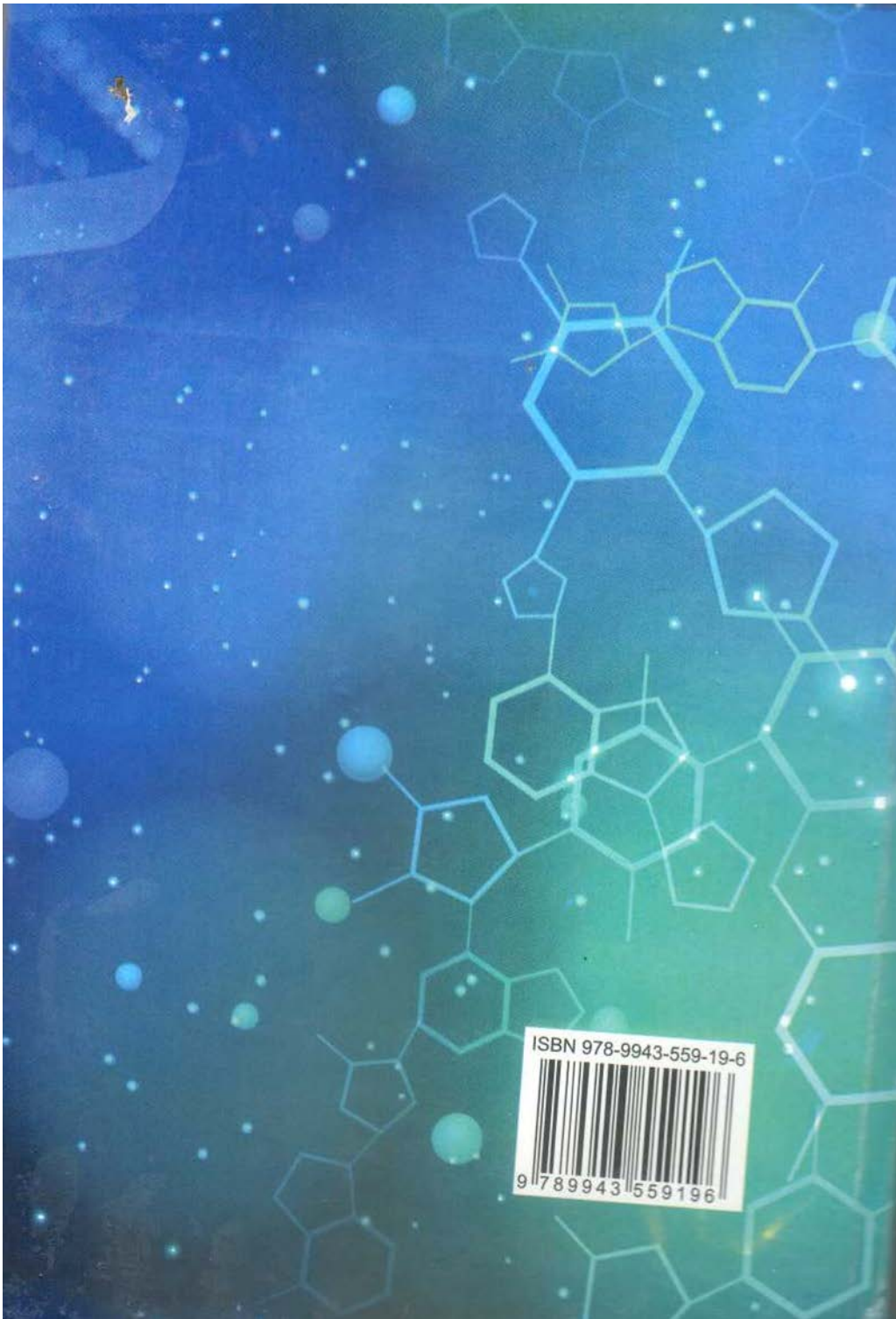
#### ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ И ОБРАЗОВАНИЕ ЭНЕРГИИ В КЛЕТКЕ

Глава 1. ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ( <i>Н.М. Юлдашев</i> )	11
ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ ( <i>Г.О. Исмаилова</i> )	29
ГЛАВА 3. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ( <i>Х.Н. Акбарходжаева</i> )	50
ГЛАВА 4. ОБЩИЕ ПУТИ КАТАБОЛИЗМА( <i>Х.Н. Акбарходжаева</i> )	66
ГЛАВА 5. ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ ( <i>Ш.Ф.Каримова</i> )	88
ГЛАВА 6. ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ ( <i>Р.А. Сабирова, М.К. Нишантаев</i> )	121
ГЛАВА 7. ОБМЕН И ФУНКЦИИ АМИНОКИСЛОТ ( <i>Р.А. Сабирова</i> )	180
ГЛАВА 8. ОБМЕН И ФУНКЦИИ НУКЛЕОТИДОВ ( <i>И.Б. Шукуров</i> )	238

### ЧАСТЬ II

#### РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЙ

ГЛАВА 9. ГОРМОНЫ ( <i>М.У. Кулманова</i> )	267
ГЛАВА 10. РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ( <i>М.У. Кулманова</i> )	303
ГЛАВА 11. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ, ЖИРОВ И АМИНОКИСЛОТ ( <i>М.У. Кулманова</i> )	320
ГЛАВА 12. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА ( <i>М.У. Кулманова</i> )	349
ГЛАВА 13. ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ( <i>М.У. Кулманова</i> )	355
ГЛАВА 14. ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ ( <i>М.У. Кулманова</i> )	361



ISBN 978-9943-559-19-6



9 789943 559196