
ТИМИН ОЛЕГ АЛЕКСЕЕВИЧ

Лекции по общей биохимии

ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

АМИНОКИСЛОТЫ И БЕЛКИ	4
Классификация аминокислот	4
Аминокислоты как лекарственные препараты	7
Физико-химические свойства аминокислот	8
Строение и свойства пептидной связи	9
Функции белков	11
Уровни организации белковой структуры	11
Физико-химические свойства белков	16
Классификация белков	19
ВИТАМИНЫ	30
Жирорастворимые витамины	32
Водорастворимые витамины	40
ФЕРМЕНТЫ	55
Строение ферментов	57
Принципы количественного определения активности ферментов	60
Свойства ферментов	60
Регуляция активности ферментов <i>in vivo</i>	63
Ингибирование ферментов	67
Энзимопатологии	70
Использование ферментов и их ингибиторов в медицине	70
Классификация ферментов	72
Номенклатура ферментов	72
ОБЩИЕ ПУТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ	80
Основные источники энергии в клетке	82
Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты	83
Цикл трикарбоновых кислот	85
Окислительное фосфорилирование	88
Разобщители	92
Ингибиторы ферментов дыхательной цепи	93
Коэффициент P/O	94
Гипоэнергетические состояния	94
Использование АТФ и его предшественников в медицине	95
ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ	96
Азотистый баланс	96
Внешний обмен аминокислот и белков	97
Транспорт аминокислот через мембраны	102
Нарушение процессов переваривания белков	104
Детоксикационные системы печени	106
Внутриклеточный обмен аминокислот	107
ОБРАЗОВАНИЕ И УБОРКА АММИАКА	122
Основные источники аммиака в организме	122
Связывание аммиака	122
Транспорт аммиака	123
Удаление аммиака из организма	124
Гипераммониемии	126
Гипотезы токсичности аммиака	127
ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ	128
Пути использования глутаминовой и аспарагиновой кислот	128
Пути использования цистеина	128
Пути использования глицина и серина	130

Взаимосвязь обмена глицина, серина, цистеина и метионина	131
Обмен фенилаланина и тирозина	132
Катаболизм аминокислот с разветвленной цепью	140
Обмен триптофана	141
Обмен аргинина	142
СТРОЕНИЕ И ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ.....	145
Внешний обмен нуклеопротеинов.....	145
Пуриновые нуклеотиды	146
Нарушение обмена пуриновых оснований	152
Пиримидиновые нуклеотиды	154
Синтез дезоксирибонуклеотидов.....	156
Нарушение обмена пиримидиновых оснований	160
Нуклеозиды и нуклеотиды как лекарственные препараты	160
МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ	161
Строение нуклеиновых кислот	161
синтез нуклеиновых кислот	165
Синтез белка – трансляция	175
Генотипическая гетерогенность	180
СТРОЕНИЕ И ОБМЕН УГЛЕВОДОВ	181
Функции углеводов	181
Классификация	181
Использование углеводов в биологии и медицине	186
Внешний обмен углеводов	186
Переваривание углеводов у детей	187
Перенос глюкозы через мембраны	188
Реакции взаимопревращения сахаров	189
Судьба и источники глюкозы в клетке	193
Метаболизм гликогена.....	194
Гликогеновые болезни	199
Окисление глюкозы	201
Глюконеогенез.....	208
Метаболизм этанола.....	215
Пентозофосфатный путь окисления глюкозы	217
Регуляция концентрации глюкозы в крови.....	221
СТРОЕНИЕ И ОБМЕН ЛИПИДОВ.....	223
Классификация липидов	223
Функции липидов	223
Строение липидов	225
Внешний обмен липидов	232
Свойства, состав и функции желчи	234
Переваривание липидов у детей	237
Нарушение переваривания липидов	237
Всасывание липидов	238
Формы транспорта липидов в крови	240
Транспорт триацилглицеролов	240
Промежуточный обмен липидов	243
Кетоновые тела	250
Запасание жиров.....	252
Синтез триацилглицеролов и фосфолипидов.....	257
Нарушения обмена триацилглицеролов	261
Обмен холестерина.....	263
Транспорт холестерина и его эфиров	265

Нарушения обмена холестерина	267
Нарушения транспорта липидов	270
Липидозы	271
ГОРМОНЫ.....	273
Классификация гормонов	273
Механизмы действия гормонов	274
Иерархия и принципы регуляции гормональных систем.....	278
Гормоны гипоталамуса	279
Гормоны гипофиза	279
Гормоны, регулирующие обмен кальция и фосфора.....	284
Гормоны тиреоидной функции	286
Гормоны периферических желез	289
Группа гормонов репродуктивной системы	299
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	305
АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ВЕЩЕСТВА КРОВИ.....	310
Белки крови.....	310
Индивидуальные белки плазмы крови	313
Ферменты крови	316
Остаточный азот крови	317
ОБМЕН ЖЕЛЕЗА	319
Метаболизм железа	319
Регуляция обмена железа	321
Нарушение обмена железа	323
ГЕМОПРОТЕИНЫ. ОБМЕН ГЕМА.....	325
Строение и синтез гема.....	325
Миоглобин	327
Гемоглобин	328
Дыхательная функция крови.....	332
Катаболизм гема	333
Нарушения обмена билирубина.....	335
КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ	340
Роль ионов водорода	340
Основные показатели КОС	340
Компенсация изменений концентрации ионов водорода в плазме крови	344
Виды нарушений кислотно-основного состояния и их компенсация	349
ВОДНЫЙ БАЛАНС.....	353

АМИНОКИСЛОТЫ И БЕЛКИ

Аминокислоты по строению они являются органическими карбоновыми кислотами, у которых, как минимум, один атом водорода замещен на аминогруппу. Таким образом, в аминокислотах обязательно присутствует карбоксильная группа (COOH), аминогруппа (NH₂), асимметричный атом углерода и боковая цепь (радикал R). Строением боковой цепи аминокислоты и отличаются друг от друга. Именно радикал придает аминокислотам большое разнообразие строения и свойств.



Аминокислоты являются строительными блоками белковых молекул, но необходимость их изучения кроется не только в данной функции. Несколько аминокислот являются источником для образования **нейромедиаторов** в ЦНС (гистамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, дофамин, норадреналин), другие сами являются нейромедиаторами (глицин, глутаминовая кислота).

Те или иные аминокислоты необходимы для синтеза **пуриновых** и **пиримидиновых** оснований без которых нет нуклеиновых кислот, используются для синтеза низкомолекулярных биологически важных соединений (креатин, карнитин, карнозин, ансерин и др.).

Аминокислота тирозин целиком входит в состав гормонов **щитовидной** железы (тироксин, трийодтиронин) и мозгового вещества **надпочечников** (адреналин, норадреналин).

С нарушением обмена аминокислот связан ряд **наследственных** и **приобретенных** заболеваний, сопровождающихся серьезными проблемами в развитии организма (цистиноз, гомоцистеинемия, лейциноз, тирозинемия и др). Самым известным примером является фенилкетонурия.

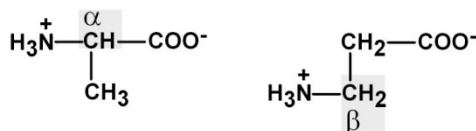
КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ

Из-за разнообразного строения и свойств классификация аминокислот может быть различной, в зависимости от выбранного качества аминокислот. Аминокислоты делятся:

1. В зависимости от положения аминогруппы.
2. По абсолютной конфигурации молекулы.
3. По оптической активности.
4. По участию аминокислот в синтезе белков.
5. По строению бокового радикала.
6. По кислотно-основным свойствам.
7. По необходимости для организма.

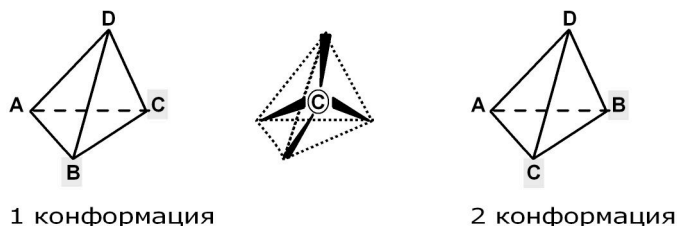
В зависимости от положения аминогруппы

Выделяют α, β, γ и другие аминокислоты. Для организма млекопитающих наиболее характерны α-аминокислоты.

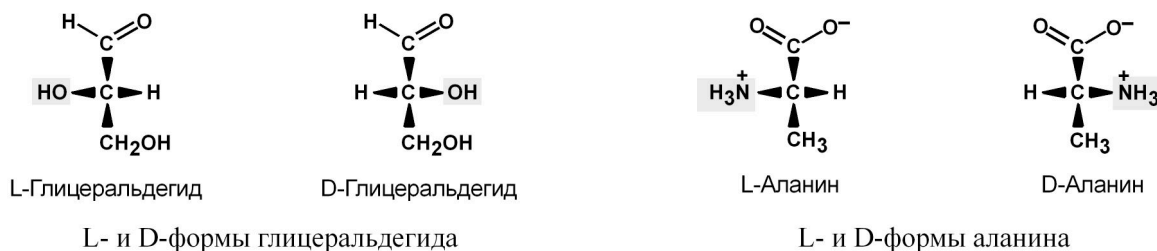
Строение α - и β -изомеров аланина

По абсолютной конфигурации молекулы

По абсолютной конфигурации молекулы выделяют **D- и L-формы**. Различия между изомерами связаны с взаимным расположением четырех замещающих групп, находящихся в вершинах воображаемого тетраэдра, центром которого является атом углерода в α -положении.



Две конформации тетраэдра



L- и D-формы глицеральдегида

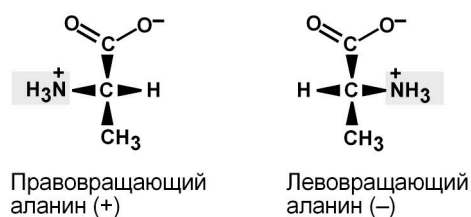
L- и D-формы аланина

В белке любого организма содержится только один изомер, для млекопитающих это L-аминокислоты. Однако оптические изомеры претерпевают самопроизвольную неферментативную **рацемизацию**, т.е. L-форма переходит в D-форму.

По оптической активности

По оптической активности аминокислоты делятся на право- и левовращающие.

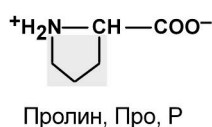
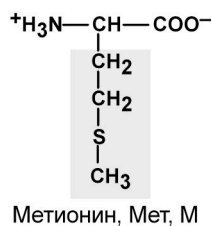
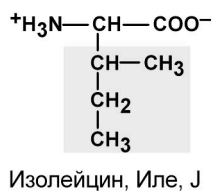
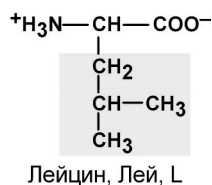
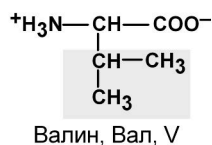
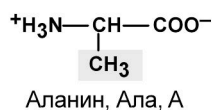
Наличие ассиметричного атома углерода (хирального центра) делает возможным только два расположения химических групп вокруг него. Это приводит к особому отличию веществ друг от друга, а именно – изменению направления вращения плоскости поляризованного света, проходящего через раствор. В соответствии с углом поворота выделяют правовращающие (+) и левовращающие (–) изомеры.



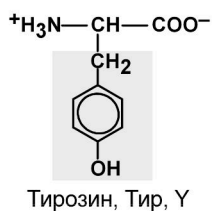
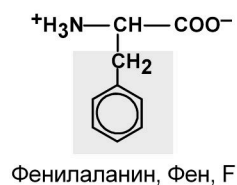
Право- и левовращающие формы аланина

Деление на L- и D-формы **не** соответствует делению на право- и левовращающие. Для одних аминокислот L-формы (или D-формы) являются правовращающими, для других – левовращающими. Например, L-аланин – правовращающий, а L-фенилаланин – левовращающий. При смешивании L- и D-форм одной аминокислоты образуется рацемическая смесь, не обладающая оптической активностью.

Неполярные Алифатические

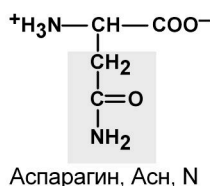
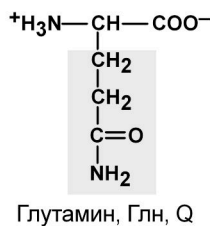
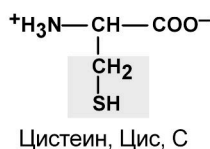
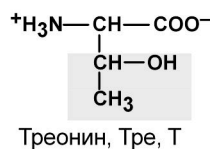
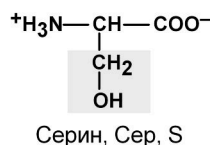
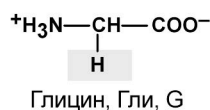


Ароматические

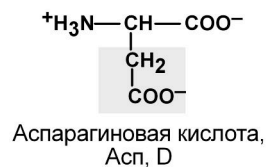


Полярные

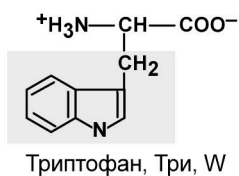
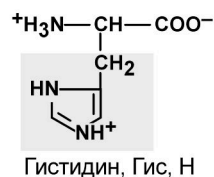
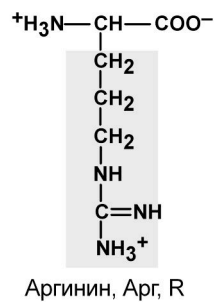
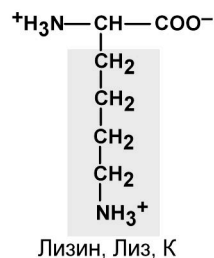
Незаряженные



Отрицательно заряженные

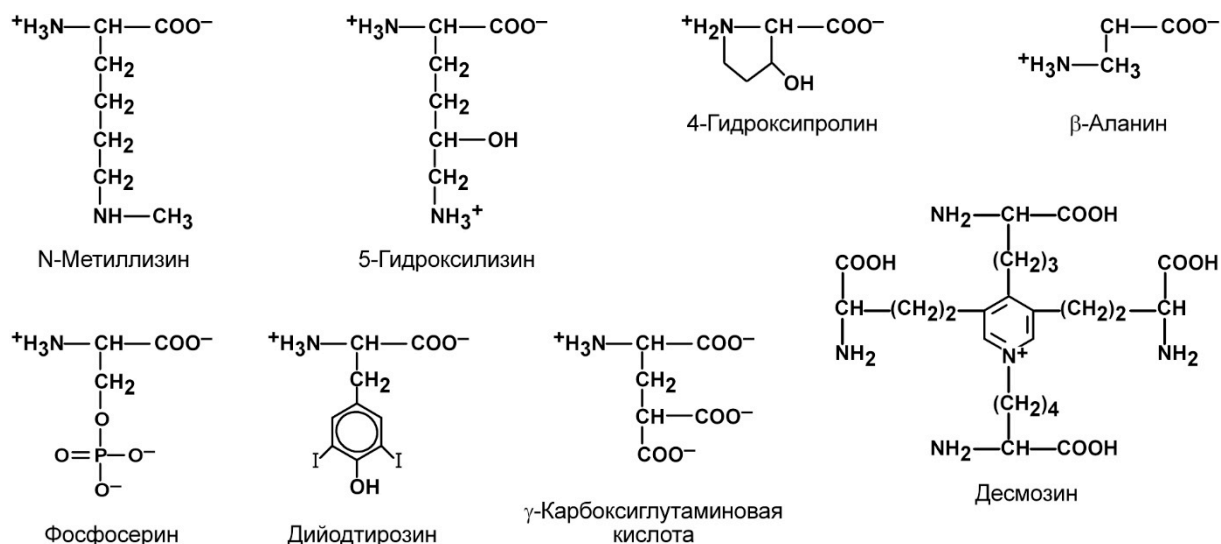


Положительно заряженные



Строение протеиногенных аминокислот

(также указаны сокращенные названия и буквенные обозначения)



Строение нестандартных кислот

По участию аминокислот в синтезе белков

Выделяют протеиногенные (20 АК) и непротеиногенные (около 40 АК). Все протеиногенные аминокислоты являются α-аминокислотами.

На примере протеиногенных аминокислот можно показать дополнительные способы классификации:

- по строению бокового радикала – неполярные (алифатические, ароматические) и полярные (незаряженные, отрицательно и положительно заряженные),
- электрохимическая** – по кислотно-основным свойствам подразделяют нейтральные (большинство), кислые (Асп, Глу) и основные (Лиз, Арг, Гис) аминокислоты,
- физиологическая классификация** – по необходимости для организма выделяют незаменимые (Лей, Иле, Вал, Фен, Три, Тре, Лиз, Мет) и заменимые. Две аминокислоты являются условно незаменимыми (Арг, Гис), т.е. их синтез происходит в недостаточном количестве.

АМИНОКИСЛОТЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Метионин, незаменимая кислота, содержит мобильную метильную группу, которая может передаваться на другие соединения. Благодаря этому она участвует в синтезе холина, фосфолипидов, обмене витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты. В реакциях биосинтеза белка метионин является иницирующей аминокислотой. Он участвует в процессах обезвреживания токсинов в печени.

Метионин ("ациметион") и его активные производные (как вещество "адеметионин" в составе препарата "Гептрал") используют для профилактики и лечения различных заболеваний печени как липотропный фактор, препятствующий накоплению жира, при токсических поражениях печени, при атеросклерозе и в качестве антидепрессанта для улучшения синтеза нейромедиаторов.

Глутаминовая кислота – является предшественником γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющейся тормозным медиатором нервной системы (препараты "Аминалон", "Пикамилон"). ГАМК также играет значительную роль в регуляции тонуса мозговых сосудов кровообращения головного мозга. Сам по себе глутамат является нейромедиаторной аминокислотой, стимулирующей передачу возбуждения в синапсах ЦНС. Кроме этого, глутамат

участвует в обезвреживании аммиака, синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, играет ведущую роль в обмене других аминокислот. Потребность организма в глутаминовой кислоте выше всех остальных аминокислот.

Глицин является медиатором ЦНС тормозного действия. Улучшает метаболизм в тканях мозга. Оказывает успокаивающее действие. Нормализует сон, уменьшает повышенную раздражительность, депрессивные состояния.

Цистеин участвует в метаболизме хрусталика глаза. Зачастую нарушения хрусталика связаны с недостатком цистеина, поэтому цистеин применяют на начальных стадиях катаракты.

Комплексный препарат глутаминовой кислоты, цистеина и глицина "**Вицеин**" используют в виде глазных капель.

Гистидин – условно незаменимая аминокислота. Используется при лечении гепатитов, язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Церебролизин – гидролизат вещества мозга свиньи, содержащий низкомолекулярные пептиды (15%) и аминокислоты (85%). Используется при нарушениях функций ЦНС, мозговых травмах, кровоизлияниях, вегетативных дистониях и т.п.

Препараты для парентерального питания: **полиамин** (набор 13 аминокислот), **вамин** (набор 18 аминокислот), **ваминолакт** (набор 18 аминокислот, соответствующих составу грудного молока), **гидролизин** (гидролизат белков крови крупного рогатого скота), **амино-троф** (гидролизат казеина), **аминосол** (смесь 15 аминокислот), **фибриносол** (гидролизат фибрина крови).

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ

1. Являются **амфотерными** электролитами.

Аминокислоты сочетают в себе свойства кислот и оснований. Соответственно, в водном растворе аминокислоты ведут себя как кислоты – доноры протонов и как основания – акцепторы протонов.

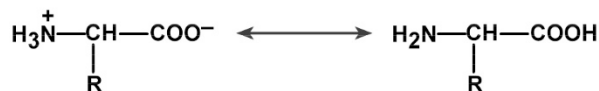
Если общий заряд аминокислоты равен 0, то это ее состояние называют **изоэлектрическим**. Величина pH, при которой заряд аминокислоты равен 0, называется **изоэлектрической точкой** (ИЭТ, pI). Значение изоэлектрической точки зависит от строения радикала аминокислоты:

- pI большинства аминокислот располагается в диапазоне pH от 5,5 (фенилаланин) до 6,3 (пролин),
- pI кислых аминокислот – pI глутамата 3,2, pI аспартата 2,8,
- pI основных аминокислот – pI гистидина 7,6, pI аргинина 10,8, pI лизина 9,7.

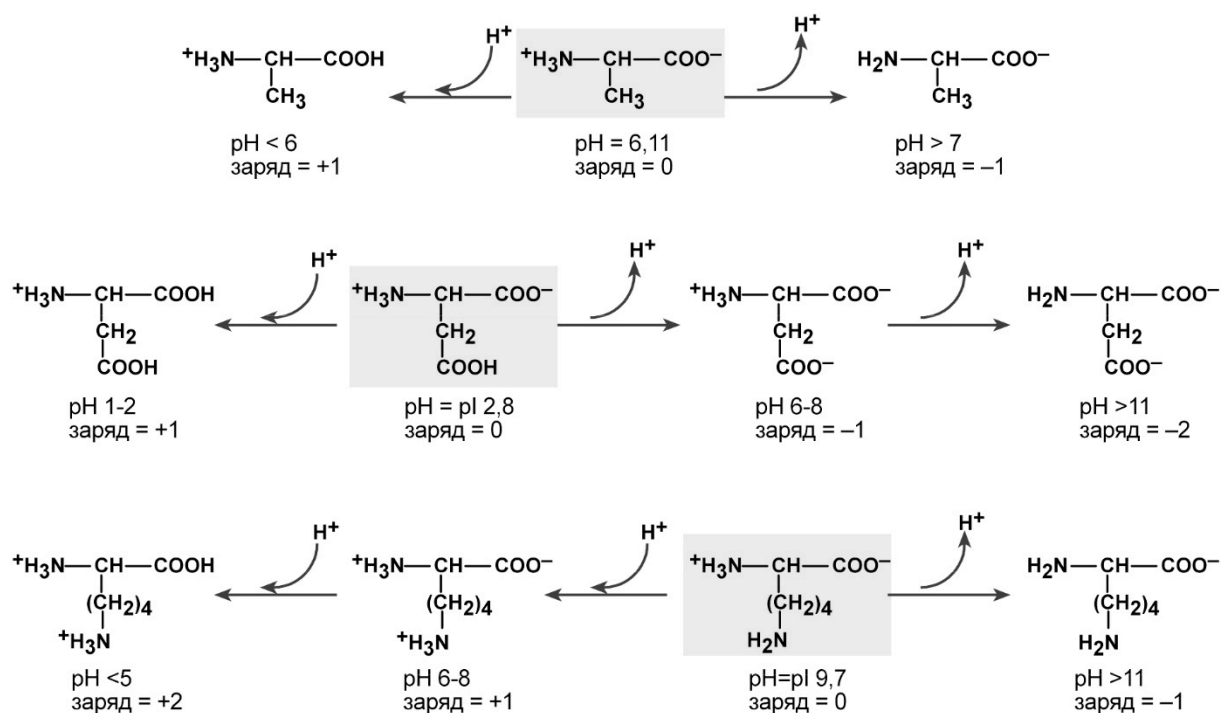
pI гистидина позволяет ему использоваться в гемоглобиновой буферной системе и в функции особых веществ миоцитов (карнозина, анзерина) в которых он содержится. Эти соединения легко принимают и легко отдают ионы водорода при малейших сдвигах pH среды (в норме 7,35-7,45).

2. **Заряд** аминокислот зависит от величины pH среды.

Отправным пунктом для понимания причин появления заряда у аминокислот является величина **изоэлектрической точки** (pI). Ситуация различается для нейтральных, кислых и основных аминокислот.



Амфотерные свойства аминокислот

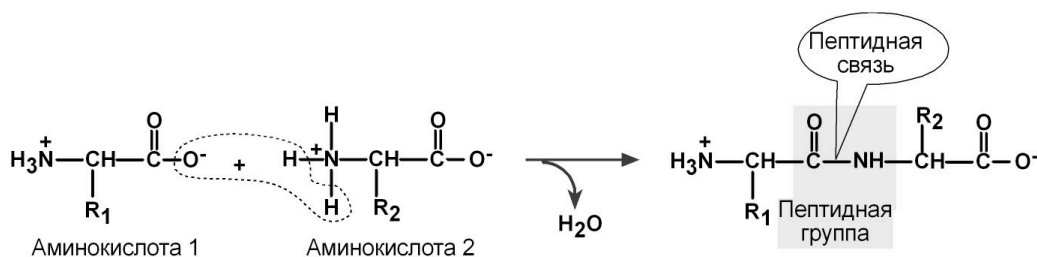


Изменение заряда аминокислот при изменении pH
на примере аланина, аспартата и лизина

СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ

Аминокислоты способны соединяться между собой связями, которые называются **пептидными**, при этом образуется полимерная молекула.

Пептидная связь – это связь между α -карбоксильной группой одной аминокислоты и α -аминогруппой другой аминокислоты.



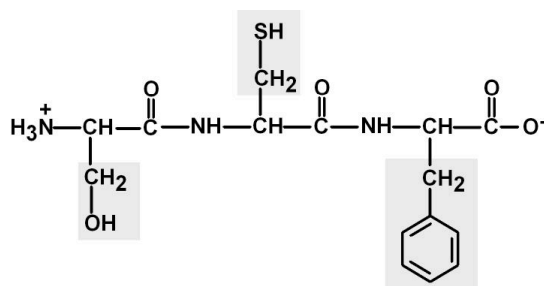
Образование пептидной связи

При необходимости назвать пептид ко всем названиям аминокислот добавляют суффикс "-ил", только последняя аминокислота сохраняет свое название неизменным.

Например, аланил-серил-триптофан или γ -глутаминил-цистеинил-глицин (по-другому называемый глутатион).

К свойствам пептидной связи относятся:

1. **Трансположение** заместителей (радикалов) аминокислот по отношению к C-N связи.

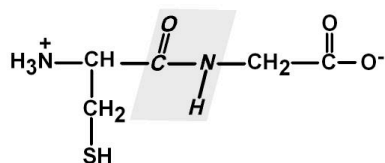


Транс-положение радикалов аминокислот

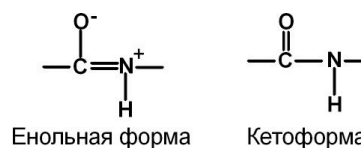
2. Копланарность

Все атомы, входящие в пептидную группу, находятся в одной плоскости, при этом атомы "H" и "O" расположены по разные стороны от пептидной связи.

3. Наличие **кетоформы** и **енольной** формы.

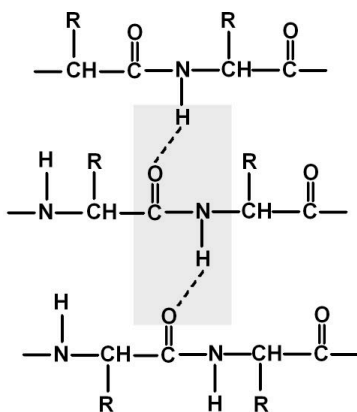


Копланарность атомов пептидной группы

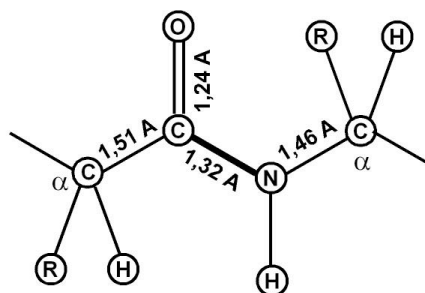


Две формы пептидной связи

4. Способность к образованию **двух водородных связей**. Атомы кислорода и водорода, входящие в пептидную группу, обладают способностью образовывать водородные связи с атомами кислорода и водорода других пептидных групп.



Образование водородных связей между даленными пептидными группами



Длина пептидной и других связей в белке

5. Пептидная связь имеет частично характер **двойной** связи. Ее длина меньше, чем одинарной связи, она является жесткой структурой, и вращение вокруг нее затруднено.

Но так как, кроме пептидной, в белке есть и другие связи, цепочка аминокислот способна вращаться вокруг основной оси, что придает белкам различную конформацию (пространственное расположение атомов).

ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

1. Структурная:

- в соединительной ткани и коже – **коллаген, эластин, кератин**,
- межклеточное пространство формируют **протеогликаны, коллаген, эластин**,
- построение мембран и формирование цитоскелета (интегральные, полуинтегральные и поверхностные белки) – **спектрин** (поверхностный, основной белок цитоскелета эритроцитов), **гликофорин** (интегральный, фиксирует спектрин на поверхности),
- построение органелл – **рибосомы**.

2. Ферментативная:

Все **ферменты** являются **белками**, хотя имеются экспериментальные данные о существовании рибозимов, т.е. рибонуклеиновой кислоты, обладающей каталитической активностью.

3. Гормональная:

Регуляция и согласование обмена веществ в разных клетках организма – такие гормоны как **инсулин** и **глюкагон** являются белками, все гормоны гипофиза являются пептидами или небольшими белками.

4. Рецепторная:

Избирательное связывание гормонов, биологически активных веществ и медиаторов на поверхности мембран или внутри клеток.

5. Транспортная:

Перенос веществ **в крови** – липопротеины (перенос жира), гаптоглобин (транспорт гемма), трансферрин (транспорт железа) или **через мембраны** – Na^+, K^+ -АТФаза (противоположный трансмембранный перенос ионов натрия и калия), Ca^{2+} -АТФаза (выкачивание ионов кальция из клетки).

6. Резервная:

Производство и накопление в яйце яичного альбумина как депо для развития цыпленка. У животных и человека таких специализированных депо нет, но в некотором смысле в качестве депо выступают белки **мышц, лимфоидных органов, эпителиальных тканей и печени**. Эти белки мобилизуются при длительном голодании.

7. Питательная:

Белки грудного молока, использование организмом тканевых белков при голодании.

8. Защитная:

Защитную функцию, предупреждая инфекционный процесс и сохраняя устойчивость организма, выполняют **иммуноглобулины** крови, факторы системы **комплемента** (пропердин), при повреждении тканей работают белки **свертывающей** системы крови - например, фибриноген, протромбин, антигемофильный глобулин. Механическую защиту в виде слизистых и кожи осуществляют **коллаген** и **протеогликаны**.

К защитной функции также можно отнести поддержание постоянства **коллоидно-осмотического** давления крови, интерстиция и внутриклеточных пространств. Белковая буферная система участвует в регуляции **кислотно-щелочного** состояния.

УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВОЙ СТРУКТУРЫ

Белок – это последовательность аминокислот, связанных друг с другом **пептидными связями**. Если количество аминокислот не превышает 10, то новое соединение называется **пептид**; если от 10 до 40 аминокислот – **полипептид**, если более 40 аминокислот – **белок**.

Линейная молекула белка, образующаяся при соединении аминокислот в цепь при помощи пептидных связей, является **первичной структурой**. Образно ее можно сравнить с обычной нитью, на которую навешено до нескольких сотен бусинок двадцати различных

цветов (по числу аминокислот). Структура аминокислот, их последовательность и соотношение в **первичной** структуре определяет дальнейшее поведение молекулы: ее способность изгибаться, сворачиваться, формировать те или иные связи внутри себя.

Формы молекулы, создаваемые при свертывании, последовательно могут принимать **вторичный, третичный и четвертичный** уровень организации.

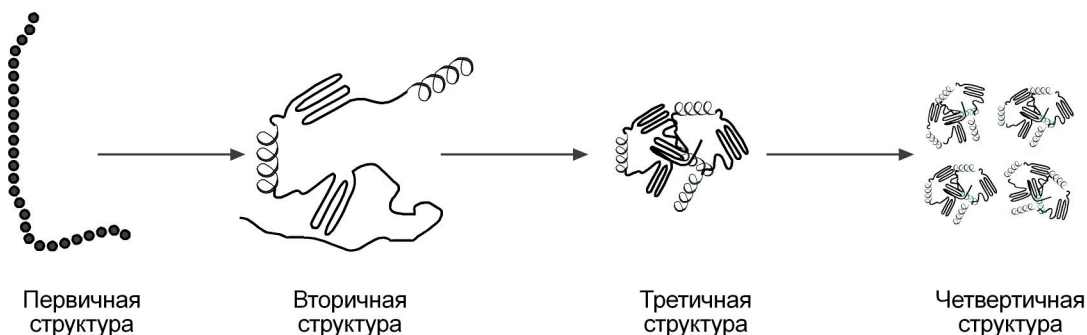


Схема последовательности укладки белков
в четвертичную структуру

На уровне **вторичной** структуры белковые "бусы" способны укладываться в виде спирали (подобно дверной пружине) и в виде складчатого слоя, когда "бусы" уложены змейкой и удаленные части "бус" оказываются рядом.

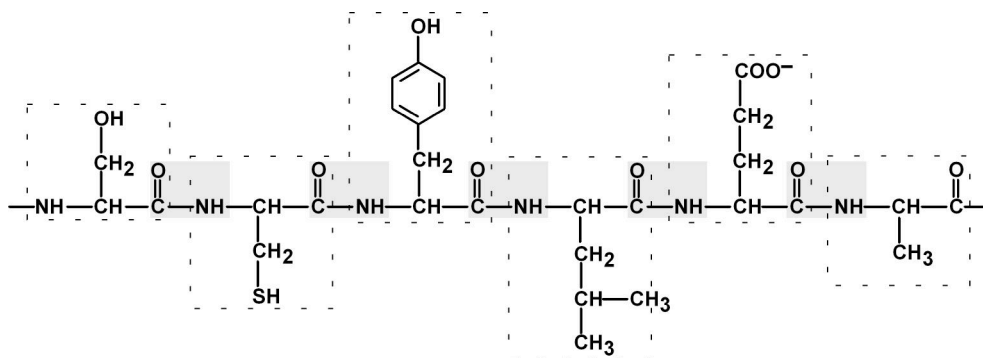
Укладка белка во вторичную структуру плавно переходит в формирование **третичной** структуры. Третичная структура – это отдельные глобулы, в которых белок уложен компактно, в виде трехмерного клубка.

Некоторые белковые глобулы существуют и выполняют свою функцию не поодиночке, а группами по две, три и более штук. Такие группы образуют **четвертичную** структуру белка.

ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА

Это **последовательность** аминокислот в полипептидной цепи. Учитывая, что в синтезе белков принимает участие 20 аминокислот и средний белок содержит 500 аминокислотных остатков, то можно говорить о невообразимом количестве потенциально возможных белков. В организме человека обнаружено около 100 тысяч различных белков.

Первичная структура белков задается последовательностью нуклеотидов в ДНК. Выпадение, вставка, замена нуклеотида приводит к изменению аминокислотного состава и, следовательно, структуры синтезируемого белка.



Расположение аминокислот в первичной структуре белка

Например, при серповидноклеточной анемии в 6 положении β -цепи гемоглобина происходит замена Глу на Вал. Это приводит к синтезу HbS – такого гемоглобина, который в

дезоксиформе полимеризуется и образует кристаллы. В результате эритроциты деформируются, приобретают форму серпа (банана), теряют эластичность и при прохождении через капилляры разрушаются. Это в итоге приводит к анемии, снижению оксигенации тканей и их некрозу.

Если изменение последовательности аминокислот носит не летальный характер, а приспособительный или хотя бы нейтральный, то такой белок может передаваться по наследству и остаться в популяции. В результате возникают новые белки и новые качества организма. Такое явление называется **полиморфизм** белков.

К примеру, возникновение групп крови АВ0 связано с тремя вариантами фермента, осуществляющего присоединение к олигосахариду мембран эритроцитов либо N-ацетилгалактозы (группа А), либо галактозы (группа В), либо фермент не присоединяет дополнительные сахаридные группы (группа 0).

Последовательность и соотношение аминокислот в первичной структуре определяет формирование вторичной, третичной и четвертичной структур.

ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА

Вторичная структура – это способ укладки полипептидной цепи в упорядоченную структуру, при которой аминокислоты взаимодействуют через пептидные группы.

Формирование вторичной структуры вызвано стремлением пептида принять конформацию с наибольшим количеством водородных связей между пептидными группами. Вторичная структура определяется:

- устойчивостью пептидной связи,
- подвижностью С-С связи,
- размером аминокислотного радикала.

Все это вкуче с аминокислотной последовательностью приводит к строго определенной конфигурации белка.

Можно выделить два возможных варианта вторичной структуры: α -спираль (α -структура) и β -структура (β -складчатый слой). Вторичная структура образуется при участии только водородных связей между пептидными группами: атом кислорода одной группы реагирует с атомом водорода следующей, одновременно кислород этой пептидной группы связывается с водородом еще одной и т.д. В одном белке, как правило, одновременно присутствуют α -спираль и β -структура. В **глобулярных** белках преобладает α -спираль, в **фибриллярных** – β -складчатый слой.

α -СПИРАЛЬ

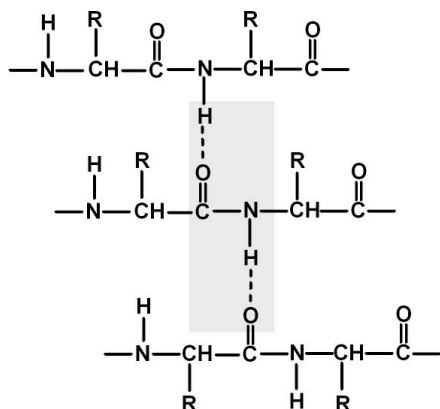
Правозакрученная спираль, образуется при помощи **водородных связей между пептидными группами** 1-го и 4-го, 4-го и 7-го, 7-го и 10-го и так далее аминокислотных остатков.

Формированию спирали препятствуют пролин и гидроксипролин, которые обуславливают “перелом” цепи, ее резкий изгиб.

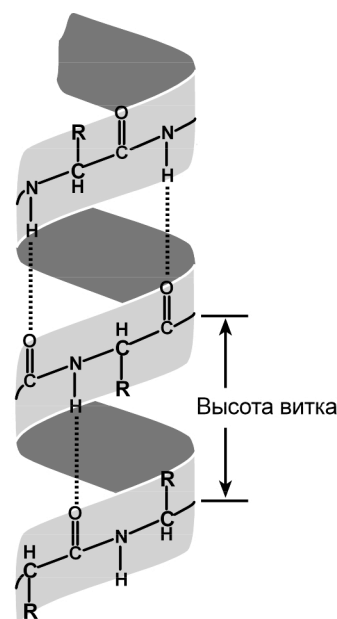
Высота витка составляет 0,54 нм и соответствует 3,6 аминокислотных остатков, 5 полных витков соответствуют 18 аминокислотам и занимают 2,7 нм.

β -СКЛАДЧАТЫЙ СЛОЙ

При формировании β -структуры аминокислоты одной белковой цепи взаимодействуют друг с другом при помощи **водородных связей между пептидными группами**. В этом способе укладки белковая молекула лежит “змейкой”, удаленные отрезки цепи оказываются поблизости друг от друга. В результате пептидные группы ранее удаленных аминокислот белковой цепи оказываются рядом и способны взаимодействовать при помощи водородных связей.



Образование водородных связей между
далекими пептидными группами

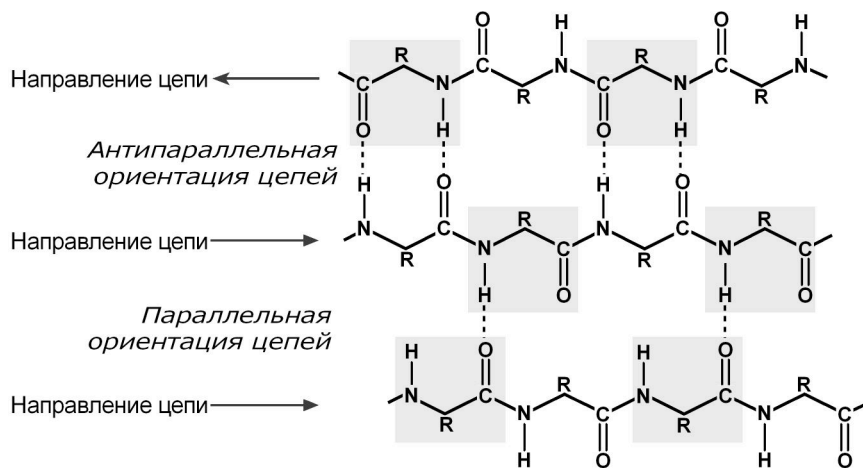


Укладка белка в виде α -спирали

Ориентация реагирующих участков может быть параллельна (когда соседние цепи идут в одном направлении) или антипараллельна (цепи идут в противоположном направлении).

Под направлением белковой цепи понимают направление от N-конца (N-концевой аминокислоты) к С-концу (С-концевой аминокислоте).

Таких взаимодействующих друг с другом участков одного белка может быть от двух до пяти.



Укладка белка в виде β -складчатого слоя

ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА

Третичная структура – это укладка полипептидной цепи в **глобулу** ("клубок"). Четкой границы между вторичной и третичной структурами провести нельзя, в основе третичной структуры лежат стерические взаимосвязи между аминокислотами, отстоящими **далеко** друг от друга в цепи. Благодаря третичной структуре происходит еще более компактное формирование цепи.

Наряду с α -спиралью и β -структурой в третичной структуре обнаруживается так называемая **неупорядоченная** конформация, которая может занимать значительную часть молекулы. В разных белках наблюдается разное соотношение типов структур. Например, **инсулин** содержит 52% α -спирали и 6% β -структуры, **трипсин** – 14% α -спирали и 45% β -структуры.

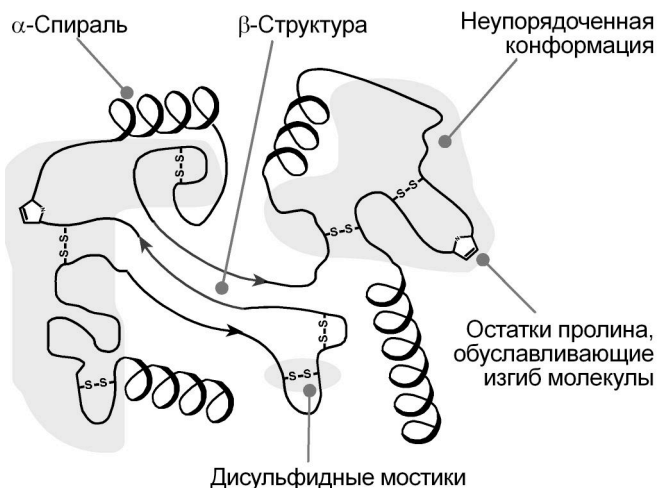
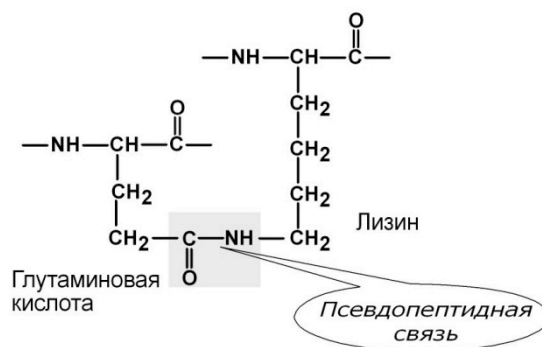


Схема строения третичной структуры белка



Образование псевдопептидной связи

Аминокислоты принимают участие в формировании третичной структуры, образуя связи между своими функциональными группами (радикалами):

- **водородные** – между OH-, COOH-, NH₂-группами радикалов аминокислот,
- **дисульфидные** – между остатками цистеина,
- **гидрофобные** – между остатками алифатических и ароматических аминокислот,
- **ионные** – между COOH-группами глутамата и аспартата и NH₂-группами лизина и аргинина,
- **псевдопептидные** – между дополнительными COOH-группами глутамата и аспартата и дополнительными NH₂-группами лизина и аргинина.

ЧЕТВЕРТИЧНАЯ СТРУКТУРА

Если белки состоят из двух и более полипептидных цепей, связанных между собой нековалентными (не пептидными и не дисульфидными) связями, то говорят, что они обладают четвертичной структурой. Такие агрегаты стабилизируются **водородными** связями, **ионными** и **электростатическими** взаимодействиями между остатками аминокислот, находящихся на поверхности глобулы.

Подобные белки называются олигомерами, а их индивидуальные цепи – протомерами (мономерами, субъединицами). Если белки содержат 2 протомера, то они называются димерами, если 4, то тетрамерами и т.д. Например, **гемоглобин** – белок эритроцитов, переносящий кислород, состоит из 4 гемсодержащих субъединиц – 2 α -субъединицы и 2 β -субъединицы в гемоглобине взрослых, 2 α -субъединицы и 2 γ -субъединицы в фетальном гемоглобине.

Лактатдегидрогеназа – фермент, принимающий активное участие в окислении глюкозы при мышечном сокращении, также включает 4 субъединицы – H (*heart*) и M (*muscle*) в разных сочетаниях: H₄, H₃M₁, H₂M₂, H₁M₃, M₄. Всего 5 изоферментов.

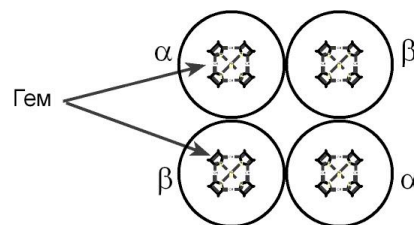
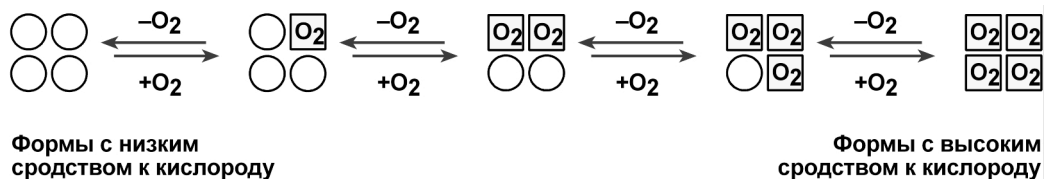


Схема строения молекулы гемоглобина

Креатинкиназа – фермент, участвующий в регенерации АТФ при мышечном сокращении, состоит из 2 субъединиц – В (*brain*) и М (*muscle*) в разных сочетаниях: ВВ, ВМ, ММ. Всего 3 изофермента.

Взаимодействие протомеров друг с другом осуществляется по принципу **комплементарности**, т.е. их поверхность подходит друг другу по геометрической форме и по функциональным группам аминокислот (возникновение ионных и водородных связей).

Так как субъединицы в олигомерах очень тесно взаимодействуют между собой, то любое изменение конформации какой-либо одной субъединицы обязательно влечет за собой изменение других субъединиц. Этот эффект называется **кооперативное взаимодействие**. Например, у гемоглобина такое взаимодействие субъединиц в легких ускоряет в 300 раз присоединение кислорода к гемоглобину. В тканях отдача кислорода также ускоряется в 300 раз.



Кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина

Присоединение в **легких** первой молекулы кислорода к одной из субъединиц гемоглобина изменяет ее конформацию. В результате она начинает влиять на следующую субъединицу, облегчая присоединение к ней кислорода. После этого они вдвоем влияют на третью субъединицу и так далее. В **тканях** первая молекула кислорода отделяется от своей субъединицы не очень легко, вторая уже быстрее и так далее.

Дезоксиформа гемоглобина обозначается как **Т-форма**, напряженная (англ. *tense*), она обладает существенно более низким сродством к кислороду. Оксигенированная форма, или **Р-форма** (англ. *relaxed*), обладает высоким сродством к кислороду.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ

К свойствам белков относят амфотерность, растворимость, способность к денатурации, коллоидные свойства.

АМФОТЕРНОСТЬ

Так как белки содержат кислые и основные аминокислоты, то в их составе всегда имеются свободные кислые (COO^-) и основные (NH_3^+) группы.

Заряд белка зависит от соотношения количества кислых и основных аминокислот. Поэтому, аналогично аминокислотам, белки заряжаются положительно при уменьшении pH, и отрицательно при его увеличении. Если pH раствора соответствует **изоэлектрической точке белка**, то заряд белка равен 0.

Если в пептиде или белке преобладают **кислые** аминокислоты (глутамат и аспартат), то при нейтральных pH заряд белка **отрицательный** и изоэлектрическая точка находится в **кислой** среде. Для большинства природных белков изоэлектрическая точка находится в диапазоне pH 4,8-5,4, что свидетельствует о преобладании в их составе глутаминовой и аспарагиновой аминокислот.

Если в белке преобладают **основные** аминокислоты (лизин и аргинин) – при нейтральных рН заряд обусловлен этими, **положительно** заряженными, аминокислотами.

Амфотерность имеет значение для выполнения белками некоторых функций, например, их **буферные свойства**, т.е. способность поддерживать неизменным рН крови, основаны на способности присоединять ионы H^+ при закислении среды или отдавать их при защелачивании.

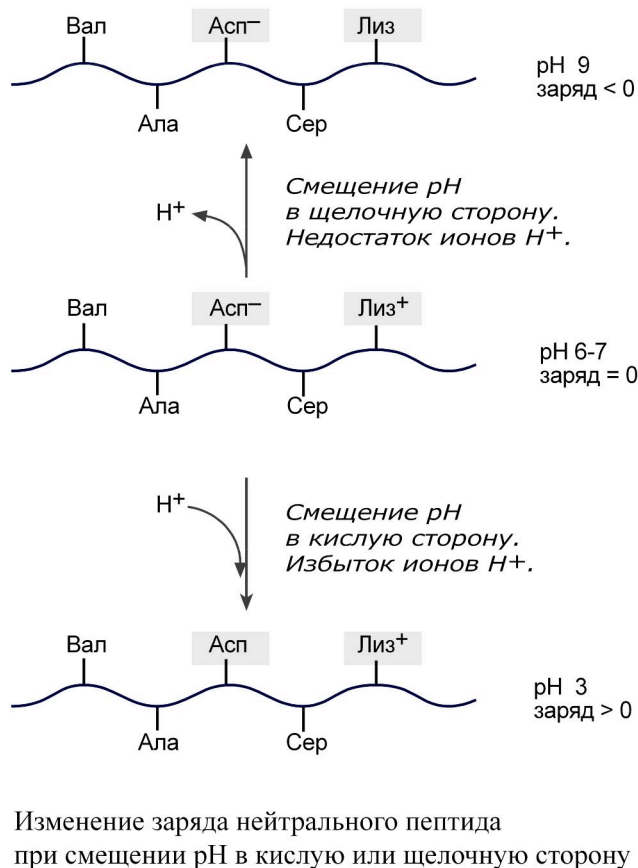
С практической стороны наличие амфотерности позволяет разделять белки **по заряду** (электрофорез) или использовать изменение величины рН раствора для **осаждения** какого-либо известного белка. Наличие как положительных, так и отрицательных зарядов в белке обуславливает их способность к **высаливанию** (см "Обратимое осаждение" белков), что удобно для выделения белков в нативной конформации.

Влияние рН на заряд белка

При смещении рН в растворе изменяется концентрация ионов H^+ . При закислении среды (**при снижении рН**) ниже изоэлектрической точки ионы H^+ при соединяются к отрицательно заряженным группам глутаминовой и аспарагиновой кислот и нейтрализуют их. Заряд белка становится **положительным**.

При увеличении рН в растворе выше изоэлектрической точки концентрация ионов H^+ снижается и положительно заряженные группы белка (NH_3^+ -группы лизина и аргинина) теряют протоны, их заряд исчезает. Суммарный заряд белка становится **отрицательным**.

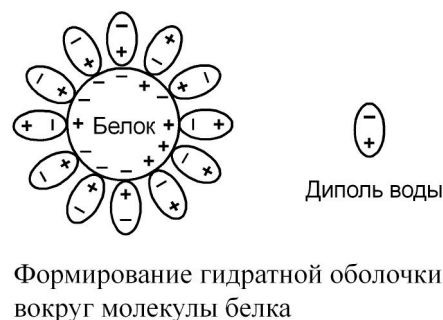
При физиологических рН буферная емкость белков плазмы крови весьма ограничена, т.к. диапазон смещения рН крови даже при патологии не захватывает изоэлектрические значения рН для глутамата, аспартата, лизина, аргинина. Только гемоглобин, который содержит до 8% гистидина (pI 7,6) обладает существенной буферной емкостью.



РАСТВОРИМОСТЬ

Так как большинство белков несет много заряженных групп, то в целом они **водорастворимы**. Растворимость объясняется:

- наличием **заряда** и взаимоотталкиванием заряженных молекул белка,
- наличием **гидратной оболочки** – чем больше полярных и/или заряженных аминокислот в белке, тем больше гидратная оболочка (например, 100 г белка альбумина связывает 30-50 г воды).



МЕТОДЫ ОСАЖДЕНИЯ БЕЛКОВ

Так как растворимость белков зависит от **заряда** и наличия **гидратной оболочки**, то исчезновение одного или обоих этих факторов ведет к осаждению белка.

ДЕНАТУРАЦИЯ

Денатурация – необратимое осаждение белка из-за разрыва связей, стабилизирующих четвертичную, третичную, вторичную структуры белка, сопровождаемое изменением растворимости, вязкости, химической активности, снижением или полной потерей биологической функции.

1. **Физическая** денатурация – повышение температуры, ультрафиолетовое и микроволновое излучение, механические воздействия, ионизация заряженными частицами.
2. **Химическая**:
 - кислоты и щелочи образуют водородные связи с пептидными группами,
 - органические растворители образуют водородные связи и вызывают дегидратацию,
 - алкалоиды образуют связи с полярными группами и разрывают систему водородных и ионных связей
 - тяжелые металлы взаимодействуют с заряженными радикалами, нейтрализуют отрицательные заряды и разрывают систему водородных и ионных связей.

ОБРАТИМОЕ ОСАЖДЕНИЕ

Обратимость осаждения белков обусловлена сохранением первичной структуры белка. Восстановление физико-химических и биологических свойств белка называется **ренативация (ренатурация)**. Иногда для ренативации достаточно просто удалить денатурирующий объект.

Высаливание

Высаливание – это добавление растворов нейтральных солей (Na_2SO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$). Анионы (SO_4^{2-}) и катионы (Na^+ , NH_4^+) взаимодействуют с зарядами белка (группы NH_4^+ и COO^-). В результате **заряд исчезает**, и соответственно, исчезает взаимоотталкивание молекул. Одновременно резко уменьшается **гидратная оболочка**. Это ведет к "слипанию" молекул и осаждению.

Так как белки плазмы крови отличаются по размерам, заряду, строению, то можно подобрать такие количества соли, которые вызовут осаждение менее устойчивых белков, пока другие еще будут растворены.

Например, подобным образом раньше определяли соотношение альбумины/глобулины в плазме крови. Альбумины, как более полярные молекулы, остаются в растворенном состоянии при 50% насыщении раствора нейтральными солями, в то время как глобулины в этих условиях уже осаждаются. В **норме** соотношение альбумины/глобулины в плазме крови равно 1,2-1,8.

Осаждение водоотнимающими средствами

При добавлении водоотнимающих средств (ацетон, этанол) происходит отнятие у белка гидратной оболочки, но не заряда. Растворимость несколько снижается, но денатурации не наступает. Например, антисептическое действие этанола.

Изменение pH

Мягкое изменение pH до изоэлектрической точки белка ведет к исчезновению заряда, уменьшению гидратной оболочки и снижению растворимости молекулы.

СВОЙСТВА БЕЛКОВЫХ РАСТВОРОВ

Свойства белковых растворов определяются большими размерами молекул, т.е. белки являются коллоидными частицами и образуют **коллоидные** растворы. К свойствам коллоидных растворов относятся:

1. Рассеивание луча света, проходящего через белковый раствор, и образование **светящегося конуса** – эффект Тиндаля.
2. Малая скорость **диффузии**.
3. Неспособность белковых частиц проникать через **полунепроницаемые** мембраны (целлофан), т.к. их поры меньше диаметра белков. Это используется в **диализе** – очистка белковых препаратов от посторонних примесей и лежит в основе работы "искусственной почки" для лечения острой почечной недостаточности.
4. Создание **онкотического** давления, то есть перемещение воды в сторону более высокой концентрации белка, что проявляется, например, как формирование отеков при повышении проницаемости сосудистой стенки.
5. Высокая **вязкость** в результате сил сцепления между крупными молекулами, что проявляется, например, при образовании гелей и студней.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

По функции

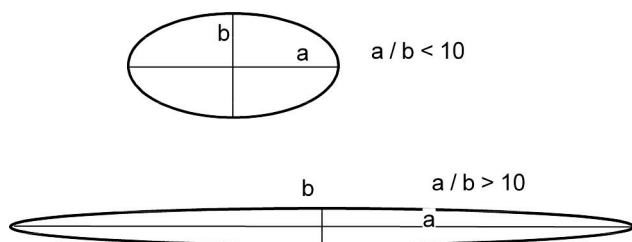
См выше "Функции белков"

По строению

1. По форме молекулы

Глобулярные – соотношение продольной и поперечной осей составляет <10 и в большинстве случаев не более 3-4. Они характеризуются компактной укладкой полипептидных цепей. Например, инсулин, альбумин, глобулины плазмы крови.

Фибриллярные – соотношение осей >10 . Они состоят из пучков полипептидных цепей, спиралью навитых друг на друга и связанные между собой поперечными ковалентными и водородными связями. Выполняют защитную и структурную функции. Например, кератин, миозин, коллаген.



Схематичное изображение глобулярных (вверху) и фибриллярных (внизу) белков

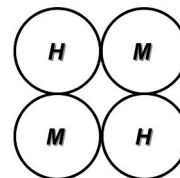


Схема строения фермента лактатдегидрогеназы-3 (H_2M_2)

2. По количеству белковых цепей в одной молекуле

- **мономерные** – имеют одну субъединицу (протомер), например, альбумин, миоглобин.
- **полимерные** – имеют несколько субъединиц. Например, гемоглобин (4 субъединицы), лактатдегидрогеназа (4 субъединицы), креатинкиназа (2 субъединицы),

3. По химическому составу

Простые – содержат в составе только аминокислоты (альбумины, глобулины, гистоны, протамины). Подробно эти белки характеризуются ниже.

Сложные – кроме аминокислот имеются небелковые компоненты (нуклеопротеины, фосфопротеины, металлопротеины, липопротеины, хромопротеины, гликопротеины). Подробно эти белки характеризуются ниже.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОСТЫХ БЕЛКОВ

Структура простых белков представлена только полипептидной цепью (альбумин, инсулин). Однако необходимо понимать, что многие простые белки (например, альбумин) не существуют в „чистом” виде, они всегда связаны с какими-либо небелковыми веществами. Их относят к простым белкам, т.к. связи с небелковой группой слабые.

АЛЬБУМИНЫ

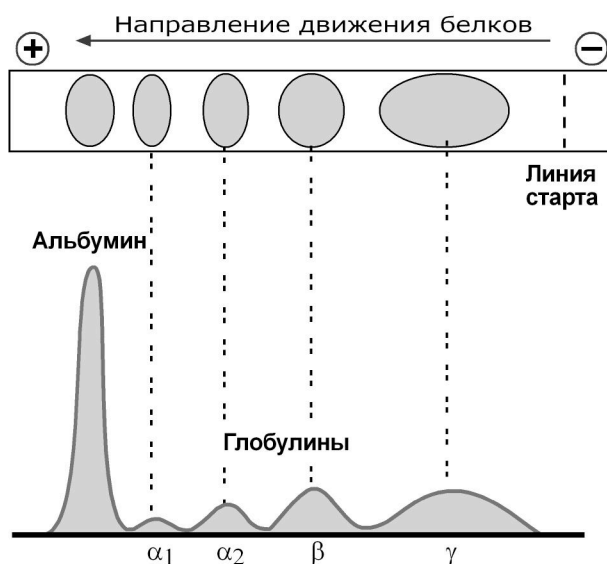
Группа глобулярных белков плазмы крови с молекулярной массой 69 кДа, имеют кислые свойства и отрицательный заряд при физиологических рН, т.к. содержат много глутаминовой кислоты. Легко адсорбируют полярные и неполярные молекулы, являются в крови переносчиком многих веществ, в первую очередь **билирубина** и **жирных кислот**.

В природе альбумины входят в состав не только плазмы крови (сывороточные альбумины), но и яичного белка (овальбумин), молока (лактальбумин), являются запасными белками семян высших растений.

ГЛОБУЛИНЫ

Группа разнообразных белков плазмы крови с молекулярной массой до 100 кДа, несут отрицательный заряд, слабокислые или нейтральные. Они мало гидратированы, по сравнению с альбуминами меньше устойчивы в растворе и легче осаждаются, что используется в клинической диагностике в „осадочных” пробах (**тимоловая проба**, **проба Вельтмана**). Часто содержат углеводные компоненты.

При обычном электрофорезе разделяются, как минимум, на **4 фракции** – α_1 , α_2 , β и γ .



Схематичное изображение электрофореграммы и графического результата обработки электрофореграмм

Так как глобулины включают в себя разнообразные белки, то их **функции** многочисленны. Часть α -глобулинов обладает антипротеазной активностью, что защищает белки крови от преждевременного разрушения, например, **α_1 -антитрипсин**, **α_1 -антихимотрипсин**,

α_2 -макроглобулин. Некоторые глобулины способны к связыванию определенных веществ: **трансферрин** (переносчик ионов железа), **церулоплазмин** (переносчик ионов меди), **гаптоглобин** (переносчик гемоглобина), **гемопексин** (переносчик тема). γ -Глобулины являются **антителами** и обеспечивают иммунную защиту организма.

ГИСТОНЫ

Гистоны – внутриядерные белки массой около 24 кДа. Обладают выраженными основными свойствами, поэтому при физиологических значениях pH заряжены положительно и связываются с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), образуя дезоксирибонуклеопротеины. Существуют 5 типов гистонов – очень богатый лизином (29%) гистон **H1**, другие гистоны **H2a**, **H2b**, **H3**, **H4** богаты лизином и аргинином (в сумме до 25%).

Радикалы аминокислот в составе гистонов могут быть метилированы, ацетилированы или фосфорилированы. Это изменяет суммарный заряд и другие свойства белков.

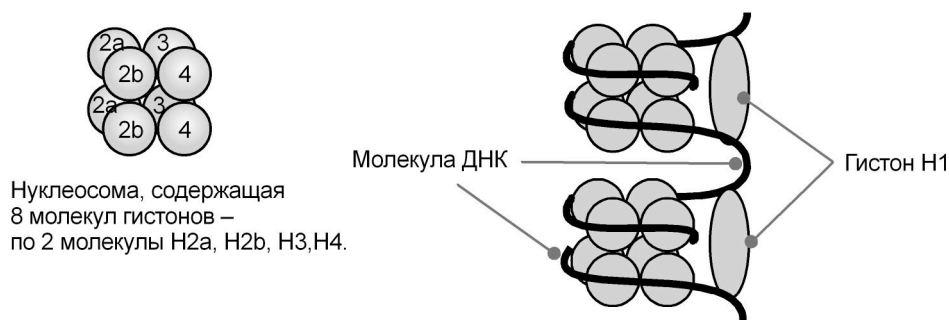


Схема строения нуклеосом и их связывания друг с другом

Можно выделить две **функции** гистонов:

1. Регулируют активность генома, а именно **препятствуют транскрипции**.
2. Структурная – **стабилизируют** пространственную структуру ДНК.

Гистоны образуют **нуклеосомы** – октаэдрические структуры, составленные из гистонов H2a, H2b, H3, H4. Гистон H1 связан с молекулой ДНК, не позволяя ей "соскользнуть" с гистонного октамера. ДНК обвивает нуклеосому 2,5 раза после чего обвивает следующую нуклеосому. Благодаря такой структуре достигается уменьшение размеров ДНК в 7 раз. Далее нить ДНК с нуклеосомами складывается в суперспираль и "суперсуперспираль". Таким образом, гистоны участвуют в плотной упаковке ДНК при формировании хромосом.

Благодаря гистонам в конечном итоге размеры ДНК уменьшаются в тысячи раз: длина ДНК достигает 6-9 см (10^{-1}), а размеры хромосом – всего несколько микрометров (10^{-6}).

ПРОТАМИНЫ

Это белки массой от 4 кДа до 12 кДа, имеются в ядрах сперматозоидов многих организмов, в сперме рыб они составляют основную массу белка. Протамины являются заместителями гистонов и служат для организации хроматина в спермиях. По сравнению с гистонами протамины отличаются резко увеличенным содержанием аргинина (до 80%). Также, в отличие от гистонов, протамины обладают только структурной функцией, регулирующей функции у них нет, хроматин в сперматозоидах неактивен.

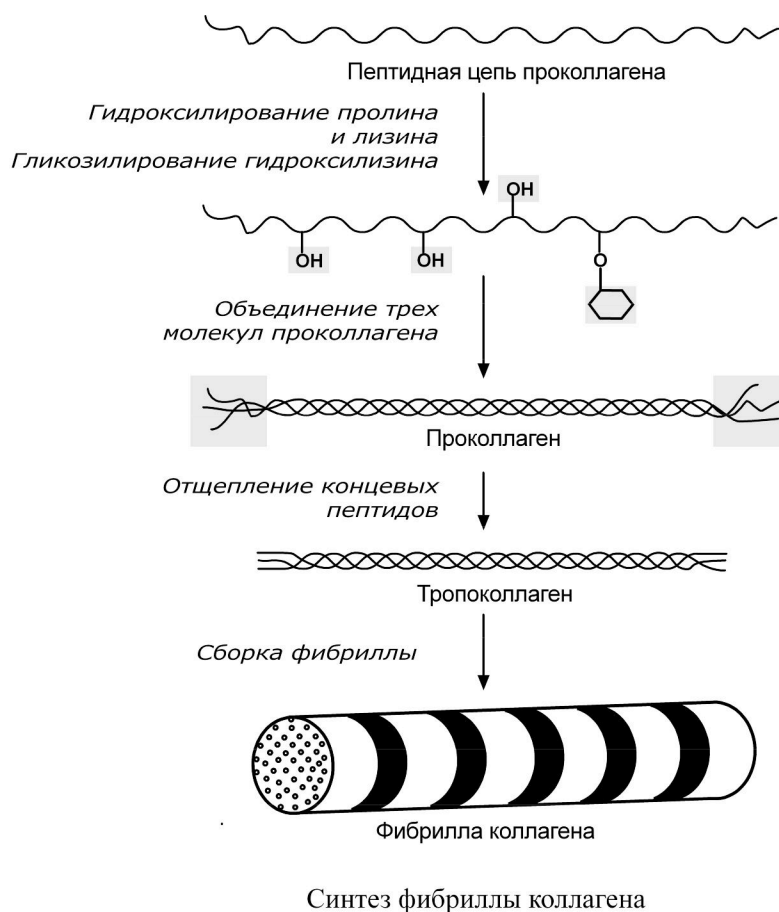
КОЛЛАГЕН

Фибриллярный белок с уникальной структурой. Составляет основу межклеточного вещества соединительной ткани сухожилий, кости, хряща, кожи, но имеется, конечно, и в других тканях.

Полипептидная цепь коллагена включает 1000 аминокислот и носит название α -цепь. Насчитывается около 30 вариантов α -цепи коллагена, но все они обладают одним общим признаком – в большей или меньшей степени включают повторяющийся триплет [Гли-Х-У], где Х и У – любые, кроме глицина, аминокислоты. В положении Х чаще находится пролин или, гораздо реже, 3-оксипролин, в положении У встречается пролин и 4-оксипролин. Также в положении У часто находится аланин, лизин и 5-оксилизин. На другие аминокислоты приходится около трети от всего количества аминокислот. Гидроксилирование пролина и лизина осуществляют соответствующие **гидроксилазы**, железосодержащие ферменты, для их полноценной работы необходим витамин С (аскорбиновая кислота).

Структура пролина и оксипролина не позволяет образовать α -спиральную структуру, из-за этого образуется левозакрученная спираль, где на один виток приходится 3 аминокислотных остатка. Коллаген обычно содержит моносахаридные (галактоза) и дисахаридные (глюкоза-галактоза) молекулы, соединенные с ОН-группами некоторых остатков оксилизина.

Молекула тропоколлагена построена из 3 α -цепей, сплетенных между собой в плотный жгут – тропоколлаген (длина 300 нм, диаметр 1,6 нм). Полипептидные цепи прочно связаны между собой через ϵ -аминогруппы остатков лизина. Тропоколлаген формирует крупные коллагеновые фибриллы диаметром 10-300 нм. Поперечная исчерченность фибриллы обусловлена смещением молекул тропоколлагена друг относительно друга на 1/4 их длины.



Время полужизни коллагена исчисляется неделями и месяцами. Ключевую роль в его обмене играет коллагеназа, расщепляющая тропоколлаген на 1/4 расстояния с С-конца между глицином и лейцином. В результате распада коллагена появляется свободный гидроксипролин. При поражении соединительной ткани (болезнь Пейджета, гиперпаратиреозидизм) экскреция гидроксипролина возрастает и имеет диагностическое значение.

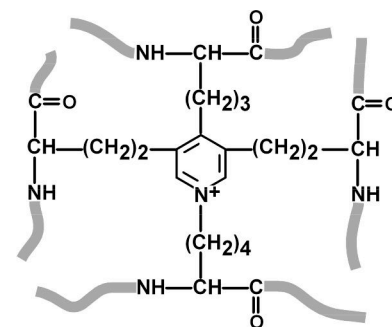
По мере старения организма в тропоколлагене образуется все большее число поперечных связей, что делает фибриллы коллагена в соединительной ткани более жесткими и хрупкими. Это ведет к повышенной ломкости кости и снижению прозрачности роговицы глаза в старческом возрасте.

ЭЛАСТИН

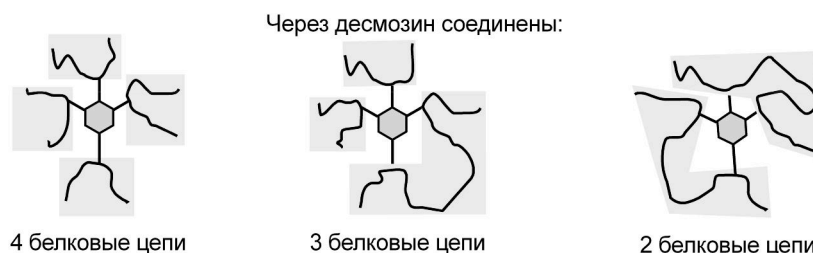
По строению в общих чертах эластин схож с коллагеном. Находится в связках, эластичном слое сосудов. Структурной единицей является тропоэластин с молекулярной массой 72 кДа и длиной 800 аминокислотных остатков. В нем гораздо больше лизина, валина, аланина и меньше гидроксипролина. Отсутствие пролина обуславливает наличие спиральных эластичных участков.

Характерной особенностью эластина является формирование из четырех молекул лизина своеобразной структуры – **десмозина**, который своими 4-мя группами объединяет белковые цепи в системы, способные растягиваться во всех направлениях.

α -Аминогруппы и α -карбоксильные группы десмозина включаются в пептидные связи одной или нескольких белковых цепей.



Строение десмозина
(в составе эластина)



Роль десмозина в соединении белковых цепей

СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ СЛОЖНЫХ БЕЛКОВ

У сложных белков, кроме белковой цепи, имеется дополнительная небелковая группа. Она называется **лиганд**, (лат. *ligo* – связываю) то есть молекула, связанная с белком. В случае если лиганд несет структурную и/или функциональную нагрузку, он называется **простетической группой**.

В роли лиганда могут выступать любые молекулы:

- молекулы, выполняющие в белке структурную функцию – липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты, минеральные элементы, какие-либо другие органические соединения: гем в гемоглобине, углеводы в гликопротеинах, ДНК и РНК в нуклеопротеинах, медь в церулоплазмине,
- переносимые белками молекулы: железо в трансферрине, гемоглобин в гаптоглобине, гем в гемопексине,
- субстраты для ферментов – любые молекулы и даже другие белки.

Узнавание лиганда обеспечивается:

- комплементарностью структуры центра связывания белка структуре лиганда, иначе говоря, пространственным и химическим соответствием белка и лиганда. Они подходят друг к другу как ключ к замку, например, соответствие фермента и субстрата,

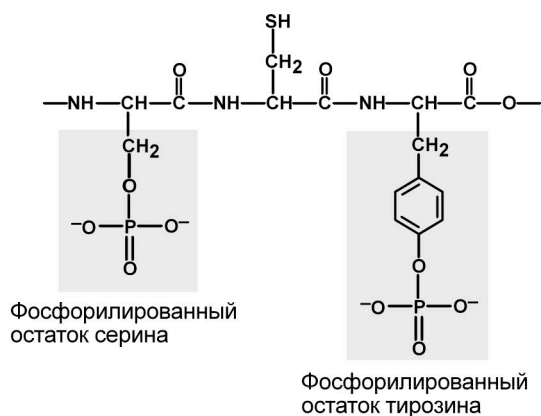
- иногда узнавание может зависеть от реакционной способности атома, к которому присоединяется лиганд. Например, связывание кислорода железом гемоглобина, или жирной кислоты с альбумином.

Функции лиганда в составе сложного белка разнообразны:

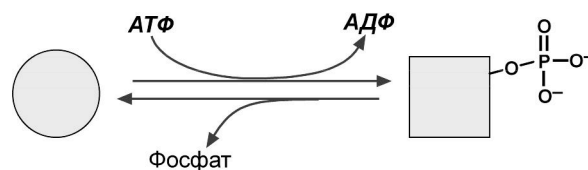
- изменяет свойства белков (заряд, растворимость, термолабильность), например, фосфорная кислота в фосфопротеинах или остатки моносахаридов в гликопротеинах,
- защищает белок от протеолиза вне и внутри клетки, например, углеводная часть в гликопротеинах,
- обеспечивает возможность транспорта нерастворимых в воде соединений, например, перенос жиров липопротеинами,
- придает биологическую активность и определяет функцию белка, например, нуклеиновая кислота в нуклеопротеинах, гем в гемоглобине, углевод в рецепторных белках,
- влияет на проникновение через мембраны, внутриклеточную миграцию, сортировку и секрецию белков, это выполняет, как правило, углеводный остаток.

ФОСФОПРОТЕИНЫ

Фосфопротеины – это белки, в которых присутствует фосфатная группа, она связывается с пептидной цепью через остатки тирозина, серина, треонина (т.е. тех аминокислот, которые содержат ОН-группу).



Способы присоединения фосфорной кислоты к белкам



Изменение активности белка путем фосфорилирования-дефосфорилирования

Фосфорная кислота может выполнять:

1. **Структурную** роль, придавая заряд, растворимость и изменяя свойства белка, например, в казеине молока, яичном альбумине.
2. **Функциональную** роль. В клетке присутствует много белков, которые связаны с фосфатом не постоянно, а в зависимости от активности метаболизма. Белок может многократно переходить в фосфорилированную или в дефосфорилированную форму, что играет регулируемую роль в его работе. Например, 1) ферменты **гликогенсинтаза** и **гликогенфосфоорилаза** (см "Регуляция активности ферментов"), 2) **гистоны** в фосфорилированном состоянии менее прочно связываются с ДНК и активность генома возрастает.

НУКЛЕОПРОТЕИНЫ

Нуклеопротеины – это белки, связанные с нуклеиновыми кислотами. Они составляют существенную часть рибосом, хроматина, вирусов.

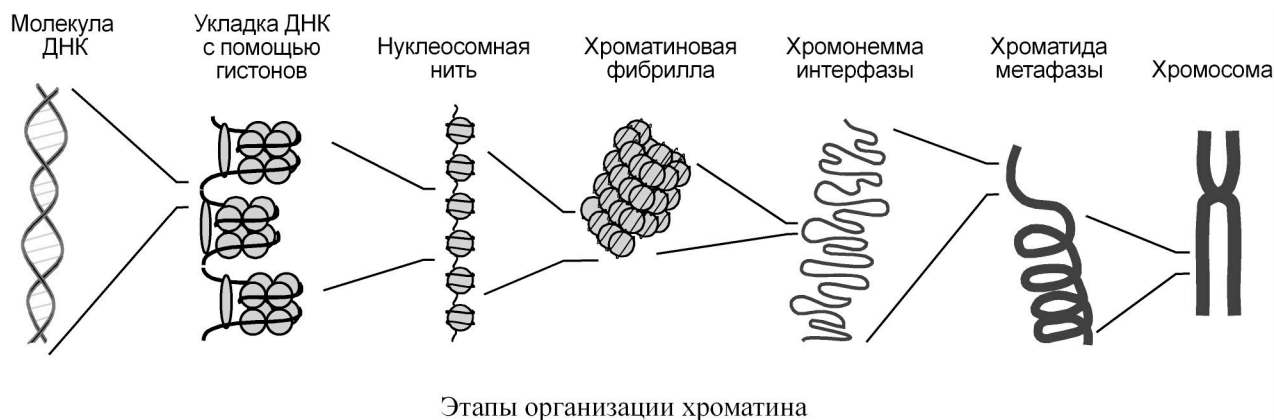
В рибосомах **рибонуклеиновая** кислота (РНК) связывается со специфическими рибосомальными белками.

Вирусы являются практически чистыми рибо- и дезоксирибонуклеопротеинами.

В **хроматине** нуклеиновая кислота представлена **дезоксирибонуклеиновой** кислотой, связанной с разнообразными белками, среди которых можно выделить две основные группы

– гистоны и негистоновые белки. Начальный этап упаковки ДНК осуществляют гистоны, более высокие уровни обеспечиваются другими белками.

В начале молекула ДНК обвивается вокруг гистонов, образуя нуклеосомы. Сформированная таким образом **нуклеосомная нить** напоминает бусы, которые складываются в суперспираль (хроматиновая **фибрилла**) и суперсуперспираль (**хромонемма** интерфазы).



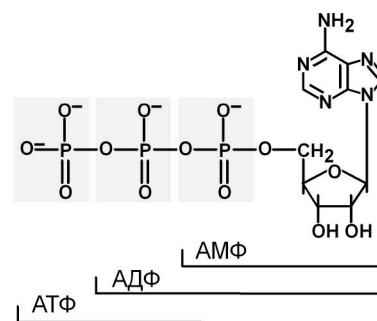
Нуклеиновые кислоты являются полимерными молекулами и состоят из мономеров, называемых **нуклеотидами**. Нуклеотид содержит фосфорную кислоту (один, два или три остатка), сахар (рибозу или дезоксирибозу), азотистое основание (аденин, гуанин, цитозин, урацил либо тимин).



Самым распространенным в природе является нуклеотид **аденозинтрифосфат**, используемый как высокоэнергетическое соединение для реакций трансмембранного переноса веществ и реакций синтеза.

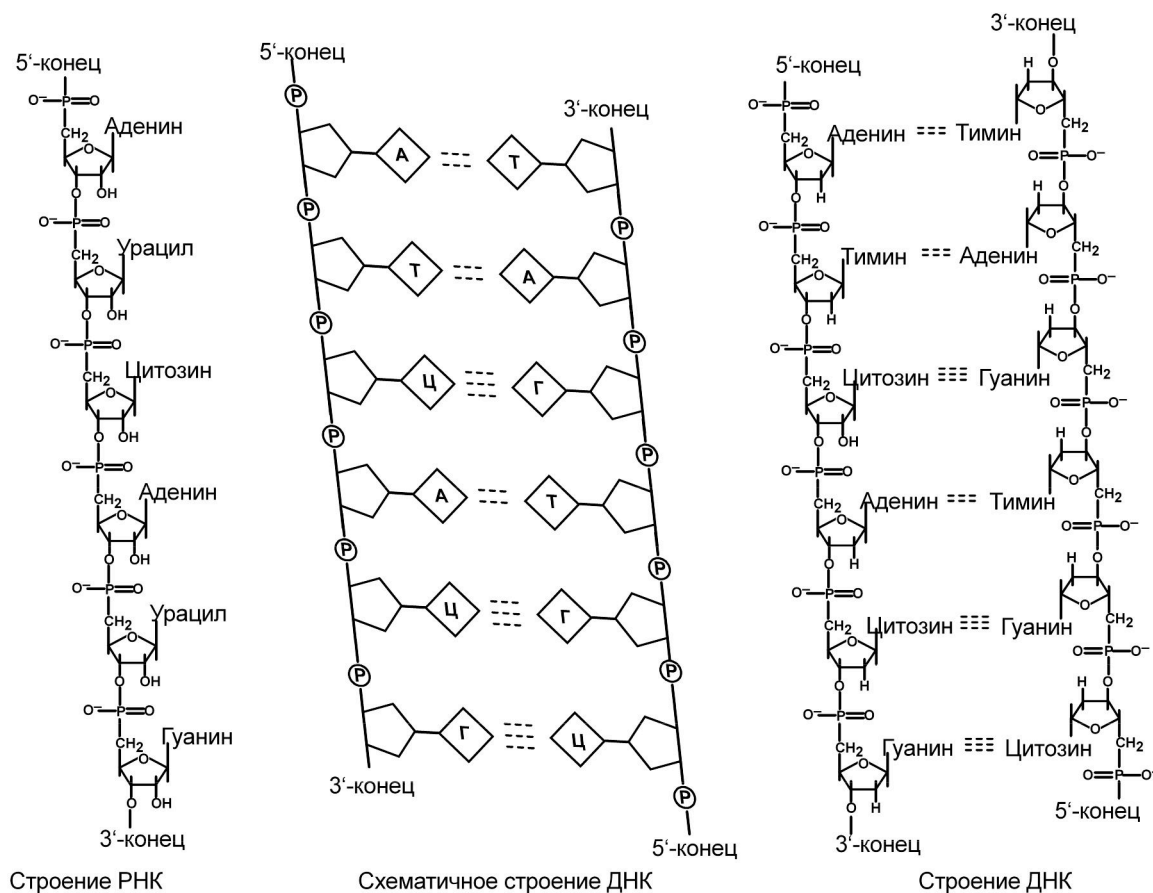
Связываясь через фосфатные остатки, нуклеотиды образуют длинные цепочки – нуклеиновые кислоты.

Выделяют два вида нуклеиновых кислот в зависимости от пентозы, входящей в их состав – рибонуклеиновая кислота (РНК) и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Сахарофосфатный остов в ДНК и РНК заряжен **отрицательно** благодаря заряду фосфатных групп. В то же время пуриновые и пиримидиновые основания **гидрофобны**.



Строение адениловых нуклеотидов

Цепи ДНК и РНК обладают направленностью, т.е. имеют 3'-конец и 5'-конец. В ДНК цепи антипараллельны, т.е. направлены в разные стороны. Имеется комплементарность азотистых оснований, соответствие аденин комплементарен тимину ($A=T$), гуанин комплементарен цитозину ($G \equiv C$).



Строение нуклеиновых кислот

ЛИПОПРОТЕИНЫ

К липопротеинам, строго говоря, принадлежат только белки, содержащие ковалентно связанные липиды. Однако традиционно к липопротеинам относят и надмолекулярные образования, выполняющие транспортную функцию и состоящие из белков и молекул всех классов липидов – **транспортные** липопротеины.

Структуру транспортных липопротеинов можно сравнить с орехом, у которых имеется скорлупа и ядро. "Скорлупа" липопротеина является гидрофильной, ядро – гидрофобное. Ядро формируют неполярные **эфиры холестерина** и **триацилглицеролы**. В поверхностном слое ("скорлупе") находятся **фосфолипиды**, свободный **холестерол**, **белки**.

Белки в липопротеинах называются апобелками, их выделяют несколько видов: А, В, С и D. В каждом типе липопротеинов преобладают соответствующие ему апобелки.

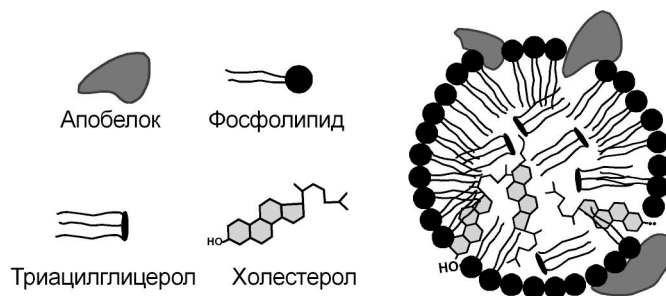


Схема строения липопротеина

Выделяют четыре основных класса липопротеинов:

- хиломикроны (ХМ),
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП, α -липопротеины, α -ЛП),
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП, β -липопротеины, β -ЛП),
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре- β -липопротеины, пре- β -ЛП).

Липопротеины различаются по составу, т.е. по соотношению триацилглицеролов, холестерина и его эфиров, фосфолипидов, белков:

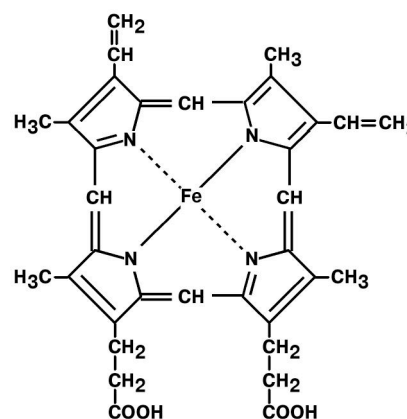
Типы липопротеинов	По направлению сверху вниз происходит изменение состава:
Хиломикроны (до 90% липидов)	Увеличение количества белка
ЛПОНП	Увеличение количества фосфолипидов
ЛПНП	Уменьшение количества триацилглицеролов
ЛПВП (до 80% белков)	

ХРОМОПРОТЕИНЫ

Хромопротеины содержат окрашенные простетические группы. Сюда относят гемопро-теины (содержат гем), ретинальпротеины (содержат витамин А), флавопротеины (содержат витамин В₂), кобамидпротеины (содержат витамин В₁₂).

Гемопро-теины

Подразделяются на неферментативные (гемоглобин, миоглобин) и ферменты (цитохромы, каталаза, пероксидаза). Небелковой частью их является гем – структура, включающая в себя порфириновое кольцо (состоящее из 4 пиррольных колец) и иона Fe²⁺. Железо связывается с порфириновым кольцом двумя координационными и двумя ковалентными связями.



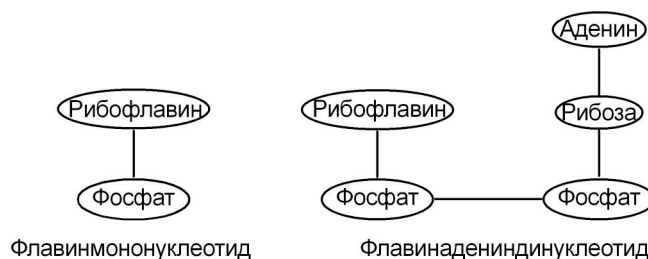
Строение гема

Цитохромы

Цитохромы отличаются аминокислотным составом пептидных цепей и числом цепей и разделяются на типы а, b, с, d. Все они неспособны связывать кислород, кроме цитохрома а₃, который содержит ионы меди. Цитохромы находятся в составе дыхательной цепи митохондрий и цепи микросомального окисления.

Флавопротеины

Флавопротеины являются ферментами окислительно-восстановительных реакций, например, **сукцинатдегидрогеназа**, **глицерол-3-фосфатдегидрогеназа**. Они в качестве небелковой части содержат производные витамина В₂ – флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД). Флавинадениндинуклеотид представляет комплекс из двух нуклеотидов – аденозинмонофосфата и флавиномононуклеотида.



Схематичное изображение ФМН и ФАД

МЕТАЛЛОПРОТЕИНЫ

Металлопротеины, кроме белка, содержат ионы одного или нескольких металлов. Металлопротеины часто являются ферментами. Ионы металлов соединены координационными связями с функциональными группами белка и выполняют следующие функции:

- о участвуют в ориентации субстрата в активном центре фермента,
- о входят в состав активного центра фермента и участвуют в катализе, например, служат акцепторами электронов на определенной стадии ферментативной реакции.

К металлопротеинам, например, относятся белки, содержащие:

- о медь – **цитохромоксидаза**, в комплексе с другими ферментами дыхательной цепи митохондрий участвует в синтезе АТФ,
- о железо – **ферритин**, депонирующий железо в клетке, **трансферрин**, переносящий железо в крови, **сукцинатдегидрогеназа** (фермент ЦТК),
- о цинк – **алкогольдегидрогеназа**, обеспечивающая метаболизм этанола и других спиртов, **лактатдегидрогеназа**, участвующая в метаболизме молочной кислоты, **карбоангидраза**, образующая угольную кислоту из CO_2 и H_2O , **щелочная фосфатаза**, гидролизующая фосфорные эфиры различных соединений.
- о селен – **тиреопероксидаза**, участвующая в синтезе гормонов щитовидной железы, антиоксидантный фермент **глутатионпероксидаза**,
- о кальций – **α -амилаза** слюны и панкреатического сока, гидролизующая крахмал.

ГЛИКОПРОТЕИНЫ (ГЛИКОКОНЬЮГАТЫ)

Гликопротеины – белки, содержащие углеводный компонент, ковалентно присоединенный к полипептидной основе. Содержание углеводов варьирует от 1 до 85% по массе.

Выделяют два подкласса белков, содержащих углеводы: **протеоглики** и **гликопротеины**. Между этими подклассами имеются существенные отличия:

Гликопротеины

- о доля углеводов 15-20%,
- о не содержат уоновых кислот,
- о углеводные цепи содержат не более 15 звеньев,
- о углевод имеет нерегулярное строение.

Протеоглики

- о доля углеводов 80-85%,
- о имеются уоновые кислоты,
- о углеводные цепи крайне велики,
- о углевод имеет регулярное строение.

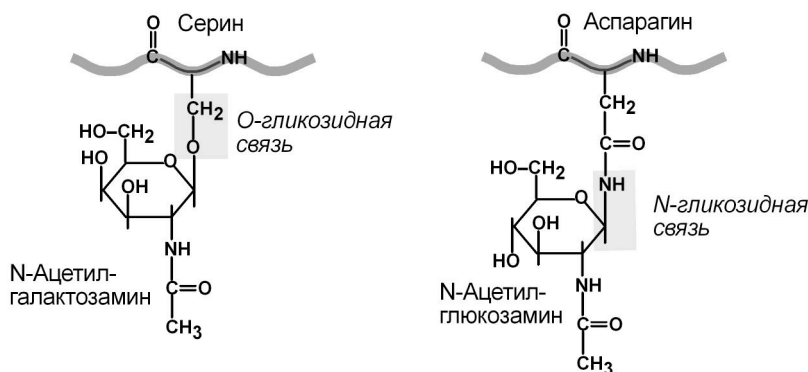
Гликопротеины

Для собственно гликопротеинов характерно низкое содержание углеводов. Углеводный остаток является олигосахаридом, имеет нерегулярное строение и содержит маннозу, галактозу, глюкозу, и их аминокислотные производные, также N-ацетилнейраминную кислоту.

Олигосахарид присоединен к аминокислотам белковой цепи либо N-гликозидной связью – к амидному азоту аспарагина, либо O-гликозидной связью – к гидроксигруппе остатков серина, треонина, гидроксилизина.

Функцией гликопротеинов являются:

1. **Структурная** – клеточная стенка бактерий, костный матрикс, например, коллаген, эластин.



Способ присоединения углеводного остатка к белку

2. **Защитная** – например, антитела, интерферон, факторы свертывания крови (протромбин, фибриноген).
3. **Транспортная** – перенос веществ в крови и через мембраны, например, трансферрин, транскортин, альбумин, Na^+ , K^+ -АТФаза.
4. **Гормональная** – гонадотропный, адренокортикотропный и тиреотропный гормоны.
5. **Ферментативная** – холинэстераза, нуклеаза.
6. **Рецепторная** – присоединение эффектора приводит к изменению конформации белка-рецептора, что вызывает внутриклеточный ответ.

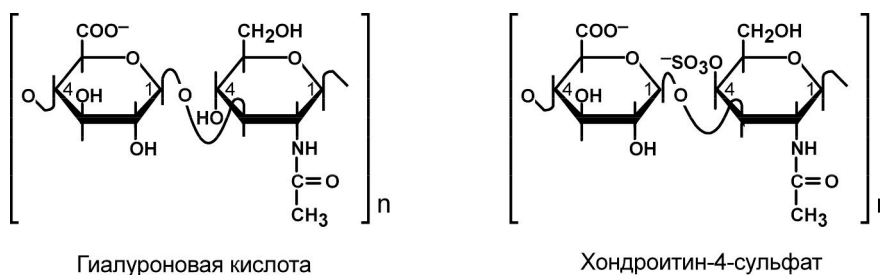
Протеогликаны

Другая группа гликопротеинов – **протеогликаны** – характеризуется наличием полисахаридов, состоящих из повторяющихся дисахаридных остатков.

Дисахариды включают в себя уоновую кислоту и аминсахар. Многократно дублируясь, дисахариды образуют олиго- и полисахаридные цепи – **гликаны**. В литературе встречаются другие названия – **кислые гетерополисахариды** (т.к. имеют много кислотных групп), **гликозаминогликаны** (содержат амингруппы). Эти молекулы входят в состав протеогликанов – сложных белков, функцией которых является заполнение межклеточного пространства и удержание здесь воды, также они выступают как смазочный и структурный компонент суставов и других тканевых структур.

Углеводная часть, аналогично с гликопротеинами, связывается с белком через остатки серина и аспарагина.

Основными представителями структурных **гликозаминогликанов** является гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты и дерматансульфаты. Гепарин используется в антикоагулянтной системе крови.



Строение основных гликозаминогликанов

По **функции** протеогликаны особенно значимы для межклеточного пространства, особенно соединительной ткани, в которое погружены коллагеновые волокна. При помощи электронной микроскопии выяснено, что они имеют древовидную структуру – в центре находится гиалуроновая кислота, которая через связующие белки присоединяет многочисленные "веточки" из хондроитинсульфатов, кератансульфатов, дерматансульфатов. Молекулы гликанов весьма **гидрофильны**, создают сетчатый желеподобный матрикс и заполняют пространство между клетками, являясь преградой для крупных молекул и микроорганизмов.

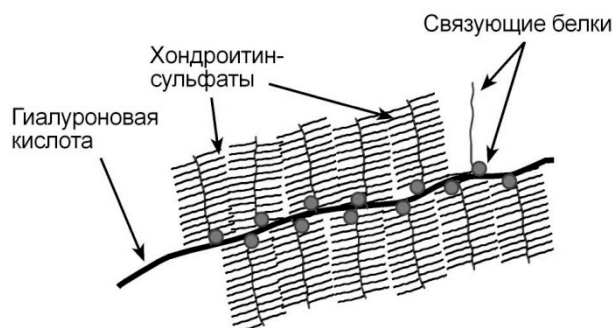


Схема строения протеогликана

ВИТАМИНЫ

Понятием **витамины** в настоящее время объединяется группа низкомолекулярных веществ разнообразной природы, которые необходимы для биохимических реакций, обеспечивающих рост, выживание и размножение организма. Витамины обычно выступают в роли коферментов – таких молекул, которые непосредственно участвуют в работе ферментов. Витамины иногда называют "пламень жизни", так как жизнь без витаминов невозможна.

Различают следующие группы витаминов:

1. **Жирорастворимые** А, D, Е, К, F.
2. **Водорастворимые** В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₉= В_с, В₁₂, Н, С.
3. Также выделяют **витаминоподобные** вещества:
 - **жирорастворимые** – Q (убихинон),
 - **водорастворимые** – В₄ (холин), Р (биофлавоноиды), В₈ (инозит), В₁₀ (парааминобензойная кислота), В₁₁ (В_Т, карнитин), U (S-метилметионин), N (липовая кислота), В₁₃ (оротовая кислота), В₁₄ (метоксантин, пиррол-хинолин-хинон), В₁₅ (пангамовая кислота).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Независимо от своих свойств витамины характеризуются следующими общебиологическими свойствами:

1. В организме витамины не образуются, их биосинтез осуществляется вне организма человека, т.е. витамины должны поступать **с пищей**. Тех витаминов, которые синтезируются кишечной микрофлорой обычно недостаточно для покрытия потребностей организма (строго говоря, это тоже внешняя среда). Исключением является витамин РР, который может синтезироваться из триптофана и витамин D (холекальциферол), синтезируемый из холестерина.
2. Витамины **не являются** пластическим материалом. Исключение – витамин F.
3. Витамины **не служат** источником **энергии**. Исключение – витамин F.
4. Витамины необходимы для всех жизненных процессов и биологически активны уже в **малых** количествах.
5. При поступлении в организм они оказывают влияние на биохимические процессы, протекающие в любых тканях и органах, т.е. они **неспецифичны** по органам.
6. В повышенных дозах могут использоваться в лечебных целях в качестве неспецифических средств: при сахарном диабете – В₁, В₂, В₆, при простудных и инфекционных заболеваниях – витамин С, при бронхиальной астме – витамин РР, при язвах ЖКТ – витаминоподобное вещество U.

Жирорастворимые витамины при увеличении дозы накапливаются и могут вызывать **гипервитаминозы** с рядом общих симптомов (потеря аппетита, расстройство ЖКТ, сильные головные боли, повышенная возбудимость нервной системы, выпадение волос, шелушение кожи) и со специфическими признаками. Яркая картина гипервитаминозов отмечается только для витаминов А и D.

Нехватка витаминов ведет к развитию патологических процессов в виде специфических **гиповитаминозов** или **авитаминозов**. Широко распространенные скрытые формы витаминной недостаточности не имеют каких-либо внешних проявлений и симптомов, но оказывают отрицательное влияние на работоспособность, общий тонус организма и его устойчивость к разным неблагоприятным факторам.

Причины нехватки витаминов могут быть:

а. **Экзогенные:**

- нерациональное питание, т.е. недостаточное потребление с пищей,
- гельминтозы, лямблиозы, дизентерия,
- дисбактериоз кишечника.

б. **Эндогенные:**

- нарушение всасывания (энтероколиты, гастроэнтериты различного происхождения). Например, пернициозная анемия Аддисон-Бирнера,
- заболевания печени и желчного пузыря (для жирорастворимых витаминов),
- повышенная потребность (беременность, лактация, физические нагрузки),
- генетические дефекты кофермент-образующих ферментов.

ВИТАМЕРЫ

Иногда витамин представлен различными химическими формами – **витамерами** (витамин + греч. *meros* – часть), т.е. соединениями с витаминной функцией, сходными по структуре. Например, витамин Е представлен группой витамеров – α , β - и γ -токоферолами, витамин К – менахинонами и филлохинонами, витамин D может быть в виде эргокальциферола и холекальциферола, витамин F включает схожие полиненасыщенные жирные кислоты.

ПРОВИТАМИНЫ

Некоторые витамины поступают в организм в виде **провитаминов**. В организме провитамины превращаются в активные формы, например:

- **каротиноиды**, в частности β -каротин, превращаются в витамин А,
- пищевой **эргостерол** или **7-дегидрохолестерол** под действием ультрафиолетовых лучей превращаются соответственно в эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3).

АНТИВИТАМИНЫ

Вещества, которые каким-либо образом препятствуют действию витамина, получили название **антивитамины**. Выделяют две группы антивитаминов:

- вещества, которые могут инактивировать витамин путем его расщепления, разрушения, связывания его молекул в неактивные формы или препятствуют синтезу соответствующего кофермента.
- вещества, похожие по структуре на тот или иной витамин. Эти вещества конкурентно вытесняют витамины из ферментов, препятствуют образованию их коферментных форм или участию в реакциях.

Примером **антивитаминов** являются:

- **дикумарол** (антивитамин К) – препятствует образованию активной формы витамина К, что блокирует синтез факторов свертывания крови,
- **изониазид** (антивитамин РР) – образует "неправильные" коферменты, аналогичные НАД и НАДФ, что блокирует протекание окислительно-восстановительных реакций,
- антибактериальные препараты группы **сульфаниламидов** (антифолаты) – вытесняют витамин В₉ из реакций синтеза фолиевой кислоты. Этим они снижают образование фолиевой кислоты в бактериях и препятствуют синтезу пуриновых и пиримидиновых оснований и, как следствие, нуклеиновых кислот,
- **авидин** (антивитамин Н) – связывается с витамином в кишечнике и не допускает его всасывания в кровь.
- фермент **тиаминаза** – разрушает витамин В1 (тиамин).

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

ВИТАМИН А (РЕТИНОЛ, АНТИКСЕРОФТАЛЬМИЧЕСКИЙ)

Источники

С пищевыми продуктами в организм поступает как витамин А, так и каротины – вещества, схожие с ним по строению.

- витамин А содержат рыбий жир, печень морских рыб, печень крупного рогатого скота и свиньи, жирномолочные продукты (сливочное масло, сливки, сметана), желток яиц,
- каротиноиды имеются в моркови, красном перце, томатах (красные овощи), в пальмовом масле, облепиховом масле.

Суточная потребность

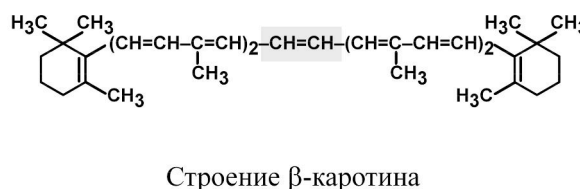
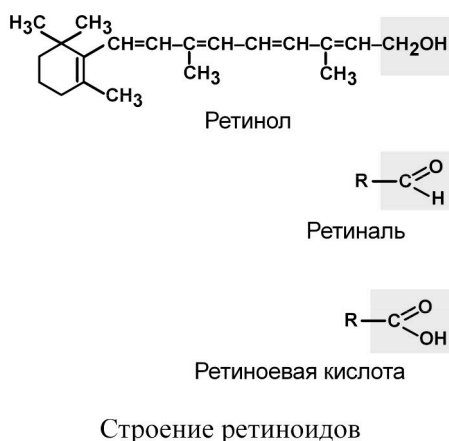
1,0-2,5 мг или 5000 ЕД.

Метаболизм

Всасывается только 1/6 часть потребленных каротиноидов. После всасывания некоторые каротиноиды в печени и кишечнике превращаются в ретинол, при этом из β-каротина образуется 2 молекулы витамина А.

Строение

Ретиноиды представляют собой β-иононовое кольцо с метильными заместителями и изопреновой цепью. В организме спиртовая группа ретинола окисляется в свои активные формы: альдегидную (**ретиаль**) или карбоксильную (**ретиновая кислота**) группы.

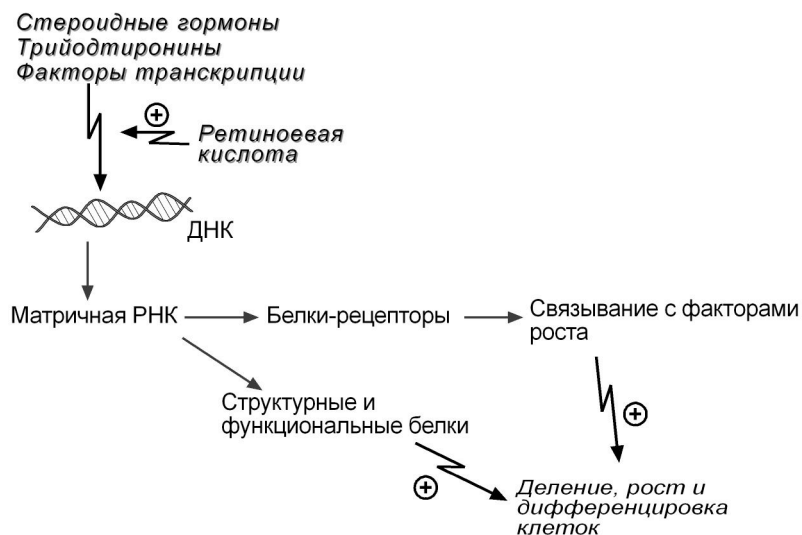


Биохимические функции

1. Регуляция экспрессии генов.

Ретиновая кислота служит лигандом для суперсемейства ядерных рецепторов, к числу которых относятся рецепторы к стероидным гормонам (кортизол, тестостерон), к витамину D, трийодтирону, простагландинам, к транскрипционным факторам. Таким образом, эта кислота необходима для экспрессии генов, участвующих в реакции клетки на гормон и ростовые стимулы. В результате ретиновая кислота:

- регулирует нормальный рост и дифференцировку клеток эмбриона и молодого организма,
- стимулирует деление и дифференцировку быстро делящихся тканей – хряща, костной ткани, сперматогенного эпителия, плаценты, эпителия кожи, слизистых оболочек, клеток иммунной системы.

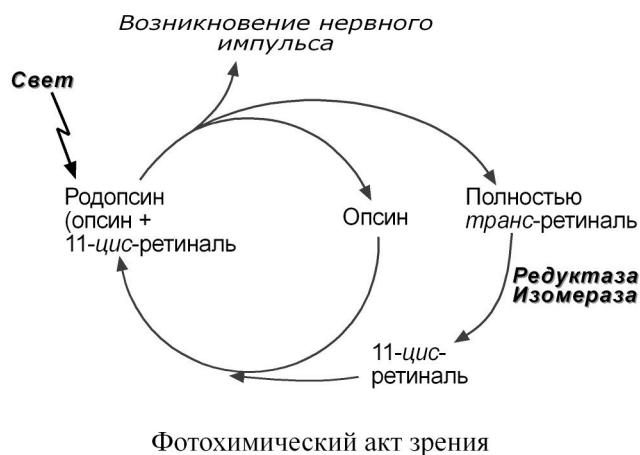


Механизм участия ретиноевой кислоты в регуляции роста, деления и дифференцировки клеток

2. Участие в фотохимическом акте зрения.

Ретиналь в комплексе с белком опсином формирует зрительный пигмент родопсин, который находится в клетках сетчатки глаза, отвечающих за черно-белое сумеречное зрение ("палочки"). Максимум спектра поглощения родопсина находится в области 500 нм.

При попадании кванта света на молекулу родопсина последний распадается на опсин и алло-транс-ретиналь. При этом в мембране генерируется электрический сигнал, идущий в зрительный центр головного мозга. В дальнейшем под влиянием ферментов алло-транс-ретиналь превращается в 11-цис-ретиналь и связывается с опсином, снова образуя родопсин.



3. Антиоксидантная функция.

Благодаря наличию двойных связей в изопреновой цепи витамин осуществляет нейтрализацию свободных кислородных радикалов, особенно эта функция проявляется у **каротиноидов**.

Гиповитаминоз

Причина. Помимо пищевой недостаточности, причиной гиповитаминоза А может быть 1) нехватка витаминов Е и С, защищающих ретинол от окисления, 2) снижение функции щитовидной железы (гипотиреоз), т.к. в кишечнике и печени превращение каротиноидов в витамин А катализируют железо-содержащие ферменты (например, β-каротин-диоксигеназа), активируемые тиреоидными гормонами.

Клиническая картина.

1. **Стерильность** – желтое тело беременности накапливает каротиноиды β -каротин и лютеин. Вероятно, они несут антиоксидантную нагрузку, обеспечивая жизнеспособность и нормальное функционирование желтого тела.
2. При сильном гиповитаминозе и авитаминозе происходит нарушение темновой адаптации – **куриная слепота**;
3. **Задержка роста**, похудание, истощение;
4. **Специфические поражения** глаз, слизистых оболочек, кожи:
 - **кожа** – **гиперкератоз** (пролиферация и патологическое ороговение кожи, сухость и шелушение – т.н. "жабья кожа") приводит к вторичным гнойным процессам,
 - **глаза** – ороговение эпителия слезного канала (**ксерофтальмия**) приводит к его закупорке. Это порождает, во-первых, сухость роговой оболочки глаза, т.к. нет слезы, во-вторых, влечет за собой воспаление роговой оболочки из-за отсутствия лизоцима (антибактериального фермента слезы). Оба фактора приводят к **кератомалиции** – отек, изъязвление, размягчение роговой оболочки,
 - **слизистые оболочки** – из-за снижения синтеза гликопротеинов и нарушения барьерной функции слизистых оболочек происходит поражение эпителия желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и мочеполовой системы (также нарушение сперматогенеза).

Поражение эпителия дыхательных путей приводит к снижению местного иммунитета, вплоть до ларинготрахеобронхита и пневмонии.

Показано, что коррекция содержания витамина А в диете детей тропических стран снижала смертность от инфекций на 30% (!!!).

Гипервитаминоз

Причина. Избыточный прием витамина А с витаминными препаратами и, реже, с пищей.

Клиническая картина.

Острое отравление сопровождается головной болью, тошнотой, слабостью, ступором, отеком соска зрительного нерва (вследствие ликворной гипертензии), может повышаться температура.

При хроническом отравлении нарушается пищеварение, исчезает аппетит, наступает потеря веса тела, снижается активность сальных желез кожи и развивается сухой дерматит, ломкость костей.

У витамина А в высоких дозах имеется нефротоксичность, канцерогенность и эмбриотоксичность.

Лекарственные формы

Ретинолацетат, ретинолпальмитат (функциональная ОН-группа защищена жирными кислотами).

ВИТАМИН D (КАЛЬЦИФЕРОЛ, АНТИРАХИТИЧЕСКИЙ)**Источники**

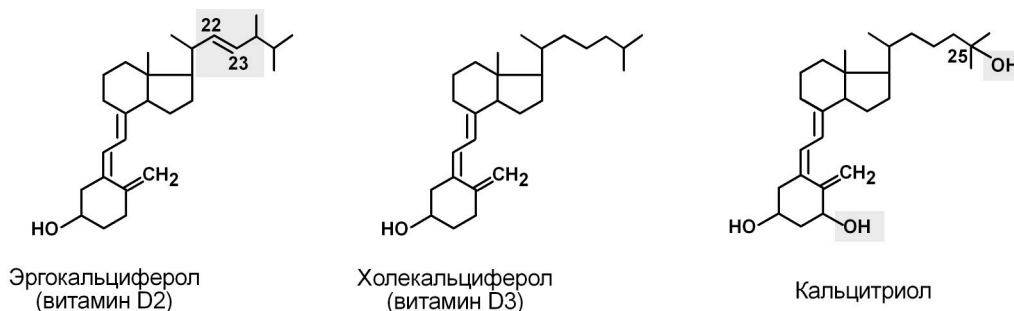
- печень, дрожжи, жирномолочные продукты (сливочное масло, сливки, сметана), желток яиц,
- рыбий жир, печень трески,
- образуется в коже при ультрафиолетовом облучении (длина волны 290-315 нм) из 7-дегидрохолестерола.

Суточная потребность

Для младенцев и маленьких детей – 10-15 мкг или 400-600 МЕ, для старших детей и взрослых – 15-25 мкг или 500-1000 МЕ (1 мкг витамина D приблизительно соответствует 40 МЕ).

Строение

Витамин представлен двумя формами – эргокальциферол и холекальциферол. Химически эргокальциферол отличается от холекальциферола наличием в молекуле двойной связи между C_{22} и C_{23} и метильной группой при C_{24} .



Строение двух форм витамина D и его активной формы

После всасывания в кишечнике или после синтеза в коже витамин попадает в печень. Здесь он гидроксилируется по C_{25} и кальциферол-транспортным белком переносится к почкам, где еще раз гидроксилируется, уже по C_1 . В результате образуется 1,25-дигидрокси-холекальциферол – **кальцитриол**.

Реакция гидроксирования в почках стимулируется **паратгормоном**, **пролактином**, **соматотропным гормоном** и подавляется высокими концентрациями фосфатов и кальция.

Биохимические функции

1. Увеличение концентрации кальция и фосфатов в плазме крови.

Для этого кальцитриол:

- увеличивает синтез кальций-транспортного белка в кишечнике и, соответственно, **всасывание** ионов Ca^{2+} (главная функция),
- стимулирует (совместно с паратгормоном) **реабсорбцию** ионов Ca^{2+} и фосфат-ионов в проксимальных почечных канальцах.

В тонком кишечнике и почках эффекты опосредуются индукцией синтеза кальций-связывающего белка и компонентов Ca^{2+} -АТФазы.

2. Подавляет секрецию **паратиреоидного гормона** через повышение концентрации кальция в крови, но **усиливает** его эффект на реабсорбцию кальция в почках.

3. В костной ткани роль витамина D двояка:

- стимулирует **мобилизацию** ионов Ca^{2+} из костной ткани, так как способствует дифференцировке моноцитов и макрофагов в остеокласты и снижению синтеза коллагена I типа остеобластами,
- повышает минерализацию костного матрикса, так как увеличивает производство лимонной кислоты, образующей здесь нерастворимые соли с кальцием.

4. Кроме указанного, витамин D участвует в **пролиферации** и **дифференцировке** клеток всех органов и тканей, в том числе клеток крови и иммунокомпетентных клеток. Витамин D регулирует **иммуногенез** и реакции **иммунитета**, стимулирует выработку эндогенных антимикробных пептидов в эпителии и фагоцитах, лимитирует воспалительные процессы путем регуляции выработки **цитокинов**.

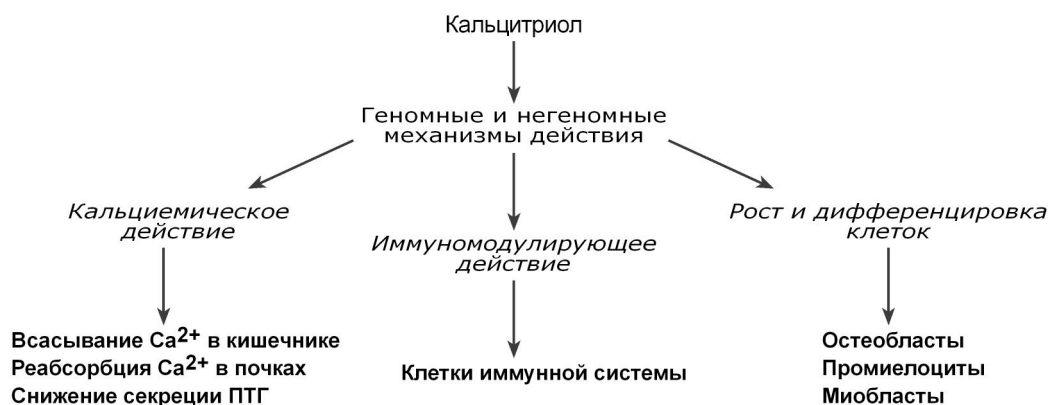


Схема эффектов кальцитриола

Гиповитаминоз

Приобретенный гиповитаминоз

Причина. Часто встречается при пищевой недостаточности у детей, при недостаточной инсоляции у людей, не выходящих на улицу или при национальных особенностях одежды. Также причиной гиповитаминоза может быть снижение гидроксилирования кальциферола (заболевания печени и почек) и нарушение переваривания липидов (целиакия, холестаза).

Клиническая картина. У детей 2-24 месяцев проявляется в виде **рахита**, при котором, несмотря на поступление с пищей, кальций не усваивается в кишечнике, а в почках теряется. Это ведет к снижению концентрации кальция в плазме крови, нарушению минерализации костной ткани и, как следствие, к **остеомалации** (размягчение кости). Остеомалация проявляется деформацией костей черепа (бугристость головы), грудной клетки (куриная грудь), искривление голени, рахитические четки на ребрах, увеличение живота из-за гипотонии мышц, замедляется прорезывание зубов и застание родничков.

У взрослых тоже наблюдается **остеомалация**, т.е. остеонд продолжает синтезироваться, но не минерализуется. Развитие **остеопороза** частично также связывают с витамин D-недостаточностью.

В настоящее время с недостаточностью витамина D связывают повышенный риск развития остеопороза, вирусных инфекций (грипп), артериальной гипертензии, атеросклероза, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, рассеяного склероза, шизофрении, опухолей молочной и предстательной желез, рака 12-перстной и толстой кишки.

Наследственный гиповитаминоз

Витамин D-зависимый наследственный рахит I типа, при котором имеется рецессивный дефект почечной α_1 -гидроксилазы. Проявляется задержкой развития, рахитическими особенностями скелета и т.д. Лечение – препараты кальцитриола или большие дозы витамина D.

Витамин D-зависимый наследственный рахит II типа, при котором наблюдается дефект тканевых **рецепторов** кальцитриола. Клинически заболевание схоже с I типом, но дополнительно отмечаются аллопеция, milia, эпидермальные кисты, мышечная слабость. Лечение варьирует в зависимости от тяжести заболевания, помогают большие дозы кальциферола.

Гипервитаминоз

Причина. Избыточное потребление с препаратами (1,5 млн МЕ в сутки).

Клиническая картина. Ранними признаками передозировки витамина D являются тошнота, головная боль, потеря аппетита и веса тела, полиурия, жажда и полидипсия. Могут быть запоры, гипертензия, мышечная ригидность.

Хронический избыток витамина D приводит к гипервитаминозу, при котором отмечается:

- деминерализация костей, приводящая к их хрупкости и переломам.
- увеличение концентрации ионов кальция и фосфата в крови, приводящее к кальцификации сосудов, ткани легких и почек.

Лекарственные формы

Витамин D – рыбий жир, эргокальциферол, холекальциферол.

1,25-Диоксикальциферол (активная форма) – остеотриол, рокальтрол, форкал плюс.

ВИТАМИН К (НАФТОХИНОНЫ, АНТИГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЙ)

Источники

Хорошими источниками витамина К являются капуста, крапива, рябина, шпинат, тыква, арахисовое масло, печень (филлохинон). Также витамин образуется микрофлорой в тонком кишечнике (менахинон).

Запасы витамина в печени составляют около 30 суточных доз.

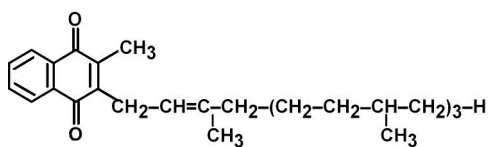
Суточная потребность

Около 2 мг.

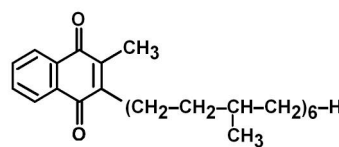
Строение

Выделяют три формы витамина: витамин К₁ (филлохинон), витамин К₂ (менахинон), витамин К₃ (менадион). После всасывания менадион превращается в активную форму – менахинон.

Витамины содержат функциональное нафтохиноновое кольцо и алифатическую изопреноидную боковую цепь.



Филлохинон (витамин К1)



Менахинон (витамин К2)

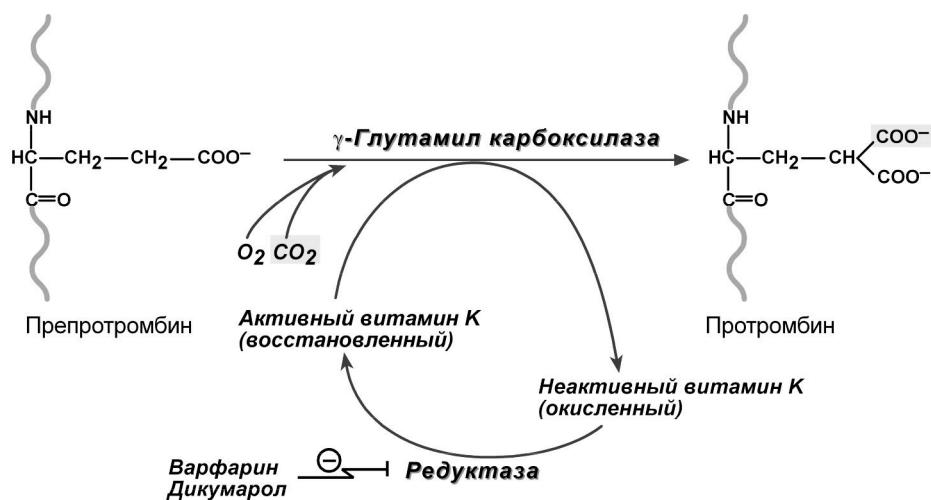
Строение двух форм витамина К

Биохимические функции

К настоящему времени у человека обнаружено 14 витамин К-зависимых белков, играющих ключевые роли в регулировании физиологических процессов. Витамин является кофактором микросомальных ферментов печени, осуществляющих **γ-карбоксилирование** (греч. γ – "гамма") глутаминовой кислоты в составе белковой цепи.

Благодаря своей функции витамин обеспечивает:

1. **Синтез факторов свертывания крови.** В печени происходит γ-карбоксилирование предшественников белковых факторов свертывания: протромбина (ф. II), проконвертина (ф. VII), Кристмаса (ф. IX), Стюарта (ф. X).
2. **Синтез белков костной ткани**, например, остеокальцина.
3. **Синтез протеина С и протеина S**, участвующих в антисвертывающей системе крови.



Гиповитаминоз

Причина. Возникает при подавлении микрофлоры лекарствами, особенно антибиотиками, при заболеваниях печени и желчного пузыря. У взрослых **здоровая** кишечная микрофлора полностью удовлетворяет потребность организма в витамине.

Клиническая картина. Наблюдается кровоточивость, снижение свертываемости крови, легкое возникновение подкожных гематом, у женщин отмечаются обильные мenses.

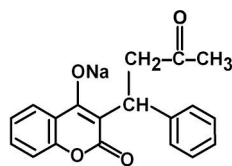
Профилактическое назначение препаратов витамина К сразу после рождения привело в развитых странах к исчезновению геморрагической болезни новорожденных.

Лекарственные формы

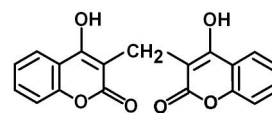
Викасол, менадион, настои крапивы.

Антивитамины

Вещества варфарин и дикумарол связываются с ферментом редуктазой и блокируют восстановление неактивной формы витамина К в активную (см схему в "Биохимические функции" витамина К).



Варфарин



Дикумарол

Строение антивитаминов К

ВИТАМИН Е (ТОКОФЕРОЛ, АНТИСТЕРИЛЬНЫЙ)

Источники

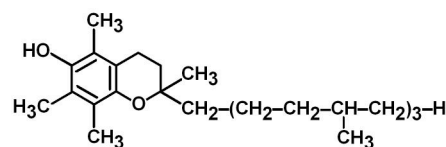
Растительные масла (кроме оливкового), пророщенное зерно пшеницы, бобовые, яйца.

Суточная потребность

20-50 мг.

Строение

Молекула токоферола состоит из кольца производного бензохинона и изопреноидной боковой цепи. Другие формы витамина Е включают иные производные токола, характеризующиеся биологической активностью.



Строение α -токоферола

Биохимические функции

Витамин, встраиваясь в фосфолипидный бислой мембран, выполняет **антиоксидантную функцию**, т.е. препятствует развитию свободнорадикальных реакций. (см лекция "Свободнорадикальное окисление"). При этом:

1. Лимитирует свободнорадикальные реакции в **быстроделющихся** клетках – слизистые оболочки, эпителий, клетки эмбриона. Этот эффект лежит в основе положительного действия витамина в репродуктивной функции у самцов (защита сперматогенного эпителия) и у самок (защита плода) (греч. *tokos* – потомство, *phero* – несу).
2. Защищает **витамин А** от окисления, что способствует проявлению ростстимулирующей активности витамина А.
3. Защищает жирнокислотные остатки мембранных **фосфолипидов**, и, следовательно, любые клеточные мембраны от перекисного окисления липидов.

Гиповитаминоз

Причина. Кроме пищевой недостаточности и нарушения всасывания жиров, причиной гиповитаминоза Е может быть недостаток аскорбиновой кислоты, имеющей также антиоксидантную функцию.

Клиническая картина. Пониженная устойчивость и гемолиз эритроцитов *in vivo*, анемия, увеличение проницаемости мембран, мышечная дистрофия, слабость. Также отмечены арефлексия, снижение проприоцептивной и вибрационной чувствительности, парез взора вследствие поражения задних канатиков спинного мозга и миелиновой оболочки нервов.

В эксперименте у животных при авитаминозе развивается атрофия семенников, рассасывание плода, размягчение мозга, некроз печени, жировая инфильтрация печени.

Лекарственные формы

α -Токоферола ацетат.

ВИТАМИН F (ОМЕГА-6 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ)

Источники

Растительные масла (кроме пальмового и оливкового).

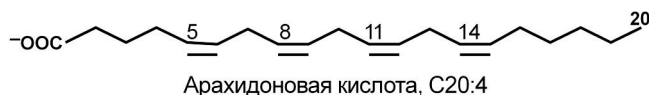
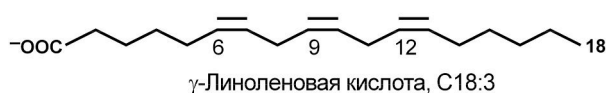
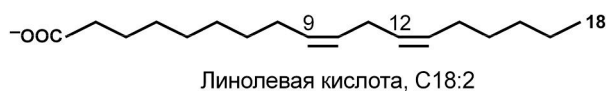
Суточная потребность

5-10 г.

Строение

Витамин F представляет собой группу незаменимых полиненасыщенных жирных кислот:

- линолевая $C_{18:2}$, Δ 9,12,
- линоленовая $C_{18:3}$, Δ 6,9,12,
- арахидоновая $C_{20:4}$, Δ 5,8,11,14.



Строение жирных кислот группы витамина F

Биохимические функции

Полиненасыщенные жирные кислоты обладают весьма широкими функциями:

1. Составная часть фосфолипидов мембран.
2. Предшественник регуляторных соединений, носящих название **эйкозаноиды** – простагландинов (в том числе простациклинов), тромбоксанов, лейкотриенов. Эйкозаноиды являются "местными гормонами", т.е. после синтеза действуют только на соседние клетки.

Функция:

- **простагландинов** – регуляция тонуса гладких мышц сосудов, ЖКТ, бронхолегочной системы, мочеполовой системы.

- **простациклинов** (подтип простагландинов) – уменьшение агрегации тромбоцитов и расширение мелких сосудов.
- **тромбоксанов** – усиление агрегации тромбоцитов и сужение мелких сосудов.
- **лейкотриенов** – активация лейкоцитов, увеличение их подвижности, также регуляция тонуса гладких мышц сосудов и бронхов.

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, нарушение желчеотделения, переваривания и всасывания жиров.

Клиническая картина. Единственным четко доказанным проявлением нехватки витамина F является фолликулярный гиперкератоз.

Фолликулярный гиперкератоз – процесс, локализующийся в области волосных фолликулов. Здесь возникают изолированные, мелкие, покрытые роговыми чешуйками узелки, в центре которых часто находятся скрученные волоски. При поглаживании создается впечатление терки.

Также с недостатком полиненасыщенных жирных кислот в настоящее время связывается воспалительные поражения кожи (возникновение некротических очагов, экзема, выпадение волос), поражение почек, потеря способности к размножению, жировая инфильтрация печени, атеросклероз, иммунодефициты, затягивание и хроническое течение воспалительных заболеваний.

Лекарственные формы

Гепатопротекторы и антиатерогенные препараты: эссенциале, линетол, линол.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Витамин В₁ (тиамин, антинеуритный)

Источники

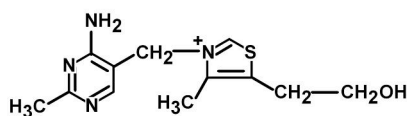
Черный хлеб, злаки, горох, фасоль, мясо, дрожжи.

Суточная потребность

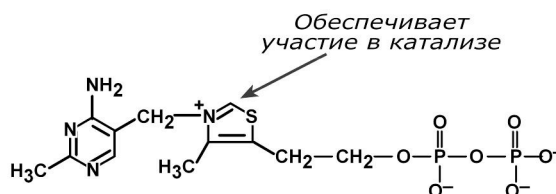
2,0-3,0 мг.

Строение

В составе тиамина определяется пиримидиновое кольцо, соединенное с тиазоловым кольцом. Коферментной формой витамина является **тиаминдифосфат**.



Строение тиамина



Строение тиаминдифосфата

Метаболизм

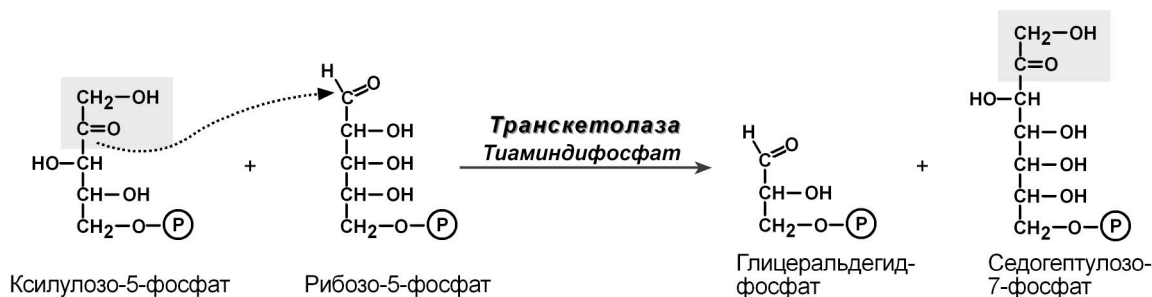
Всасывается в тонком кишечнике в виде свободного тиамина. Витамин фосфорилируется непосредственно в клетке-мишени. Примерно 50% всего В₁ находится в мышцах, около 40% – в печени.

Биохимические функции

1. Входит в состав тиаминдифосфата (ТДФ), который является коферментом:

- фермента **транскетолазы** второго этапа пентозофосфатного пути,

- ферментов **пируватдегидрогеназы** и **α-кетоглутаратдегидрогеназы**, которые участвуют в энергетическом обмене.



Пример реакции с участием тиаминдифосфата

2. Входит в состав **тиаминтрифосфата**, который изучен еще недостаточно. Имеются разрозненные сведения об участии ТТФ в передаче нервного импульса, в генерации клеточного сигнала, в реакциях клеточного биоэлектrogenеза, в регуляции активности ионных каналов.

Гиповитаминоз

Причина. Недостаток в пище, а также избыток алкогольсодержащих напитков или углеводных продуктов питания, которые повышают потребность в витамине.

Клиническая картина. Болезнь "бери-бери" или "ножные кандалы" – нарушение метаболизма пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной систем из-за недостаточного энергетического и пластического обмена.

Со стороны **нервной ткани** наблюдаются:

- полиневриты:** снижение периферической чувствительности, утрата некоторых рефлексов, боли по ходу нервов,
- энцефалопатия:** синдром **Вернике** – спутанность сознания, нарушение координации, галлюцинации, нарушение зрительной функции, синдром **Корсакова** – ретроградная амнезия, неспособность усваивать новую информацию, болтливость.

Со стороны **сердечно-сосудистой системы** отмечается нарушение сердечного ритма, боли в сердце и увеличение его размеров.

В **желудочно-кишечном тракте** нарушается секреторная и моторная функция, возникает атония кишечника и запоры, исчезает аппетит, уменьшается кислотность желудочного сока.

Антивитамины В₁

В кишечнике имеется бактериальная **тиаминаза**, разрушающая тиамин. Также этот фермент активен в сырой рыбе, устрицах.

Лекарственные формы

Свободный тиамин и ТДФ (кокарбоксилаза).

ВИТАМИН В₂ (РИБОФЛАВИН, ВИТАМИН РОСТА)

Источники

Достаточное количество содержат мясные продукты, печень, почки, молочные продукты, дрожжи. Также витамин образуется кишечными бактериями.

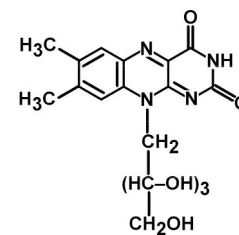
Суточная потребность

2,0-2,5 мг.

Строение

В состав рибофлавина входит **флавин** – изоаллоксазиновое кольцо с заместителями (азотистое основание) и спирт **рибитол**.

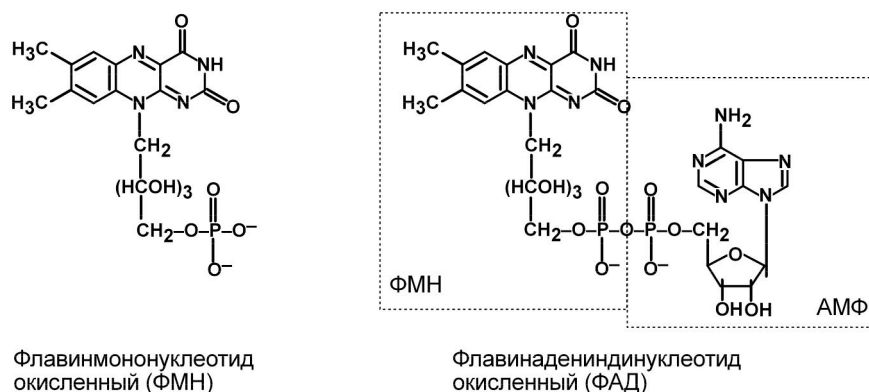
Коферментные формы витамина дополнительно содержат либо только фосфорную кислоту – **флавиномононуклеотид** (ФМН), либо фосфорную кислоту, дополнительно связанную с АМФ – **флавинадениндинуклеотид** (см также упрощенные формулы коферментов).



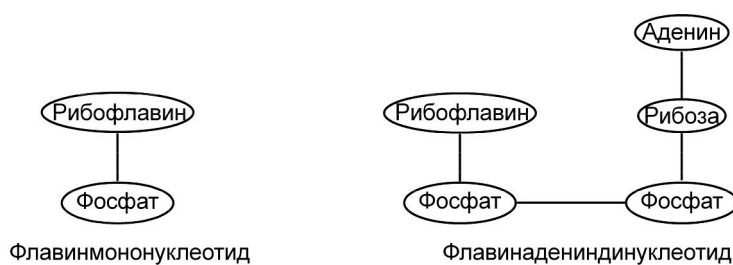
Строение рибофлавина

Метаболизм

В кишечнике рибофлавин освобождается из состава пищевых ФМН и ФАД, и диффундирует в кровь. В слизистой кишечника и других тканях вновь образуется ФМН и ФАД.



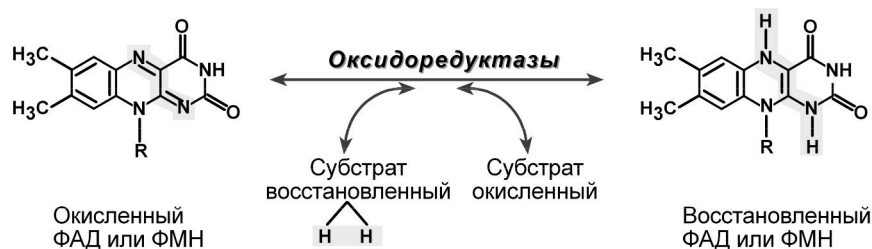
Строение коферментов ФМН и ФАД



Упрощенное изображение строения ФМН и ФАД

Биохимические функции

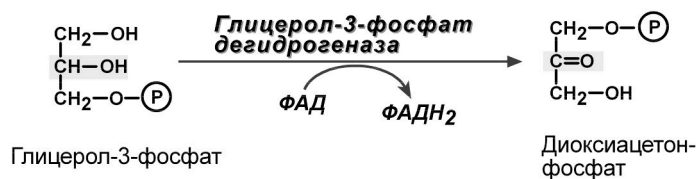
Кофермент оксидоредуктаз – обеспечивает **перенос 2 атомов водорода** в окислительно-восстановительных реакциях.



Механизм участия флавинового кофермента в биохимической реакции

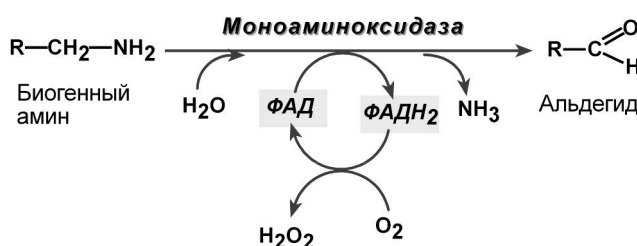
Витамин содержат:

1. **Дегидрогеназы энергетического обмена** – пируватдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, ацил-SКоА-дегидрогеназа, митохондриальная глицерол-3-фосфатдегидрогеназа.



Пример реакции с участием ФАД-зависимой дегидрогеназы

2. **Оксидазы**, окисляющие субстраты с участием молекулярного кислорода. Например, реакции обезвреживания биогенных аминов (гистамина, серотонина, дофамина).



Пример реакции с участием оксидазы

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, хранение пищевых продуктов на свету, фототерапия, алкоголизм и нарушения ЖКТ.

Клиническая картина. В первую очередь страдают высокоаэробные ткани – эпителий кожи и слизистых. Проявляется как **сухость** ротовой полости, губ и роговицы; **хейлоз**, т.е. трещины в уголках рта и на губах ("заеды"), **глоссит** (фуксиновый язык), **шелушение кожи** в районе носогубного треугольника, мошонки, ушей и шеи, **конъюнктивит** и **блефарит**.

Сухость конъюнктивы и ее воспаление ведут к компенсаторному увеличению кровотока в этой зоне и улучшению снабжения ее кислородом, что проявляется как васкуляризация роговицы.

Антивитамины В₂

1. Акрихин (атебрин) – ингибирует функцию рибофлавина у простейших. Используется при лечении малярии, кожного лейшманиоза, трихомониаза, гельминтозов (лямблиоз, тенидоз).

2. Мегафен – тормозит образование ФАД в нервной ткани, используется как седативное средство.

3. Токсофлавин – конкурентный ингибитор флавиновых дегидрогеназ.

Лекарственные формы

Свободный рибофлавин, ФМН и ФАД (коферментные формы).

ВИТАМИН В₃ (РР, НИАЦИН, АНТИПЕЛЛАГРИЧЕСКИЙ)

Название дано от итальянского выражения *preventive pellagra* – предотвращающий пеллагру.

Источники

Хорошим источником являются печень, мясо, рыба, бобовые, гречка, черный хлеб, в молоке и яйцах витамина мало. Также синтезируется в организме из триптофана – 60 мг триптофана равноценны примерно 1 мг никотинамида.

Суточная потребность

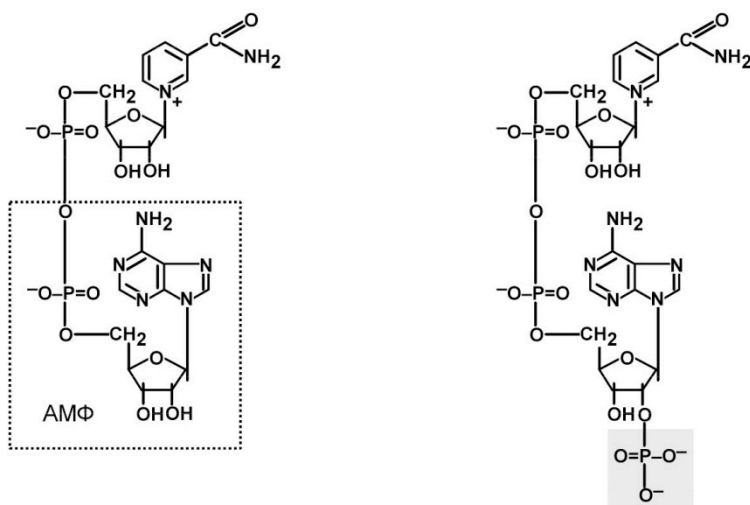
15-25 мг.

Строение

Витамин существует в виде никотиновой кислоты или никотинамида. Его коферментными формами являются никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и фосфорилированная по 2'-атому рибозы форма – никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ).

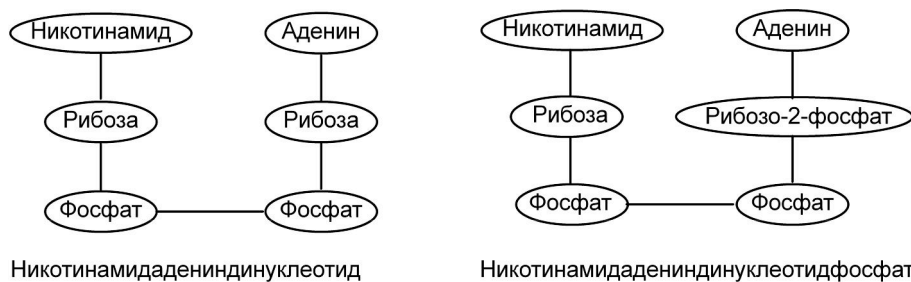


Строение двух форм витамина РР



Никотинамидадениндинуклеотид окисленный (НАД⁺)

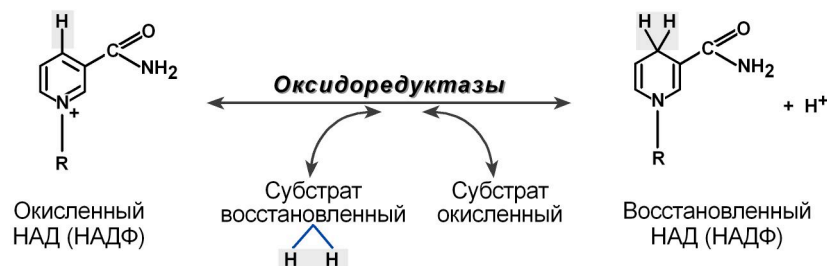
Никотинамидадениндинуклеотидфосфат окисленный (НАДФ⁺)



Упрощенное изображение строения НАД и НАДФ

Биохимические функции

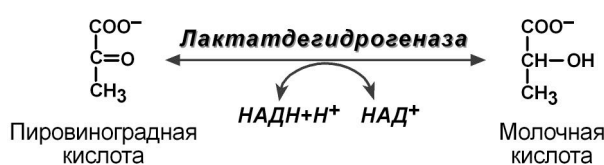
Перенос гидрид-ионов H^- (атом водорода и электрон) в окислительно-восстановительных реакциях:



Механизм участия НАД и НАДН в биохимических реакциях

Благодаря переносу гидрид-иона витамин обеспечивает следующие задачи:

1. **Синтез и окисление** карбоновых кислот, аминокислот (глутамат), жиров (холестерол, жирные кислоты) и углеводов, так как НАД и НАДН служат коферментами большинства дегидрогеназ.



Пример реакции с участием НАД

2. НАДН выполняет **регулирующую функцию**, поскольку является ингибитором некоторых реакций окисления, например, в цикле трикарбоновых кислот.
3. **Защита наследственной информации** – НАД является субстратом поли-АДФ-рибозилирования в процессе сшивки хромосомных разрывов и репарации ДНК.
4. **Защита от свободных радикалов** – НАДН является необходимым компонентом антиоксидантной системы клетки (см раздел "Окислительный стресс").
5. НАДН участвует в **реакциях синтеза** тетрагидрофолиевой кислоты (см ниже) из фолиевой, например, после синтеза тимидилмонофосфата, восстановлении тиоредоксина при синтезе дезоксирибонуклеотидов.

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность ниацина и триптофана.

Клиническая картина. Проявляется заболеванием пеллагры (итал.: pelle agra – шершавая кожа). Проявляется как синдром трех Д: **деменция** (нервные и психические расстройства, слабоумие), **дерматиты** (фотодерматиты), **диарея** (слабость, расстройство пищеварения, потеря аппетита). При отсутствии лечения заболевание кончается летально.

У детей при гиповитаминозе наблюдается замедление роста, похудание, анемия.

Антивитамины

Фтивазид, тубазид, ниазид – лекарства, используемые для лечения туберкулеза. По одной из гипотез, механизм действия ниазида – замена никотиновой кислоты в реакциях синтеза никотинамидаденин-динуклеотида (изо-НАД вместо НАД) и невозможность протекания окислительно-восстановительных реакций.

Лекарственные формы

Никотинамид и никотиновая кислота.

ВИТАМИН В₅ (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Источники

Любые пищевые продукты, особенно бобовые, дрожжи, животные продукты.

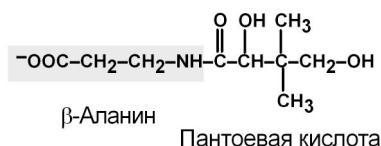
Суточная потребность

10-15 мг.

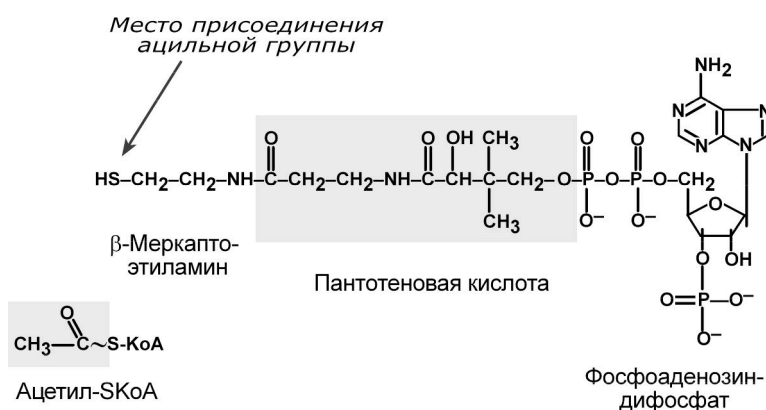
Строение

Витамин существует только в виде пантотеновой кислоты, в ее составе находится β-аланин и пантоевая кислота (2,4-дигидрокси-3,3-диметилмасляная).

Его коферментными формами являются кофермент А (коэнзим А, HS-KoA) и 4-фосфопантетеин.



Строение пантотеновой кислоты

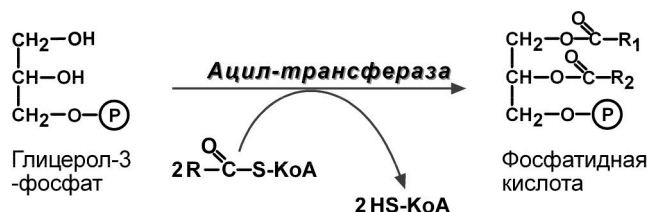


Строение кофермента А

Биохимические функции

Коэнзим А не связан прочно с каким-либо ферментом, его функция – **перенос жирных кислот** (ацильных, в том числе ацетильных, групп):

- в реакциях **энергетического окисления** глюкозы, жирных кислот и радикалов аминокислот, например, в работе ферментов пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы, ацил-SKoA-дегидрогеназы, еноил-SKoA-дегидрогеназы.



Пример реакции переноса жирных кислот с участием коэнзима А

- в реакциях синтеза жирных кислот, триацилглицеролов и фосфолипидов,
- в реакциях синтеза **ацетилхолина** и **гликозаминогликанов**, образования **гипшуровой** кислоты и **желчных** кислот.

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность.

Клиническая картина. Проявляется в виде **педиолалгии** (эритромелалгии) – поражение малых артерий дистальных отделов нижних конечностей, симптомом является жжение в стопах. В эксперименте проявляется поседение волос, поражение кожи и ЖКТ, дисфункции нервной системы, дистрофия надпочечников, стеатоз печени, апатия, депрессия, мышечная слабость, судороги.

Но так как витамин есть во всех продуктах, гиповитаминоз встречается очень редко.

Лекарственные формы

Пантотенат кальция, коэнзим А.

Витамин В₆ (пиридоксин, антидерматитный)

Источники

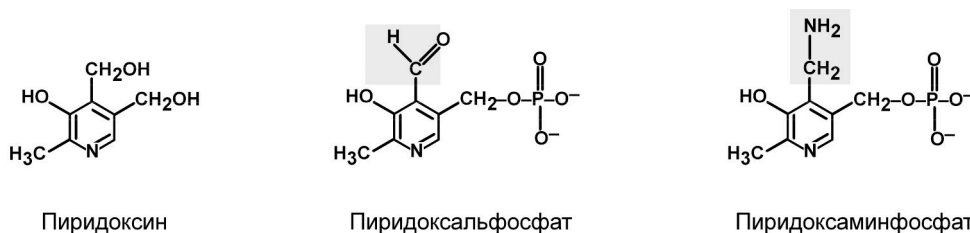
Витамином богаты злаки, бобовые, дрожжи, печень, почки, мясо, также синтезируется кишечными бактериями.

Суточная потребность

1,5-2,0 мг

Строение

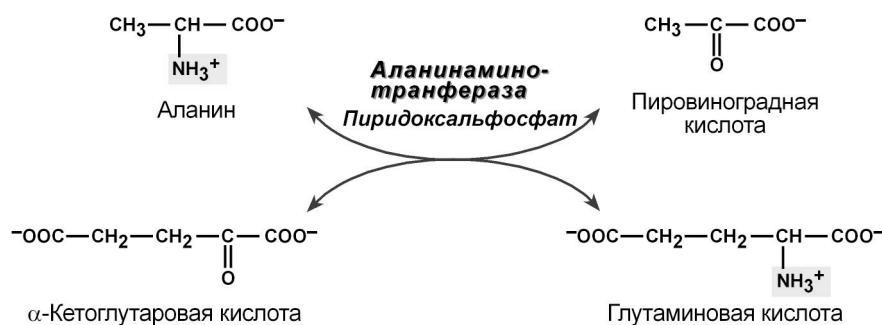
Витамин существует в виде пиридоксина. Его коферментными формами являются пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат.



Строение пиридоксина и его коферментных форм

Биохимические функции

1. Является коферментом **фосфорилазы** гликогена (50% всего витамина находится в мышцах), участвует в синтезе **гема**, фосфолипидов и сфинголипидов.
2. Наиболее известная функция пиридоксина коферментов – **перенос аминогрупп и карбоксильных групп** в реакциях метаболизма аминокислот:
 - кофермент **аминотрансфераз**, переносящих аминогруппы между аминокислотами,



Пример реакции с участием пиридоксальфосфата

- о кофермент **декарбоксилаз**, участвующих в синтезе биогенных аминов из аминокислот, например, ГАМК (γ -аминомасляная кислота, греч.: γ – гамма) из глутаминовой кислоты.

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, хранение продуктов на свету и консервирование, использование ряда лекарств (антитуберкулезные средства, L-ДОФА, эстрогены в составе противозачаточных средств), беременность, алкоголизм.

Клиническая картина. Повышенная возбудимость ЦНС, эпилептиформные судороги (из-за недостатка синтеза ГАМК), полиневриты, пеллагроподобные дерматиты, эритемы и пигментация кожи, отеки, анемии.

Лекарственные формы

Пиридоксин и пиридоксальфосфат.

ВИТАМИН С (АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА, АНТИЦИНГОТНЫЙ)

Источники

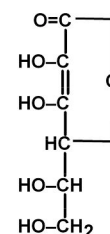
Свежие овощи и фрукты (по убыванию количества): шиповник, смородина, перец сладкий, укроп, капуста, земляника, клубника, апельсины, лимоны, малина.

Суточная потребность

100 мг.

Строение

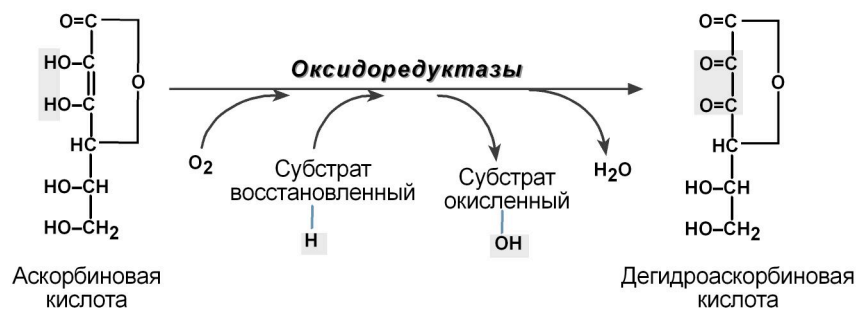
Витамин является производным глюкозы.



Строение витамина С

Биохимические функции

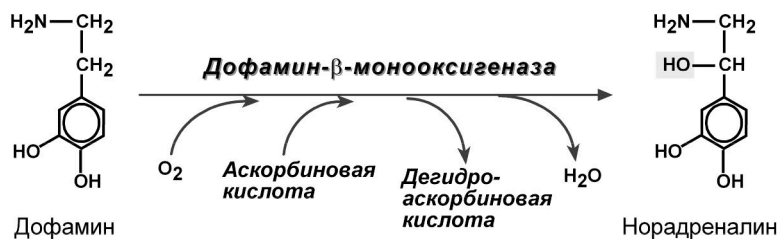
Участие в **окислительно-восстановительных реакциях процессах** в качестве кофермента оксидоредуктаз.



Механизм участия витамина С в биохимических реакциях

1. Реакции гидроксирования:

- о пролина и лизина в их гидроксиформы при "созревании" **коллагена**,
- о при синтезе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, желчных кислот,
- о при синтезе кортикостероидов, катехоламинов и тиреоидных гормонов,
- о при синтезе биогенного амина нейромедиатора **серотонина**,



Пример реакции с участием аскорбиновой кислоты

- при синтезе **карнитина** (витаминоподобное вещество В_Т), необходимого для окисления жирных кислот.
- 2. **Восстановление иона Fe³⁺ в ион Fe²⁺** в кишечнике (улучшение всасывания) и в крови (высвобождение из связи с трансферрином).
- 3. **Участие в иммунных реакциях:**
 - повышает продукцию защитных белков нейтрофилов,
 - высокие дозы витамина стимулируют бактерицидную активность и миграцию нейтрофилов.
- 4. **Антиоксидантная роль:**
 - восстанавливает окисленный витамин Е,
 - лимитирует свободнорадикальные реакции в делящихся тканях,
 - ограничивает воспаление,
 - снижает окисление липопротеинов в плазме крови и, таким образом, оказывает **анти-атерогенный** эффект.
- 5. Активация фермента **гексокиназы** ("ловушки глюкозы"), обеспечивающего метаболизм глюкозы в клетке (см "Углеводы").

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, излишняя тепловая обработка пищи.

Клиническая картина. Цинга – нарушение синтеза коллагена, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, что приводит к поражению **соединительной ткани**, ломкости и проницаемости **капилляров** и к ухудшению заживления ран. Сопровождается дегенерацией **одонтобластов** и **остеобластов**, ухудшается состояние зубов.

Отмечается нарушение **иммунитета**, особенно легочного, развивается общая слабость, быстрая **утомляемость**, похудание, одышка, боли в сердце, **отек** нижних конечностей. У мужчин происходит слипание сперматозоидов и возникает **бесплодие**.

Снижается всасываемость железа в кишечнике, что вызывает нарушение синтеза гемоглобина и **железодефицитную анемию**. Уменьшается активность фолиевой кислоты – это приводит к **мегалобластической анемии**.

У детей дефицит аскорбиновой кислоты приводит к **болезни Меллера-Барлоу**, проявляющуюся в поражении костей: разрастание и минерализация хряща, торможение рассасывания хряща, корытообразное западение грудины, искривление длинных трубчатых костей ног, выступающие четкообразные концы ребер. Цинготные четки, в отличие от рахитических, болезненны.

Лекарственные формы

Аскорбиновая кислота чистая или с глюкозой.

ВИТАМИН В₉ (В_с, ФОЛIEВАЯ КИСЛОТА)

Источники

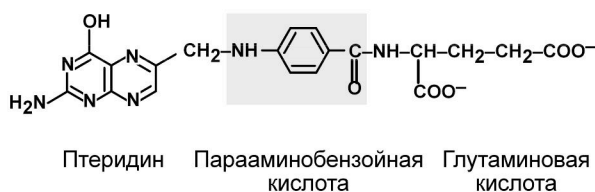
Растительные продукты, дрожжи, мясо, печень, почки, желток яиц. Витамин активно синтезируется дружественной кишечной микрофлорой.

Суточная потребность

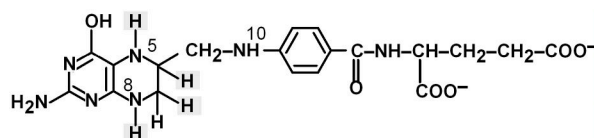
400 мкг.

Строение

Витамин представляет собой комплекс из трех составляющих – птеридина, парааминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты. Остатков глутамата, соединенных через γ -карбоксильную группу, может быть разное количество.



Строение фолиевой кислоты

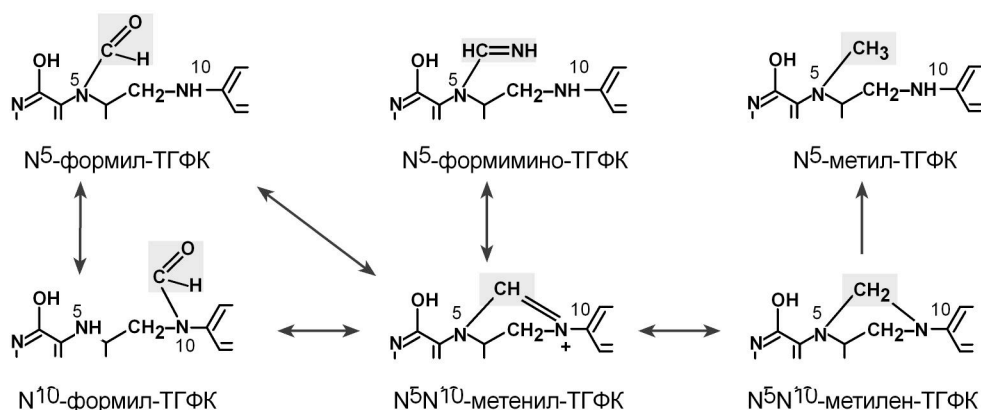


Строение тетрагидрофолиевой кислоты

Биохимические функции

Непосредственная функция тетрагидрофолиевой кислоты – **перенос одноуглеродных фрагментов**:

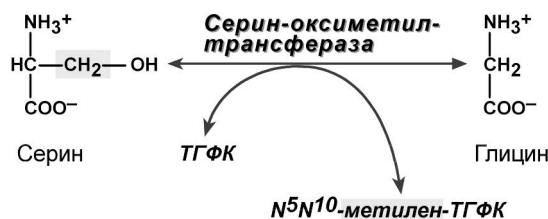
- формила – в составе N^5 -формил-ТГФК и N^{10} -формил-ТГФК,
- метенила – в составе N^5, N^{10} -метенил-ТГФК,
- метилена – в составе N^5, N^{10} -метилен-ТГФК,
- метила – в составе N^5 -метил-ТГФК,
- формимина – в составе N^5 -формимино-ТГФК.



Строение и взаимопревращение активных форм тетрагидрофолиевой кислоты

Благодаря способности переносить одноуглеродные фрагменты витамин:

- участвует в синтезе **пуриновых оснований** и **тимидинмонофосфата**, и, следовательно, в синтезе ДНК,
- участвует в обмене **аминокислот** – обратимое превращение глицина и серина, N^5 -метил-ТГФК взаимодействует с витамином B_{12} , являясь донором метильной группы при превращении **гомоцистеина** в **метионин**.



Пример реакции с участием тетрагидрофолиевой кислоты

Гиповитаминоз

Причина. Пищевая недостаточность, кислые продукты, тепловая обработка пищи, прием лекарств (барбитураты, сульфаниламиды и антибиотики, некоторые цитостатики – аминоптерин, метотрексат), алкоголизм и беременность.

Клиническая картина. В первую очередь затрагиваются органы кроветворения: так как клетки не теряют способности расти, и в них происходит нарушение синтеза ДНК с остановкой деления, то это приводит к образованию **мегалобластов** (крупных клеток) и мегалобластической **анемии**. По той же причине отмечается **лейкопения**.

Аналогично развивается поражение слизистых желудка и кишечного тракта (**гастриты, энтериты**), **глоссит**.

Отмечается замедление роста, конъюнктивит, ухудшение заживления ран, иммунодефициты, оживление хронических инфекций и субфебрилитет.

Лекарственные формы

Фолинат кальция.

Антивитамины

Антивитамин B_9 является группа лекарственных антибактериальных соединений сульфаниламидов структурно схожих с компонентом фолиевой кислоты – **парааминобензойной** кислотой (ПАБК). В бактериальной клетке происходит конкуренция за активный центр фермента и нарушается использование ПАБК для синтеза фолиевой кислоты, что ведет к прекращению синтеза тимидилового нуклеотида, подавлению синтеза ДНК и размножения бактерии.



Сходство строения сульфаниамида и парааминобензойной кислоты, входящей в состав витамина B_9

ВИТАМИН B_{12} (КОБАЛАМИН, АНТИАНЕМИЧЕСКИЙ)

Источники

Из пищевых продуктов витамин содержат только животные продукты: печень, рыба, почки, мясо. Также он синтезируется кишечной микрофлорой, однако не доказана возможность всасывания витамина в нижних отделах ЖКТ.

Суточная потребность

2,5-5,0 мкг.

Строение

Цианкобаламин содержит 4 пиррольных кольца, ион кобальта (с валентностью от Co^{3+} до Co^{6+}), группу CN^- . В организме при синтезе коферментных форм цианидная группа CN^- заменяется **метильной** или **5'-дезоксиаденозильной**.

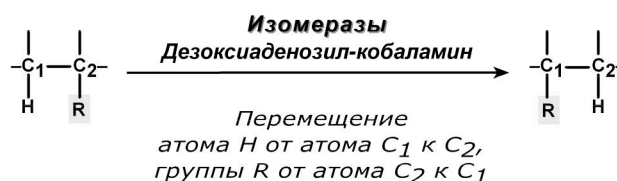
Метаболизм

Для всасывания в кишечнике необходим **внутренний фактор Касла** – гликопротеин, синтезируемый обкладочными клетками желудка. В крови транспортируется в виде гидроксикобаламина специфическими транспортными белками (α - и β -глобулинами).

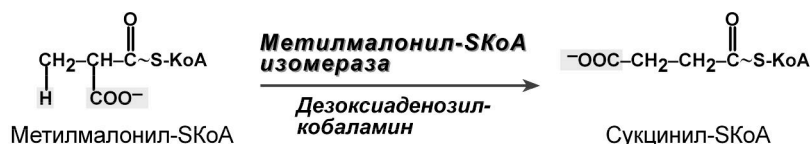
Биохимические функции

Витамин В₁₂ участвует в двух видах реакций – реакции **изомеризации** и **метиляции**.

1. Основой **изомеризирующего действия** витамина В₁₂ является возможность способствовать переносу атома водорода на атом углерода в обмен на какую-либо группу.



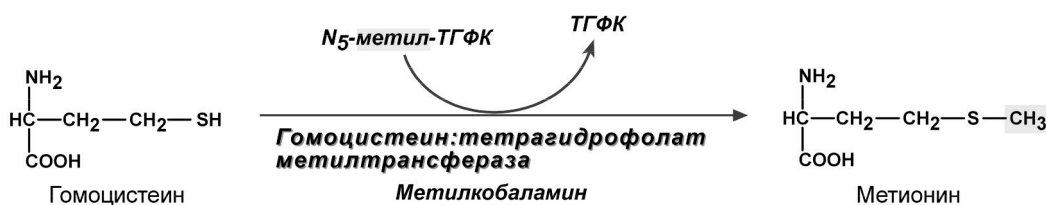
Механизм участия витамина В₁₂ в реакции изомеризации



Пример реакции изомеризации с участием витамина В₁₂

Это имеет значение в процессе окисления остатков **жирных кислот с нечетным числом** атомов углерода, при утилизации углеродного скелета **треонина, валина, лейцина, изолейцина, метионина**, боковой цепи **холестерола** при котором образуется остаток пропионовой кислоты, который карбоксилируется до метилмалонила и далее превращается в сукцинил-SKoA – метаболит ЦТК.

2. В реакции **транسمетилирования** при синтезе метионина метилкобаламин выступает посредником при переносе CH₃-группы от метил-ТГФК на гомоцистеин.



Пример реакции метилирования с участием витамина В₁₂

Гиповитаминоз

Причина. У вегетарианцев – пищевая недостаточность, однако чаще причиной является не отсутствие в пище, а плохое всасывание в результате заболеваний желудка и кишечника (атрофический гастрит и энтериты).

Также иногда встречаются аутоиммунные нарушения, при которых образуются антитела против обкладочных клеток желудка и против внутреннего фактора Касла (**пернициозная анемия**), что препятствует всасыванию витамина.

Клиническая картина.

1. **Макроцитарная анемия**, при которой количество эритроцитов снижено в 3-4 раза. Она возникает чаще у пожилых, но может быть и у детей. Непосредственной причиной анемии является потеря фолиевой кислоты клетками при недостаточности витамина В₁₂ и, как следствие, замедление деления клеток из-за снижения синтеза пуриновых нуклеотидов и ТМФ.
2. **Неврологические нарушения**:
 - замедление окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и накопление токсичного метилмалоната вызывает **жировую дистрофию** нейронов и **демиелинизацию** нервных волокон. Это проявляется в онемении кистей и стоп, ухудшении памяти, нарушении походки, снижении кожной чувствительности, нарушении сухожильных рефлексов (ахиллов, коленный),
 - нехватка метионина опосредует снижение активности реакций метилирования, в частности, уменьшается синтез нейромедиатора **ацетилхолина**.

Лекарственные формы

Цианкобаламин, кобамамид, оксикобаламин.

ВИТАМИН Н (БИОТИН, АНТИСЕБОРЕЙНЫЙ)

Источники

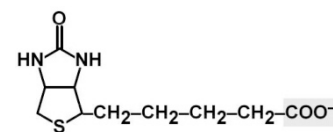
Из пищевых продуктов витамин содержат печень, почки, горох, соя, цветная капуста, грибы. Также он синтезируется кишечной микрофлорой.

Суточная потребность

150-200 мкг.

Строение

Гетероциклическая часть молекулы состоит из имидазольного и тиюфенонового циклов. К последнему присоединена валериановая кислота, которая через COOH-группу связывается с лизином белковой части молекулы. Биотин-лизиновый конъюгат носит название **биоцитин**.

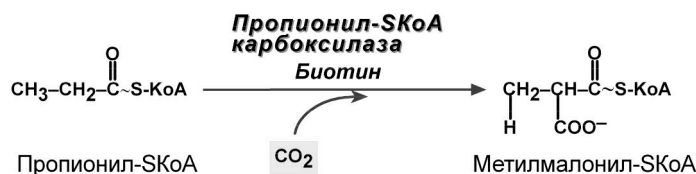


Строение биотина

Биохимические функции

Биотин участвует в **переносе CO₂** либо из HCO₃⁻ (реакции карбоксилирования), либо от R-COOH (реакция транскарбоксилирования). Этот перенос необходим:

- при **синтезе оксалоацетата** – биотин находится в составе пируваткарбоксилазы (см "Обмен углеводов"), что обеспечивает поддержание активности цикла трикарбоновых кислот и глюконеогенеза,
- в **синтезе жирных кислот** – биотин находится в составе ацетил-SKoA-карбоксилазы (см "Обмен липидов"),
- в **утилизации разветвленных углеродных цепей** при катаболизме лейцина, изолейцина и некоторых жирных кислот – находится в составе пропионил-SKoA-карбоксилазы, образующей метилмалонил-SKoA. В дальнейшем метилмалонил-SKoA метаболизирует в реакции изомеризации с участием витамина В₁₂.



Пример участия витамина Н в биохимических реакциях

Гиповитаминоз

Причина. Дисбактериоз и комплексное нарушение поступления витаминов, например, при длительном парентеральном питании. В эксперименте может быть вызван потреблением больших количеств сырых яиц (не менее 12 штук в день) в течение длительного времени (2 недели), т.к. в них содержится гликопротеин **авидин** (антивитамин, связывающий биотин).

Клиническая картина. У человека практически не встречается. В эксперименте обнаруживаются дерматиты, выделение жира сальными железами кожи (себорея), поражение ногтей, выпадение волос, анемия, анорексия, депрессия, усталость, сонливость.

ФЕРМЕНТЫ

Основу всех жизненных процессов составляют тысячи химических реакций, катализируемых ферментами. Значение ферментов точно и образно определил И.П.Павлов, назвав их "возбудителями жизни". Нарушения в работе ферментов ведут к возникновению тяжелых заболеваний (фенилкетонурия, гликогенозы, галактоземия, тирозинемия) или существенному снижению качества жизни (дислиппротеинемии, гемофилии).

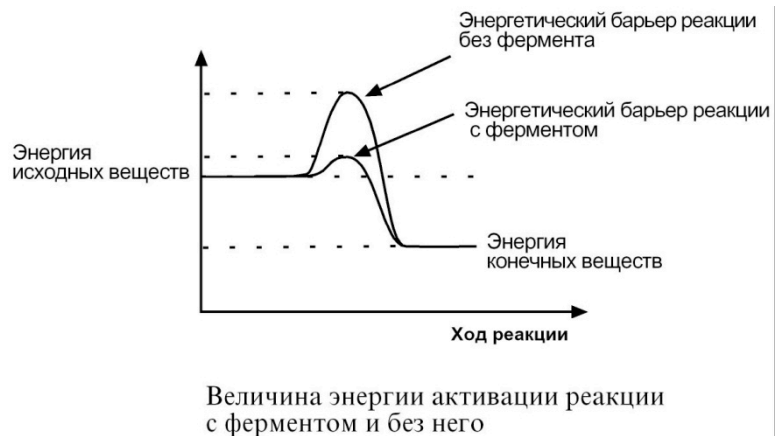
Известно, что для осуществления химической реакции необходимо, чтобы реагирующие вещества имели суммарную энергию выше, чем величина, называемая энергетическим барьером реакции. Для характеристики величины энергетического барьера Аррениус ввел понятие **энергии активации**. Преодоление энергии активации в химической реакции достигается ли-

бо увеличением энергии взаимодействующих молекул, например, нагреванием, облучением, повышением давления, либо снижением требуемых для реакции затрат энергии (т.е. энергии активации) при помощи катализаторов.

По своей функции ферменты являются биологическими катализаторами. Сущность действия ферментов, так же как неорганических катализаторов, заключается:

- в активации молекул реагирующих веществ,
- в разбиении реакции на несколько стадий, энергетический барьер каждой из которых ниже такового общей реакции.

Однако энергетически невозможные реакции ферменты катализировать не будут, они ускоряют только те реакции, которые могут идти в данных условиях.



ЭТАПЫ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

В ферментативной реакции можно выделить следующие этапы:

1. Присоединение субстрата (S) к ферменту (E) с образованием фермент-субстратного комплекса (E-S).
2. Преобразование фермент-субстратного комплекса в один или несколько переходных комплексов (E-X) за одну или несколько стадий.
3. Превращение переходного комплекса в комплекс фермент-продукт (E-P).
4. Отделение конечных продуктов от фермента.



Этапы ферментативного катализа

МЕХАНИЗМЫ КАТАЛИЗА

1. **Кислотно-основной катализ** — в активном центре фермента находятся группы специфичных аминокислотных остатков, которые являются хорошими донорами или акцепто-

рами протонов. Такие группы представляют собой мощные катализаторы многих органических реакций.

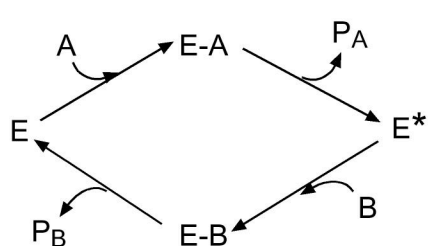
2. **Ковалентный катализ** – ферменты реагируют со своими субстратами, образуя при помощи ковалентных связей очень нестабильные фермент-субстратные комплексы, из которых в ходе внутримолекулярных перестроек образуются продукты реакции.

Доноры	Акцепторы
-COOH	-COO ⁻
-NH ₃ ⁺	-NH ₂
-SH	-S ⁻
-OH	-O ⁻

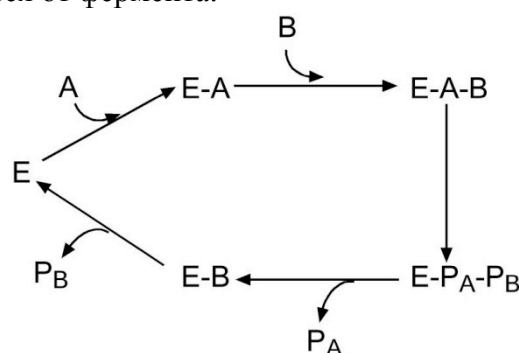
ТИПЫ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

1. **Тип "пинг-понг"** – фермент сначала взаимодействует с субстратом А, отбирая у него какие-либо химические группы и превращая его в соответствующий продукт Р_А. Затем к ферменту присоединяется субстрат В, получающий эти химические группы. Примером являются реакции переноса аминогрупп от аминокислот на кетокислоты (см "Трансаминирование").

2. **Тип последовательных реакций** – к ферменту последовательно присоединяются субстраты А и В, образуя "тройной комплекс", после чего осуществляется катализ. Продукты реакции Р_А и Р_В также последовательно отщепляются от фермента.

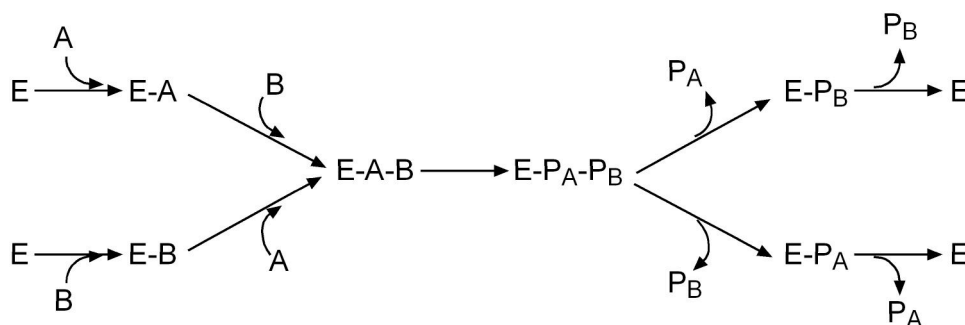


Ферментативная реакция по типу "пинг-понг"



Ферментативная реакция по типу "последовательных реакций"

3. **Тип случайных взаимодействий** – субстраты А и В присоединяются к ферменту в любом порядке, неупорядоченно, и после катализа так же отщепляются.



Ферментативная реакция по типу "случайных взаимодействий"

СХОДСТВО И ОТЛИЧИЯ ФЕРМЕНТОВ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ КАТАЛИЗАТОРОВ

Сходство	Отличия
1. Катализируют только энергетически возможные реакции.	1. Скорость ферментативной реакции намного выше.
2. Не изменяют направления реакции.	2. Высокая специфичность.
3. Ускоряют наступление равновесия реакции, но не сдвигают его.	3. Мягкие условия работы (внутриклеточные).
4. Не расходуются в процессе реакции.	4. Возможность регулирования скорости реакции.
	5. Скорость ферментативной реакции пропорциональна количеству фермента.

СТРОЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ

Давно выяснено, что все ферменты являются белками и обладают всеми свойствами белков. Подобно белкам они делятся на **простые** и **сложные**.

Простые ферменты состоят только из аминокислот – например, пепсин, трипсин, лизоцим.

Сложные ферменты (**холоферменты**) имеют в своем составе белковую часть, состоящую из аминокислот – **апофермент**, и небелковую часть – **кофактор**. Кофактор, в свою очередь, может называться **коферментом** или **протетической группой**. Примером могут быть сукцинатдегидрогеназа (содержит ФАД), аминотрансферазы (содержат пиридоксальфосфат), пероксидаза (содержит гем).

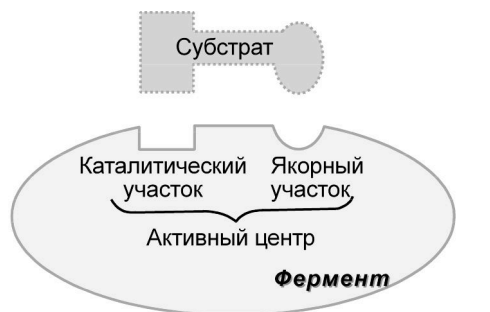


Схема строения активного центра фермента

У сложных ферментов в активном центре обязательно расположены функциональные группы **кофактора**. Кофактор участвует в связывании субстрата или в его превращении. Для осуществления катализа необходим полноценный комплекс апофермента и кофактора, по отдельности катализ они осуществить не могут.

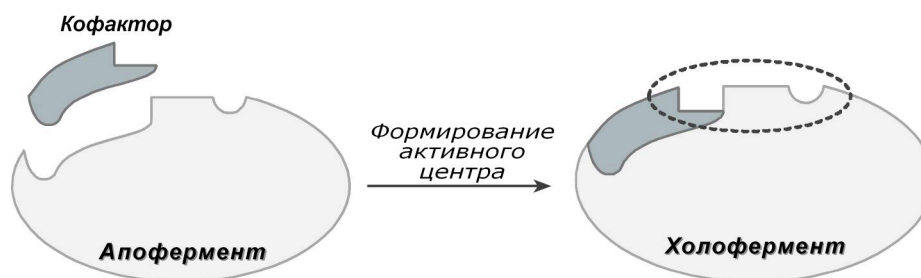
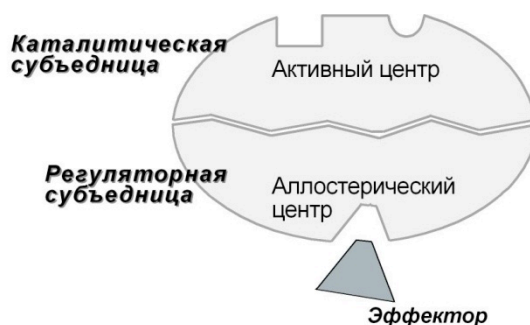


Схема формирования сложного фермента

2. **Аллостерический центр** (*allos* – чужой) – центр регуляции активности фермента, который пространственно отделен от активного центра и имеется **не у всех** ферментов. Связывание с аллостерическим центром какой-либо молекулы (называемой активатором или ингибитором, а также эффектором, модулятором, регулятором) вызывает изменение конфигурации белка-фермента и, как следствие, скорости ферментативной реакции. В качестве такого регулятора может выступать продукт данной или одной из последующих реакций, субстрат реакции или иное вещество (см "Регуляция активности ферментов").

Аллостерические ферменты являются **полимерными белками**, их активный и регуляторный центры находятся в разных субъединицах.



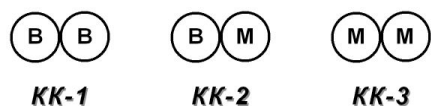
Схематичное изображение аллостерического фермента

ИЗОФЕРМЕНТЫ

Изоферменты – это молекулярные формы одного и того же фермента, возникшие в результате небольших генетических различий в первичной структуре фермента, но катализирующие **одну и ту же реакцию**.

Изоферменты отличаются **сродством** к субстрату, максимальной **скорости** катализируемой реакции, разной **чувствительности** к регуляторам (ингибиторы и активаторы), **условиям** работы (оптимум pH и температуры).

Как правило, изоферменты имеют **четвертичную** структуру, т.е. состоят из двух или более субъединиц. Например, димерный фермент **креатинкиназа** представлен тремя изоферментными формами, составленными из двух типов субъединиц: М (англ. *muscle* – мышца) и В (англ. *brain* – мозг). Креатинкиназа-1 состоит из субъединиц типа В, локализуется в головном мозге, креатинкиназа-2 – по одной М и В субъединице активна в миокарде, креатинкиназа-3 – две М-субъединицы, специфична для скелетной мышцы.



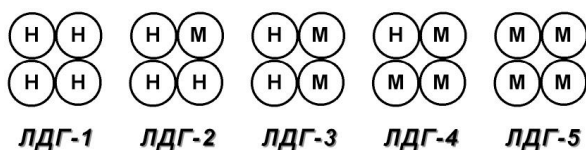
Изоферменты креатинкиназы



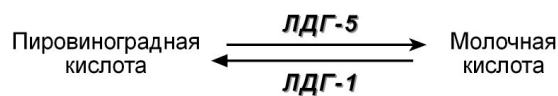
Реакция, катализируемая креатинкиназой

Еще одним примером изоферментов является группа **гексокиназ**, которые присоединяют фосфатную группу к глюкозе и вовлекают глюкозу в реакции клеточного метаболизма. Из четырех изоферментов выделяется гексокиназа IV (**глюкокиназа**) которая отличается от остальных изоферментов низким сродством к глюкозе и нечувствительностью к ингибированию продуктом реакции.

Также существует пять изоферментов **лактатдегидрогеназы** (ЛДГ) – фермента, участвующего в обмене глюкозы. Отличия между ними заключаются в разном соотношении субъединиц **Н** (англ. *heart* – сердце) и **М** (англ. *muscle* – мышца). Лактатдегидрогеназы типов 1 (H_4) и 2 (H_3M_1) присутствуют в тканях с аэробным обменом (миокард, мозг, корковый слой почек), обладают высоким сродством к молочной кислоте (лактату) и превращают его в пируват. ЛДГ-4 (H_1M_3) и ЛДГ-5 (M_4) находятся в тканях, склонных к анаэробному обмену (печень, скелетные мышцы, кожа, мозговой слой почек), обладают низким сродством к лактату и катализируют превращение пирувата в лактат. В тканях с промежуточным типом обмена (селезенка, поджелудочная железа, надпочечники, лимфатические узлы) преобладает ЛДГ-3 (H_2M_2).



Изоферменты лактатдегидрогеназы



Отличие в действии ЛДГ-1 и ЛДГ-5

МУЛЬТИФЕРМЕНТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ

В мультиферментном комплексе несколько ферментов (например, E_1 , E_2 , E_3) прочно связаны между собой в единый комплекс и осуществляют ряд последовательных реакций, в которых продукт реакции непосредственно передается на следующий фермент и является только его субстратом. Благодаря таким комплексам значительно ускоряется скорость превращения молекул.

К ним относятся, например, **пируватдегидрогеназный** комплекс, превращающий пируват в ацетил-SКоА, **α -кетоглутарат-дегидрогеназный** комплекс, превращающий α -кетоглутарат в сукцинил-SКоА, комплекс под названием "**синтаза жирных кислот**" (или пальмитатсинтаза), синтезирующий пальмитиновую кислоту.

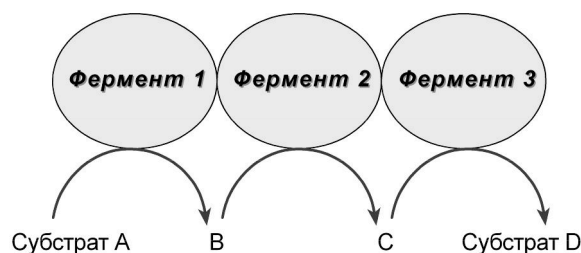


Схема работы мультиферментного комплекса

ПРИНЦИПЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

1. Активность фермента выражается в скорости накопления продукта или скорости убыли субстрата в пересчете на количество материала, содержащего фермент.

$$\text{Активность фермента} = \frac{\text{Количество продукта или субстрата}}{\text{Количество времени} \times \text{Масса или объем пробы}}$$

В практике обычно используют:

- единицы количества вещества – моль (и производные ммоль, мкмоль), грамм (кг, мг),
- единицы времени – минута, час, секунда,
- единицы массы или объема – грамм (кг, мг), литр (мл).

Активно используются и другие производные – **катал** (моль/с), **международная единица** активности (МЕ, Unit) соответствует мкмоль/мин.

Таким образом, активность фермента может выражаться, например, в ммоль/схл, г/часхл, МЕ/л, кат/мл и т.д.

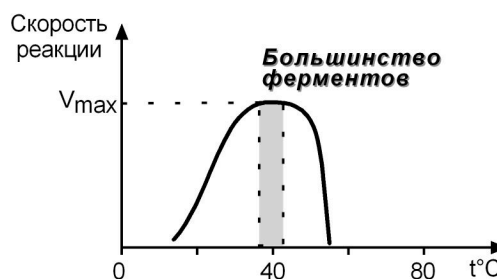
2. **Создание стандартных условий**, чтобы можно было сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях – оптимальная pH, и фиксированная температура, например, 25°C или 37°C, соблюдение времени инкубации субстрата с ферментом.
3. **Избыток субстрата**, чтобы работали все имеющиеся в растворе молекулы фермента.

СВОЙСТВА ФЕРМЕНТОВ

1. **Зависимость активности фермента от температуры** – описывается колоколообразной кривой с максимумом скорости при значениях оптимальной температуры для данного фермента.

Закон о повышении скорости реакции в 2-4 раза при повышении температуры на 10°C справедлив и для ферментативных реакций, но только в пределах до 55-60°C, т.е. в значениях до денатурации белков. Наряду с этим, как исключение, имеются ферменты некоторых микроорганизмов, существующих в воде горячих источников и гейзеров.

При понижении температуры активность ферментов понижается, но не исчезает совсем. Иллюстрацией может служить зимняя спячка некоторых животных (суслики, ежи), температура тела которых понижается до 3-5°C. Это свойство ферментов также используется в хирургической практике при проведении операций на грудной полости, когда больного подвергают охлаждению до 22°C.

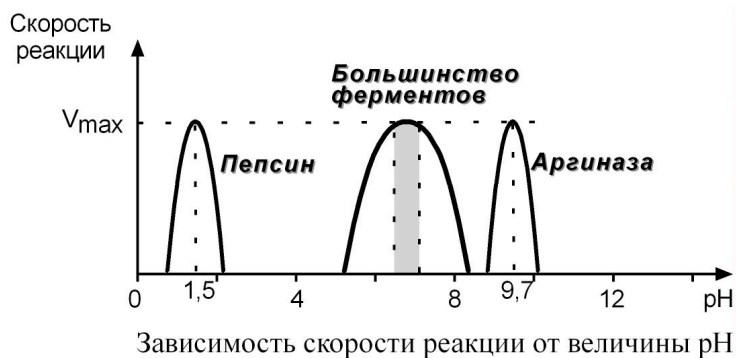


Зависимость скорости реакции от температуры

2. Зависимость активности фермента от pH

— описывается колоколообразной кривой с максимумом скорости при оптимальном для данного фермента значении pH.

Для каждого фермента существует определенный узкий интервал pH среды, который является оптимальным для проявления его высшей активности. Например, оптимальные значения pH для пепсина 1,5-2,5, трипсина 8,0-8,5, амилазы слюны 7,2, аргиназы 9,7, кислой фосфатазы 4,5-5,0, сукцинатдегидрогеназы 9,0.



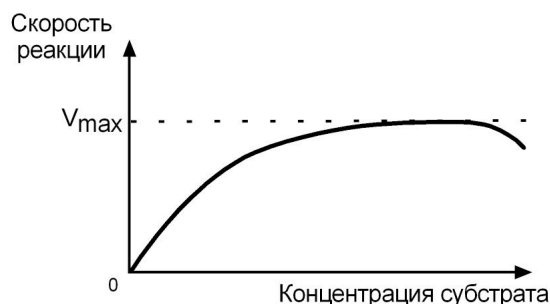
Объясняется это наличием таких аминокислот в структуре фермента, заряд которых изменяется при изменении pH (лизин, аргинин, глутамат, аспартат). Изменение ионизации аминокислот приводит к изменению конформации молекулы и, следовательно, субстрат связывается или не связывается с активным центром.

3. Зависимость от количества фермента

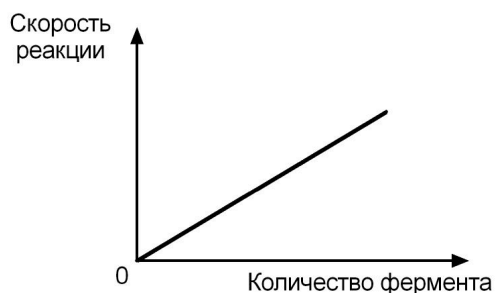
При увеличении количества молекул фермента скорость реакции возрастает непрерывно и прямо пропорционально количеству фермента, т.к. большее количество молекул фермента производит большее число молекул продукта. Зависимость активности фермента от субстрата описывает ферментативная кинетика, ее центральным понятием является константа Михаэлиса (K_m) (см ниже).

4. Зависимость активности фермента от концентрации субстрата

При увеличении концентрации **субстрата** скорость реакции сначала возрастает, т.к. к катализу добавляемых молекул субстрата подключаются новые и новые молекулы фермента. Т.е. скорость накопления **продукта** возрастает, и это означает увеличение активности фермента. Затем наблюдается эффект насыщения (плато на кривой), когда **все** молекулы фермента заняты молекулами субстрата и непрерывно ведут катализ. Здесь скорость реакции максимальна. В **некоторых** случаях, при дальнейшем увеличении концентрации субстрата между его молекулами возникает конкуренция за активный центр фермента и активность фермента (скорость реакции) снижается.



Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата



Зависимость скорости реакции от количества фермента

Уравнение Михаэлиса-Ментен

Зависимость активности фермента от субстрата описывает уравнение Михаэлиса-Ментен, использующее константу Михаэлиса (K_m), **биологический** смысл которой заключается в характеристике сродства фермента к субстрату, а именно: увеличение величины K_m означает снижение сродства фермента к субстрату.

Уравнение Михаэлиса-Ментен показывает взаимосвязь максимальной и реальной скоростей реакции, константы Михаэлиса и концентрации субстрата.

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

Уравнение Михаэлиса-Ментен

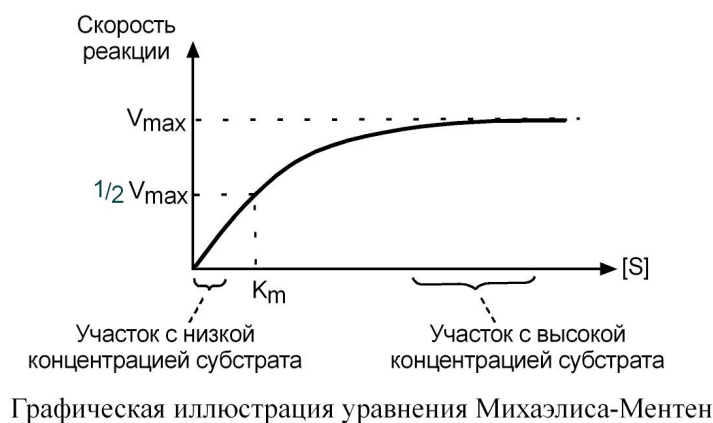
Выделяют три решения уравнения:

1. Концентрация субстрата **равна** величине константы Михаэлиса ($[S] = K_m$). В этом случае, решая уравнение Михаэлиса-Ментен, получаем, что скорость реакции V будет равна половине максимальной V_{\max} . ($V = \frac{1}{2} V_{\max}$).

В **математическом** смысле K_m соответствует концентрации субстрата при которой скорость реакции равна половине максимальной.

2. Концентрация субстрата $[S]$ **значительно** больше K_m ($[S] \gg K_m$). В этом случае, величиной K_m можно пренебречь и при решении получаем, что скорость реакции максимальна (плато на графике).

3. Концентрация субстрата **значительно** меньше K_m ($[S] \ll K_m$). В этом случае, знаменатель уравнения мало изменяется при изменении $[S]$, а величина скорости реакции V прямо пропорциональна $[S]$ (график линеен).

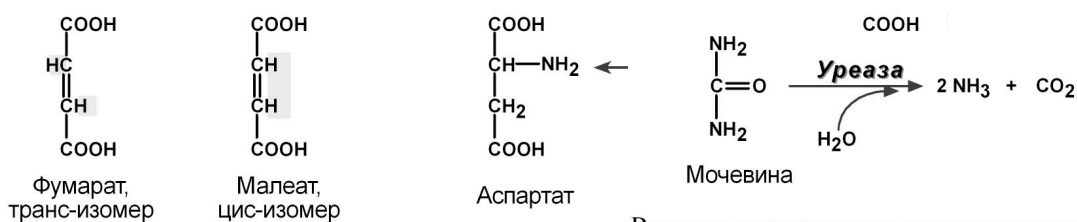


СПЕЦИФИЧНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ

Специфичность основана на комплементарности структуры субстрата и активного центра фермента.

1. **Стереоспецифичность** – катализ только одного из стереоизомеров, например:

- специфичность к **L-** или **D-аминокислотам** – например, почти все ферменты человека взаимодействуют с L-аминокислотами,
- специфичность к **цис-** и **транс-изомерам**. Например, аспартаза реагирует только с транс-изомером – фумаровой кислотой, но не с малеатом (цис-изомер),



Стереоспецифичность аспартазы к транс-изомеру

2. **Абсолютная** специфичность – фермент производит катализ только одного вещества. Например, **уреаза** расщепляет только мочевины, **глюкокиназа** фосфорилирует только D-глюкозу.
3. **Групповая** специфичность – катализ субстратов с общими структурными особенностями, т.е. при наличии определенной **связи** или химической **группы**:
 - наличие пептидной связи, например, • бактериальный фермент **субтилизин** специфичен к пептидной связи независимо от строения образующих ее аминокислот, • **пепсин** катализирует разрыв пептидной связи, образованной аминогруппами ароматических аминокислот (см "Внешний обмен белков"), • **тромбин** в своих субстратах расщепляет пептидную связь только между аргинином и глицином.
 - наличие ОН-группы, например, **алкогольдегидрогеназа** окисляет до альдегидов одноатомные спирты (этанол, метанол, пропанол).
4. **Относительная групповая** специфичность – превращение субстратов с некоторыми общими признаками. Например, цитохром Р₄₅₀ окисляет только гидрофобные вещества, которых насчитывается около 7000.

МЕХАНИЗМЫ СПЕЦИФИЧНОСТИ

В общем виде все сводится к комплементарному взаимодействию фермента и субстрата. При этом функциональные группы субстрата взаимодействуют с соответствующими им функциональными группами фермента. Наличие субстратной специфичности объясняют две гипотезы:

1. **Гипотеза Фишера** (модель "жесткой матрицы", "ключ-замок") – активный центр фермента строго соответствует конфигурации субстрата и не изменяется при его присоединении. Эта модель хорошо объясняет абсолютную специфичность, но не групповую.



Теория Фишера - модель специфичности "ключ-замок"

2. **Гипотеза Кошланда** (модель "индуцированного соответствия", "рука-перчатка") – подразумевает гибкость активного центра. Присоединение субстрата к якорному участку фермента вызывает изменение конфигурации каталитического центра таким образом, чтобы его форма соответствовала форме субстрата.



Теория Кошланда - модель специфичности "рука-перчатка"

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ *IN VIVO*

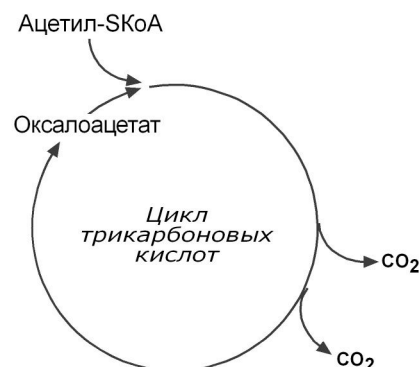
Активность ферментов в клетке непостоянна во времени. Она чутко реагирует на ситуацию, в которой оказывается клетка, на факторы, воздействующие на клетку как снаружи, так и изнутри. Главная цель этой реакции – отреагировать на изменение окружающей среды,

приспособить клетку к новым условиям, дать должный ответ на гормональные и иные стимулы, а в некоторых ситуациях – получить шанс выжить.

1. Доступность субстрата или кофермента

Здесь работает **закон действия масс** – фундаментальный закон химической кинетики: при постоянной температуре скорость химической реакции пропорциональна произведению концентрации реагирующих веществ. Или упрощенно – скорость, с которой вещества реагируют друг с другом, зависит от их концентрации. Таким образом, изменение количества хотя бы одного из субстратов прекращает или начинает реакцию.

Например, для цикла трикарбоновых кислот таким субстратом является **оксалоацетат** (щавелевоуксусная кислота).



Роль оксалоацетата в регуляции ЦТК

2. Компартментализация

Компартментализация – это сосредоточение ферментов и их субстратов в одном компартменте (одной органелле) – в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, лизосомах. Например, β -окисление жирных кислот протекает в митохондриях, синтез белка – в рибосомах.

3. Генетическая регуляция – изменение количества фермента

Изменение количества фермента может происходить в результате увеличения или снижения его синтеза. С этой точки зрения ферменты можно подразделить на три группы:

- **конституитивные** – такие ферменты, которые образуются в клетке постоянно.
- **индуцируемые** (адаптивные) – синтез этих ферментов возрастает при наличии соответствующих стимулов (индукторов).
- **репрессируемые** – образование таких ферментов в клетке при необходимости подавляется.

Изменение скорости синтеза фермента (индукция или репрессия) обычно зависит от количества определенных гормонов или метаболитов процесса.

Примеры **индуцируемых** ферментов:

- исчезновение пищеварительных ферментов при длительном голодании и индукция их синтеза в восстановительный период в результате возобновления секреции гормонов ЖКТ,
- гормоны глюкокортикоиды стимулируют синтез ферментов синтеза глюкозы (глюко-неогенеза), что обеспечивает стабильность концентрации глюкозы в крови при длительном голодании и устойчивость ЦНС к стрессу,
- токсические субстраты (например, этанол и барбитураты) стимулируют в печени синтез "своего" изофермента цитохрома P450, который окисляет и обезвреживает эти вещества.

Примеры **репрессируемых** ферментов:

- подавление синтеза триптофана бактериями при деятельности триптофанового оперона (см "Регуляция транскрипции"),
- в печени репрессия фермента синтеза холестерина ГМГ-SКоА-редуктазы под влиянием холестерина и желчных кислот.

4. Ограниченный (частичный) протеолиз проферментов

Синтез некоторых ферментов осуществляется в виде более крупного предшественника (**трипсиноген, пепсиноген, прокарбоксипептидазы, факторы свертывания крови**) и при поступлении в нужное место этот фермент активируется через отщепление от него одного или нескольких пептидных фрагментов.

Секреция ряда ферментов за пределы клетки в неактивном состоянии позволяет предохранить клетки от повреждения (пищеварительные ферменты) или сохранить белок до наступления определенного момента (протромбин, фибриноген, белки комплемента).

5. Аллостерическая регуляция.

Аллостерические ферменты построены из **двух и более субъединиц**: одни субъединицы содержат каталитический центр, другие являются регуляторными. Присоединение эффектора к **аллостерической** (регуляторной) субъединице изменяет конформацию белка и активность **каталитической** субъединицы.

Аллостерические ферменты обычно стоят в начале метаболических путей, и от их активности зависит течение многих последующих реакций. Поэтому они часто называются **ключевыми** ферментами.

В качестве отрицательного регулятора может выступать конечный метаболит биохимического процесса, продукт данной реакции, т.е. работает механизм **обратной отрицательной** связи. Если регуляторами являются начальный метаболит или субстрат реакции, то говорят о **прямой** регуляции, она может быть как положительной, так и отрицательной. Также регулятором могут быть метаболиты биохимических путей, каким-то образом связанных с данной реакцией.

Например, фермент энергетического распада глюкозы, **фосфофруктокиназа**, регулируется промежуточными и конечными продуктами этого распада. При этом АТФ, лимонная кислота, фруктозо-1,6-дифосфат являются ингибиторами, а фруктозо-6-фосфат и АМФ – активаторами фермента.

6. Белок-белковое взаимодействие

Термин белок-белковое взаимодействие обозначает ситуацию, когда в качестве регулятора выступают не метаболиты биохимических процессов, а специфичные белки. Влияние каких-либо факторов на эти белки изменяет их активность, и они, в свою очередь, воздействуют на нужный фермент.

К примеру, мембранный фермент **аденилатциклаза** является чувствительным к воздействию мембранного G-белка, который сам активируется при действии на клетку некоторых гормонов (например, адреналина и глюкагона).

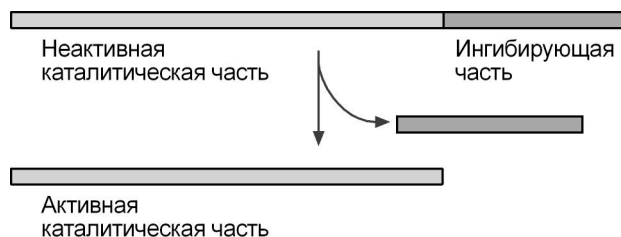
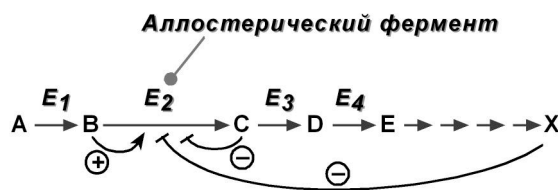
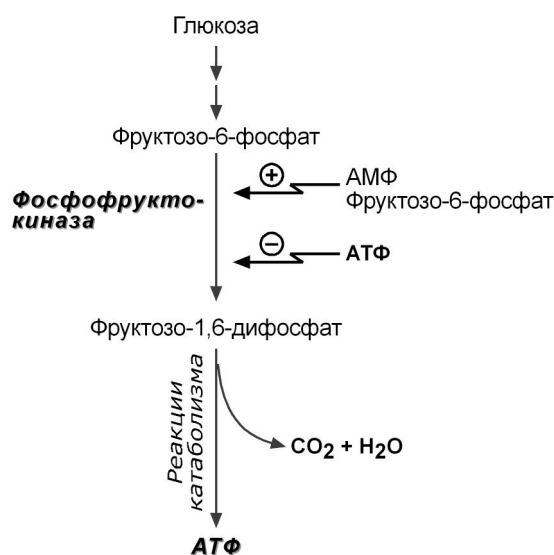


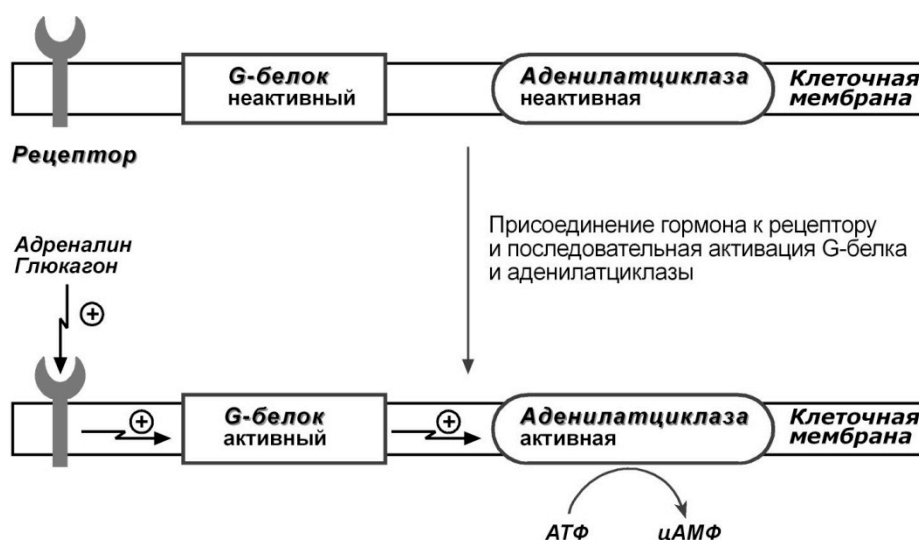
Схема активации фермента способом "ограниченного протеолиза"



Роль аллостерической регуляции ферментов

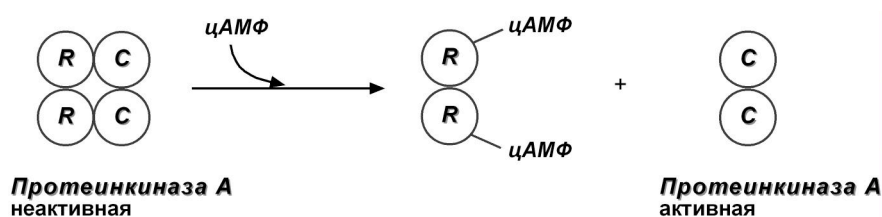


Аллостерическая регуляция фосфофруктокиназы



Упрощенная схема активации аденилатциклазы

Другим примером белок-белкового взаимодействия может быть регуляция активности **протеинкиназы А**. Протеинкиназа А является тетрамерным ферментом, состоящим из 2 каталитических (С) и 2 регуляторных (R) субъединиц. Активатором для протеинкиназы А является **цАМФ**. Присоединение цАМФ к регуляторным субъединицам фермента вызывает изменение их конформации и отхождение от каталитических субъединиц. Каталитические субъединицы при этом активируются.



Аллостерическая активация протеинкиназы А при помощи цАМФ

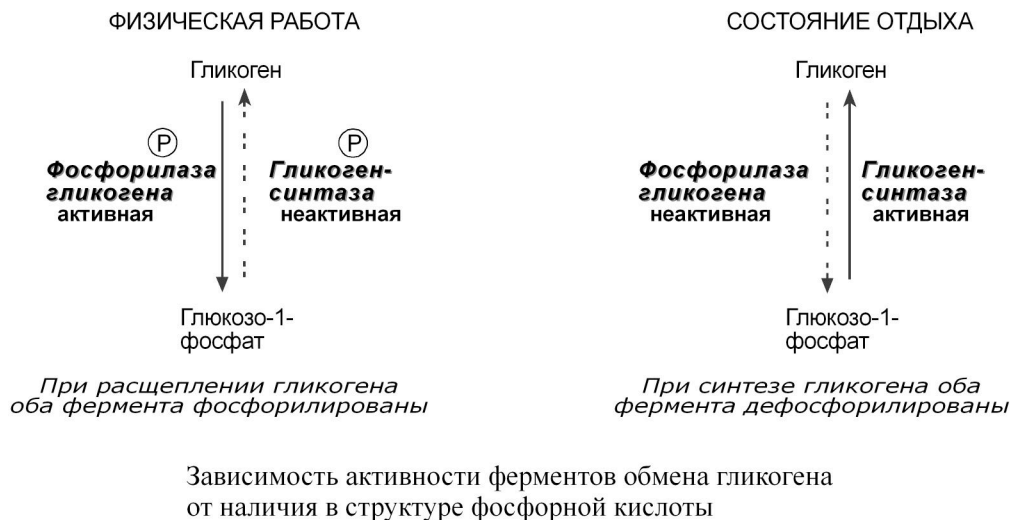
7. Ковалентная (химическая) модификация

Ковалентная модификация заключается в обратимом присоединении или отщеплении определенной группы, благодаря чему изменяется активность фермента. Чаще всего такой группой является **фосфорная кислота**, реже метильные и ацетильные группы. Фосфорилирование фермента происходит по остаткам серина, треонина, тирозина. Присоединение фосфорной кислоты к белку осуществляют ферменты **протеинкиназы**, отщепление – **протеинфосфатазы**.



Изменение активности фермента способом фосфорилирования-дефосфорилирования

Ферменты могут быть активны как в фосфорилированном, так и в дефосфорилированном состоянии. Например, ферменты **гликогенфосфорилаза** и **гликогенсинтаза** в мышцах при нагрузке **фосфорилируются**, при этом фосфорилаза гликогена становится активной и начинает расщепление гликогена, а гликогенсинтаза неактивна. При отдыхе и синтеза гликогена **оба** фермента **дефосфорилируются**, синтаза при этом становится активной, фосфорилаза – неактивной.



ИНГИБИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ

В медицине активно разрабатываются и используются соединения, изменяющие активность ферментов с целью регуляции скорости метаболических реакций и уменьшения синтеза определенных веществ в организме.

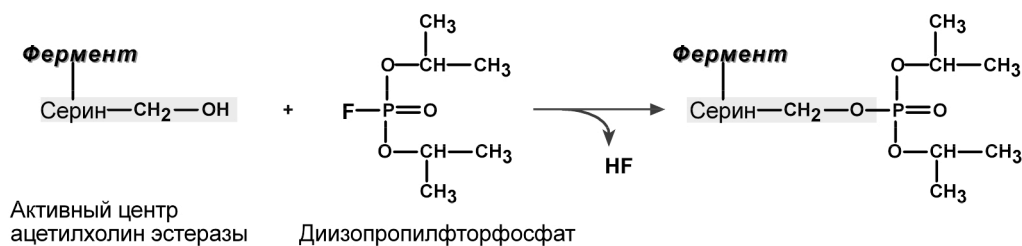
Подавление активности ферментов обычно называют ингибированием, однако это не всегда корректно. **Ингибитор** – это вещество, вызывающее **специфичное** снижение активности фермента. Таким образом, неорганические кислоты и тяжелые металлы ингибиторами не являются, но являются **инактиваторами**, т.к. снижают активность многих ферментов, т.е. действуют **неспецифично**.

1. По прочности связывания фермента с ингибитором ингибирование бывает **обратимым** и **необратимым**.
2. По отношению ингибитора к активному центру фермента ингибирование делят на **конкурентное** и **неконкурентное**.

НЕОБРАТИМОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ

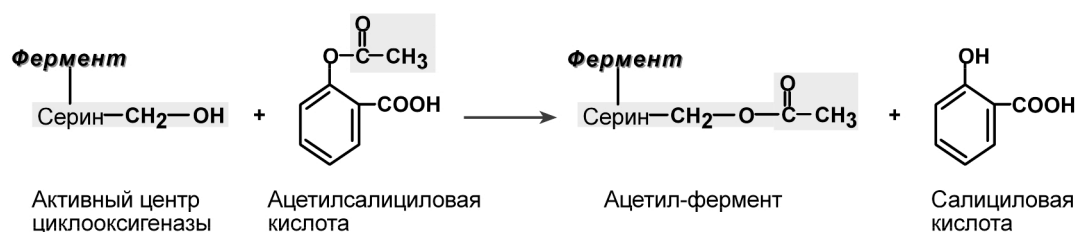
При необратимом ингибировании происходит **связывание** или **разрушение** функциональных групп фермента, необходимых для проявления его активности.

Например, вещество **диизопропилфторфосфат** прочно и необратимо связывается с гидроксигруппой **серина** в активном центре **ацетилхолинэстеразы**, гидролизующей ацетилхолин в нервных синапсах. Ингибирование этого фермента предотвращает распад ацетилхолина в синаптической щели, в результате чего отсутствует дальнейшая передача сигнала по нерву.



Механизм необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы

Еще один пример связан с ингибированием **ацетилсалициловой кислотой** (аспирином) ключевого фермента синтеза простагландинов – **циклооксигеназы**. Эта кислота входит в состав противовоспалительных средств и используется при воспалительных заболеваниях и лихорадочных состояниях. Присоединение ацетильной группы к гидроксильной группе серина в активном центре фермента вызывает инактивацию последнего и прекращение синтеза простагландинов.



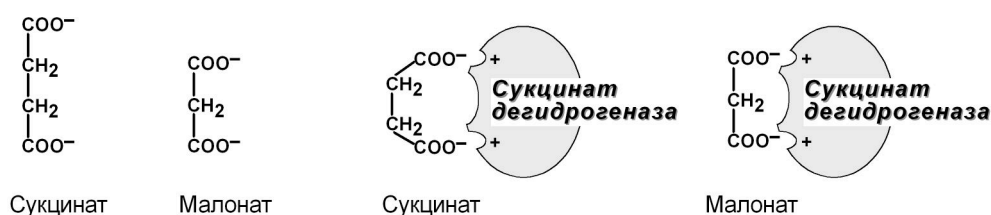
Механизм необратимого ингибирования циклооксигеназы

КОНКУРЕНТНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ

При таком виде ингибирования ингибитор по своей структуре **похож на субстрат** фермента. Поэтому он соперничает с субстратом за активный центр (за контактный участок), что приводит к уменьшению связывания субстрата с ферментом и нарушению катализа. В этом состоит особенность конкурентного ингибирования – возможность усилить или ослабить ингибирование через изменение концентрации субстрата. При данном ингибировании максимальная скорость реакции остается вполне достижимой при создании высоких концентраций субстрата. Например:

1. Конкурентное взаимодействие **этанола** и **метанола** за активный центр **алкогольдегидрогеназы**.

2. Ингибирование **сукцинатдегидрогеназы** **малоновой кислотой**, структура которой схожа со структурой субстрата этого фермента – янтарной кислоты (сукцината).



Механизм конкурентного ингибирования сукцинатдегидрогеназы

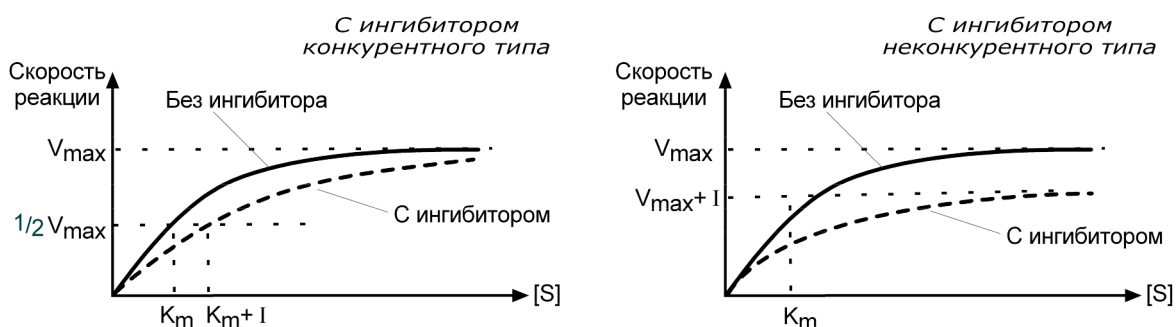
3. Также к конкурентным ингибиторам относят **антиметаболиты** или **псевдосубстраты**, например, антибактериальные средства **сульфаниламиды**, схожие по структуре с

***n*-аминобензойной кислотой**, компонентом фолиевой кислоты. При лечении сульфаниламидами в бактериальной клетке конкурентно нарушается использование *n*-аминобензойной кислоты для синтеза дигидрофолиевой кислоты, что и вызывает лечебный эффект.

4. В качестве других примеров лекарственных конкурентных ингибиторов можно привести

- ингибитор синтеза холестерина **ловастатин**, ингибирующий ГМГ-СКоА-редуктазу,
- противоопухолевый препарат **метотрексат**, подавляющий дигидрофолатредуктазу,
- непрямой антикоагулянт **дикумарол**, конкурент витамина К,
- антигипертензивный препарат **метил-ДОФА**, подавляющий активность ДОФА-декарбоксилазы,
- средство лечения подагры **аллопуринол**, ингибирующий ксантиноксидазу.

Используя терминологию кинетики Михаэлиса-Ментен можно сказать, что конкурентный ингибитор уменьшает сродство фермента к субстрату, повышая константу Михаэлиса (K_m), максимальная скорость реакции (V_{max}) остается при этом неизменной.



Графики конкурентного и неконкурентного ингибирования в координатах Михаэлиса-Ментен

НЕКОНКУРЕНТНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ

Данный вид ингибирования связан с присоединением ингибитора не в активном центре, а в другом месте молекулы. Это может быть аллостерическое ингибирование, когда активность фермента снижается естественными модуляторами (см выше), или связывание с ферментом каких-либо токсинов. Например, **синильная кислота** (цианиды) связывается с гемовым железом ферментов дыхательной цепи и блокирует клеточное дыхание.

Особенностью неконкурентного ингибитора является его способность связываться с ферментом независимо от субстрата, т.е. изменение концентрации субстрата **никак не влияет** на образование комплекса фермент-ингибитор.

Максимальная скорость реакции (V_{max}) при этом снижается, константа Михаэлиса (K_m) не изменяется, т.е. добавление дополнительного субстрата не может повлиять на состояние активного центра и работу фермента.

БЕСКОНКУРЕНТНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ

В этом случае ингибитор связывается не в контактном участке фермента (как при конкурентном ингибировании), а только с фермент-субстратным комплексом. Поэтому повышение концентрации субстрата, увеличивая количество фермент-субстратного комплекса, усиливает и связывание ингибитора с ним. Максимальная скорость реакции уменьшается.

СМЕШАННОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ

При таком ингибировании ингибитор способен присоединяться и к активному центру, и в других частях молекулы. Максимальная скорость реакции уменьшается.

ЭНЗИМОПАТОЛОГИИ

Энзимопатологии (энзимопатии) – состояния, связанные с патологическим изменением активности ферментов. Наиболее часто встречается снижение активности и нарушение каких-либо метаболических процессов. При энзимопатологии клиническое значение может иметь накопление субстрата реакции (как при фенилкетонурии) или недостаток продукта (при альбинизме) или обе особенности одновременно (гликогенозы). По характеру нарушения выделяют **первичные** и **вторичные** энзимопатии.

Первичные (наследственные) энзимопатии связаны с генетическим дефектом и наследственным снижением активности. Например, **фенилкетонурия** связана с дефектом **фенилаланин-4-монооксигеназы**, которая превращает фенилаланин в тирозин. В результате накапливаются аномальные метаболиты фенилаланина, оказывающие сильный токсический эффект (см "Обмен фенилаланина"). Заболевание **подагра** связано с дефектом ферментов метаболизма пуриновых оснований и накоплением мочевой кислоты.

Кроме указанных, примером первичных энзимопатий являются **галактоземия**, недостаточность **лактазы** и **сахаразы**, **гликогенозы**, наследственные **гипераммониемии**, различные **липидозы**.

Вторичные (приобретенные) энзимопатии возникают как следствие заболеваний органов, вирусных инфекций и т.п., что приводит к нарушению синтеза фермента или условий его работы, например, **гипераммониемия** при заболеваниях печени, при которых ухудшается синтез мочевины и в крови накапливается аммиак. Другим примером может служить недостаточность **ферментов желудочно-кишечного тракта** при заболеваниях желудка, поджелудочной железы или желчного пузыря. Недостаток **витаминов** и их коферментных форм также является причиной приобретенных ферментопатий.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В МЕДИЦИНЕ

Использование ферментов в медицине происходит по трем направлениям:

- энзимодиагностика,
- энзимотерапия,
- использование ферментов в медицинских технологиях и промышленности.

Также активно нашло применение использование ингибиторов ферментов.

ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА

Энзимодиагностика – это исследование активности ферментов плазмы крови, мочи, слюны с целью диагностики тех или иных заболеваний. Примером может служить фермент **лактатдегидрогеназа**, определение его активности в плазме крови необходимо при заболеваниях сердца, печени, скелетной мускулатуры. Увеличение активности **α -амилазы** в плазме крови и моче наблюдается при воспалительных процессах в поджелудочной и слюнных железах. Инфаркт миокарда сопровождается увеличением активности **лактатдегидрогеназы**, **креатинкиназы**, **аспартатаминотрансферазы** в сыворотке крови из-за разрушения кардиомиоцитов и выхода их содержимого во внеклеточное пространство.

ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

Энзимотерапия – это использование ферментов в качестве лекарственных средств.

Самыми распространенными ферментативными препаратами являются **комплексы** ферментов ЖКТ пепсина, химотрипсина, липазы, амилазы и других (Фестал, Панзинорм

форте, Мезим форте, Энзистал и т.п.), используемые для заместительной терапии при нарушениях переваривания в желудочно-кишечном тракте.

Тканевой фермент **гиалуронидаза** используется организмом для обратимого изменения проницаемости межклеточного вещества. Лекарственную форму гиалуронидазы – **лидазу** – вводят для размягчения рубцов, появления подвижности в суставах, рассасывания гематом.

Цитохром с – фермент, участвующий в процессах тканевого дыхания. Его используют при асфиксии новорожденных, астматических состояниях, сердечной недостаточности, различных видах гепатита и т.п.

Рибонуклеаза и **дезоксирибонуклеаза** входят в состав глазных капель и используются при вирусных конъюнктивитах. При нанесении на рану они разжижают гной, при ингаляциях уменьшают вязкость слизи, деполимеризуя нуклеиновые кислоты в мокроте.

Трипсин используют при бронхолегочных заболеваниях для разжижения густой и вязкой мокроты.

Урокиназа и **стрептокиназа** используются для проведения тканевого и системного фибринолиза, восстанавливают проходимость тромбированных кровеносных сосудов.

Фицин используется в фармацевтической промышленности в качестве добавки к зубным пастам для удаления зубного налета.

Коллагеназу применяют для ускорения отторжения некротизированных тканей, для очистки трофических язв.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЯХ

А. Специфичность ферментов к определенным субстратам широко используется в настоящее время в лабораторной диагностике.

- многие лабораторные методы основаны на взаимодействии добавляемого извне фермента с определяемым соединением. В результате возникает специфичный продукт реакции, после определения содержания последнего судят о концентрации искомого вещества (глюкозооксидазный, холестеролоксидазный методы),
- иммуноферментные методы, основанные на образовании тройного комплекса фермент-антиген-антитело. Определяемое вещество не является субстратом фермента, но является антигеном. Фермент может присоединять этот антиген вблизи от активного центра. Если в среде есть антиген, то при добавлении антител и формировании тройного комплекса активность фермента изменяется. Активность фермента измеряют любым способом.

Б. В промышленности ферменты используются в различных отраслях:

- **глюкозооксидаза** в сочетании с **каталазой** применяется для удаления кислорода из сухого молока, кофе, пива, майонезов, лимонных, апельсиновых и виноградных соков, лекарственных препаратов,

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ

Весьма широко используются в настоящее время **ингибиторы протеаз** (контрикал, гордокс) при панкреатитах – состояниях, когда происходит активирование пищеварительных ферментов в протоках и клетках поджелудочной железы.

Ингибиторы холинэстеразы (физостигмин, прозерин) приводят к накоплению нейромедиатора ацетилхолина в синапсах и используются при миастении, двигательных и чувствительных нарушениях при невритах, радикулитах, психогенной импотенции.

Препараты, содержащие **ингибиторы моноаминоксидазы** (наком, мадопар), используются при снижении выработки нейромедиаторов катехоламинов в ЦНС и для лечения паркинсонизма. Подавление активности моноаминоксидазы (разрушающей катехоламины) сохраняет нормальную передачу сигналов в нервной системе.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл и т.п.) используются как антигипертензивное средство и вызывают расширение периферических сосудов, уменьшение нагрузки на миокард, снижение артериального давления.

Аллопуринол – ингибитор ксантиноксидазы, фермента катаболизма пуринов. Используется для снижения образования мочевой кислоты и подавления развития гиперурикемии и подагры.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-SКоА-редуктазы (ловастатин, флувастатин, аторвастатин) применяются для снижения синтеза холестерина при атеросклерозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, дислипотеинемиях.

Ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид) используется как мочегонное средство при лечении глаукомы, отеков, эпилепсии, алкалозах и горной болезни.

КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

В 1961 г в Москве V Международный биохимический союз принял современную классификацию ферментов.

В соответствии с этой классификацией все ферменты делятся:

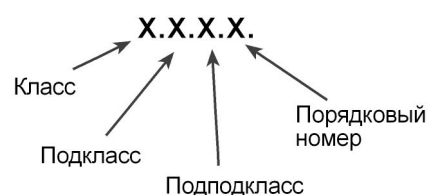
- на **классы** – по типу катализируемой реакции,
- каждый класс подразделяется на **подклассы** – по природе атакуемой химической группы,
- подклассы делятся на **подподклассы** – по характеру атакуемой связи или по природе акцептора.

Выделяют 6 классов ферментов:

I класс	Оксидоредуктазы
II класс	Трансферазы
III класс	Гидролазы
IV класс	Лиазы
V класс	Изомеразы
VI класс	Лигаза

Каждому ферменту присвоен четырехзначный классификационный номер, включающий класс, подкласс, подподкласс и порядковый номер в подподклассе.

Например, *алкогольдегидрогеназа* имеет номер КФ 1.1.1.1. – это оксидоредуктаза, действует на ОН-группу донора с НАД в качестве акцептора с первым порядковым номером в своем подподклассе; *лактатдегидрогеназа* – КФ 1.1.1.27, действует на ОН-группу донора с НАД в качестве акцептора с порядковым номером 27 в своем подподклассе



НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТОВ

1. **Тривиальное** название – название, сложившееся исторически. Например, пепсин, трипсин. Для некоторых ферментов к названию субстрата добавляется окончание "-аза" – уреаза, амилаза, липаза.

2. **Систематическое** название – согласно современной классификации. Как производное систематического названия у многих ферментов имеется одно или несколько **рабочих** названий.

I класс. Оксидоредуктазы

Ферменты катализируют окислительно-восстановительные реакции, лежащие в основе биологического окисления. Класс насчитывает 22 подкласса. Коферментами этого класса являются НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, убихинон, глутатион, липоевая кислота.

Примером **подклассов** могут служить ферменты, действующие на СН-ОН-группу доноров, на СН-СН-группу доноров, на СН-NH₂-группу доноров, на гемсодержащие доноры. На **подподклассы** деление производится в зависимости от акцептора – НАД⁺ или НАДФ⁺, дисульфиды, кислород.

Наиболее распространены следующие **рабочие названия** оксидоредуктаз:

1. **Дегидрогеназы** – оксидоредуктазы, катализирующие дегидрирование субстрата с использованием в качестве акцептора водорода любых молекул, кроме кислорода.
2. Если перенос водорода от молекулы донора трудно доказуем, то такие оксидоредуктазы называют **редуктазами**.
3. **Оксидазы** – оксидоредуктазы, катализирующие окисление субстратов с молекулярным кислородом в качестве акцептора электронов без включения кислорода в молекулу субстрата.
4. **Моноксигеназы** – оксидоредуктазы, катализирующие внедрение одного атома кислорода в молекулу субстрата с молекулярным кислородом в качестве донора кислорода.
5. **Диоксигеназы** – оксидоредуктазы, катализирующие внедрение 2 атомов кислорода в молекулу субстрата с молекулярным кислородом в качестве донора кислорода.
6. **Пероксидазы** – оксидоредуктазы, катализирующие реакции с пероксидом водорода в качестве акцептора электронов.

Систематическое название образуется:

Донор электронов : акцептор электронов – оксидоредуктаза.

Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название

Алкоголь:НАД-оксидоредуктаза

Рабочее название

Алкогольдегидрогеназа

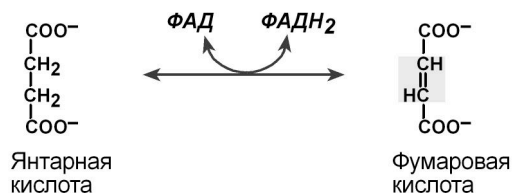
Класс

1. Оксидоредуктазы

Кофакторы

Никотинамидадениндинуклеотид. Железо или цинк.

Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название

Сукцинат:ФАД-оксидоредуктаза

Рабочее название

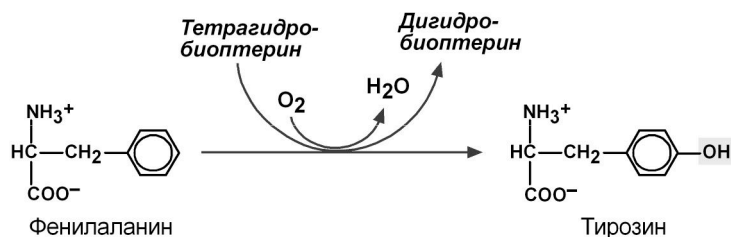
Сукцинатдегидрогеназа

Класс

1. Оксидоредуктазы

Кофактор

Флавинадениндинуклеотид

Пример 3**Характеристика фермента**

Систематическое название

Фенилаланин.Тетрагидробиоптерин:кислород-оксидоредуктаза

Рабочее название

Фенилаланин-4-монооксигеназа

Класс

1. Оксидоредуктазы

Кофакторы

Тетрагидробиоптерин. Железо.

II класс. ТРАНСФЕРАЗЫ

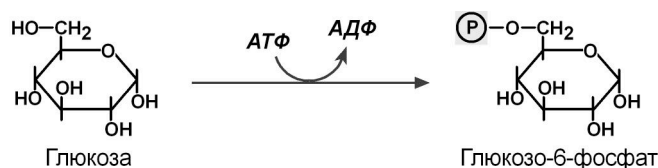
Катализируют реакции переноса различных групп от одного субстрата (донор) к другому (акцептор), участвуют в реакциях взаимопревращения различных веществ, обезвреживания природных и чужеродных соединений. Коферментами являются **пиридоксальфосфат**, **коэнзим А**, **тетрагидрофолиевая кислота**, **метилкобаламин**. Класс подразделяется на 9 подклассов.

В **подклассы** выделяются группы ферментов в зависимости от состава переносимой группы (одноуглеродные фрагменты, альдегидные и кетогруппы, азотсодержащие группы, фосфорсодержащие). На **подподклассы** деление производится в зависимости от вида переносимой группы – метил, карбоксиметил или формил, аминогруппы.

Распространенным **рабочим названием** трансфераз является термин **киназы**. К ним относят ферменты, переносящие фосфатную группу от АТФ к какому-либо субстрату (моносахарид, белок).

Систематическое название образуется:

Донор группы : акцептор группы – переносимая группа трансфераза.

Пример 1**Характеристика фермента**

Систематическое название

АТФ:D-гексоза-6-фосфотрансфераза

Рабочее название

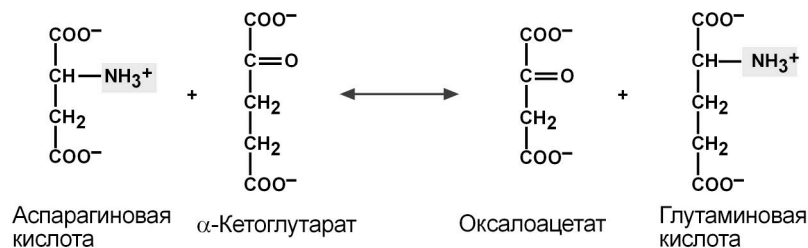
Гексокиназа

Класс

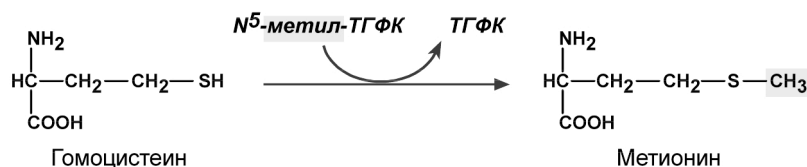
2. Трансферазы

Кофактор

Магний

Пример 2**Характеристика фермента**

Систематическое название	L-Аспартат:2-оксоглутарат-аминотрансфераза
Рабочее название	Аспартатаминотрансфераза
Класс	2. Трансферазы
Кофактор	Пиридоксальфосфат

Пример 3**Характеристика фермента**

Систематическое название	5-метилтетрагидрофолат:L-гомоцистеин
Рабочее название	S-метилтрансфераза
Класс	2. Трансферазы
Кофактор	Кобаламин. Цинк.

III класс. Гидролазы

Гидролазы – ферменты, осуществляющие разрыв внутримолекулярных связей в субстрате путем присоединения элементов H₂O, подразделяются на 13 подклассов. Коферменты отсутствуют. Ввиду сложности многих субстратов у ряда ферментов сохранены тривиальные названия, например, пепсин, трипсин. Исторически названия гидролаз складывались из названия субстрата с окончанием "-аза" – коллагеназа, амилаза, липаза, нуклеаза, ДНК-аза.

Примером подклассов служат группы ферментов, действующие на сложные эфиры, на простые эфиры, на пептиды, на углерод-углеродные связи.

Гидролазы представлены ферментами желудочно-кишечного тракта (пепсин, трипсин, липаза, амилаза и другие) и лизосомальными ферментами. Осуществляют распад макромолекул, образуя легко адсорбируемые мономеры.

Наиболее часто встречаются следующие рабочие названия гидролаз:

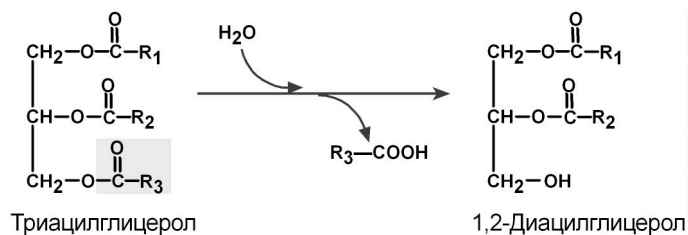
1. **Эстеразы** – гидролиз сложноэфирных связей.
2. **Липазы** – гидролиз нейтральных жиров.
3. **Фосфатазы** – отщепление фосфатов от фосфорилированных соединений.
4. **Гликозидазы** – гидролизуют O- и S-гликозидные связи.
5. **Протеазы, пептидазы** – гидролиз белков и пептидов.
6. **Нуклеазы** – гидролиз нуклеиновых кислот.

В подклассы выделяют группы ферментов, катализирующие гидролиз, например, сложных эфиров, пептидов, углерод-углеродных связей, связей фосфор-азот и т.п. Среди подподклассов выделяют, например, гидролазы карбоновых кислот, гидролазы фосфоэфиров.

Систематическое название образуется:

Гидролизуемый субстрат : отделяемая группа гидролаза.

Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название

Триацилглицерол:ацилгидролаза

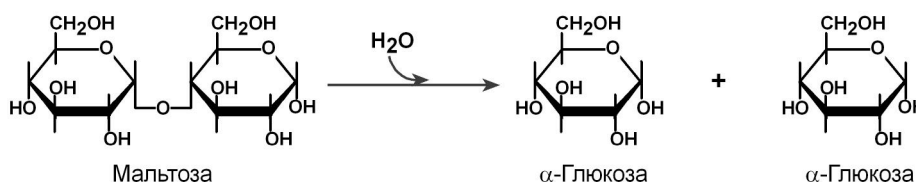
Рабочее название

ТАГ-липаза

Класс

3. Гидролазы

Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название

α-D-глюкозид:глюкогидролаза

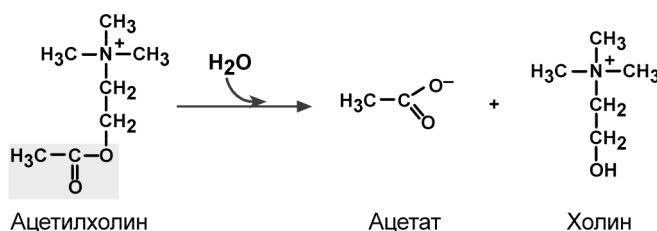
Рабочее название

Мальтаза

Класс

3. Гидролазы

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название

Ацетилхолин:ацетил-гидролаза

Рабочее название

Ацетилхолин эстераза

Класс

3. Гидролазы

IV класс. Лиазы

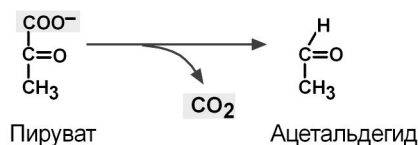
Лиазы – ферменты, катализирующие разрыв C-O, C-C, C-N и других связей, а также обратимые реакции отщепления различных групп негидролитическим путем. Выделяют 7 подклассов. Эти реакции сопровождаются образованием **двойной связи** или присоединением групп к месту двойной связи. Лиазы являются сложными ферментами. Коферментами служат **пиридоксальфосфат**, **тиаминдифосфат**, участвует магний, кобальт.

Примером **подклассов** являются ферменты, например, действующие на углерод-углеродные связи, углерод-кислородные связи, углерод-азотные связи. Среди **подподклассов** выделяют карбокси-лиазы, гидро-лиазы.

Систематическое название образуется:

Расщепляемый субстрат : отделяемая группа – лиаза

Пример 1



Характеристика фермента

Систематическое название

2-оксокислота:карбокси-лиаза

Рабочее название

Пируватдекарбоксилаза

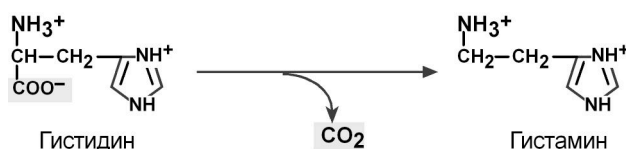
Класс

4. Лиазы

Кофермент

Тиаминдифосфат

Пример 2



Характеристика фермента

Систематическое название

Гистидин:карбокси-лиаза

Рабочее название

Гистидин-декарбоксилаза

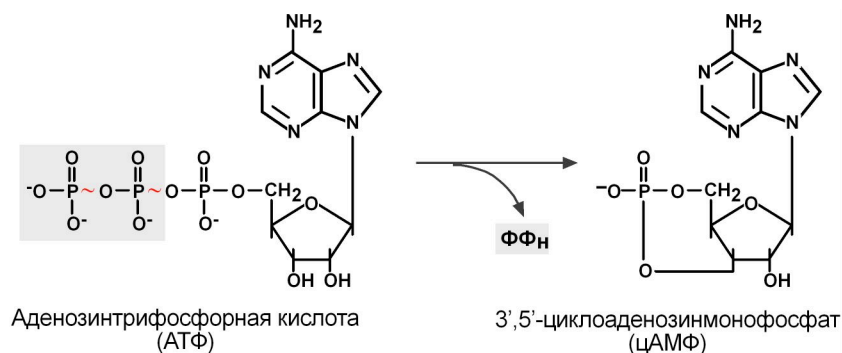
Класс

4. Лиазы

Кофермент

Пиридоксальфосфат

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название

АТФ:дифосфат-лиаза (циклизующая)

Рабочее название

Аденилатциклаза

Класс

4. Лиазы

V КЛАСС. ИЗОМЕРАЗЫ

Изомеразы – ферменты, катализирующие изомерные превращения в пределах одной молекулы. Изомеразы – сложные ферменты. К их коферментам относятся **пиридоксальфосфат**, **дезоксиаденозилкобаламин**, глутатион, фосфаты моносахаридов (глюкозо-1,6-дифосфат) и др.

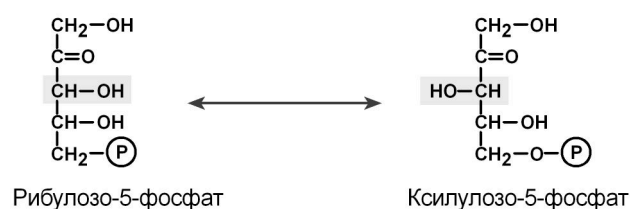
Подклассы выделяют в зависимости от типа реакции. Например, выделяют **рацемазы** (обратимое превращение L- и D-стереоизомеров) и **эпимеразы** (превращения D,L-изомеров,

имеющих более одного центра асимметрии, например, α -D-глюкозу в β -D-глюкозу), другие подклассы – цис-транс-изомеразы, внутримолекулярные трансферазы (**мутазы**), внутримолекулярные оксидоредуктазы. Среди **подподклассов** выделяют действующие на аминокислоты и их производные, на углеводы и их производные, перемещающие C=C-связи.

Систематическое название образуется:

Субстрат – [] – реакция, где [] – обозначение, отражающее суть реакции, например, "номер изменяемого атома углерода", изменение "цис-транс", изменение "кето-енол", изменение "альдозо-кетозо".

Пример 1



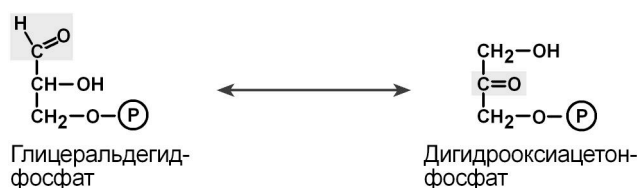
Характеристика фермента

Систематическое название D-рибулозо-5-фосфат-3-эпимераза

Рабочее название Рибулозофосфат-3-эпимераза

Класс 5. Изомеразы

Пример 2



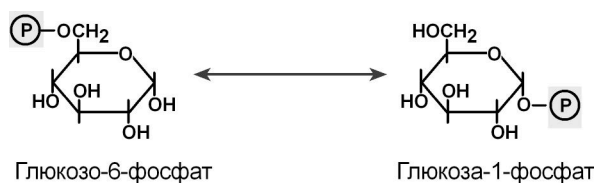
Характеристика фермента

Систематическое название D-глицеральдегид-3-фосфат-альдозо-кетозо-изомераза

Рабочее название Триозофосфат-изомераза

Класс 5. Изомеразы

Пример 3



Характеристика фермента

Систематическое название α -D-глюкозо-1,6-фосфомутаза

Рабочее название Фосфоглюкомутаза

Класс 5. Изомеразы

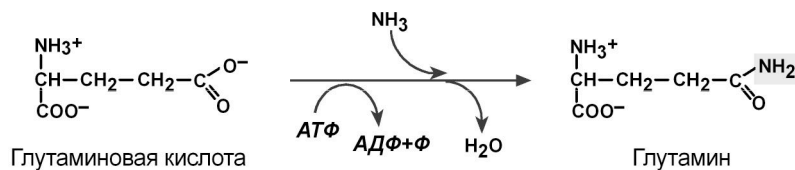
VI класс. ЛИГАЗЫ

Лигазы (синтетазы) – ферменты, катализирующие присоединение друг к другу двух молекул с использованием **энергии** высокоэнергетических связей **АТФ** (или других макроэргов). Лигазы – сложные ферменты. Они содержат **нуклеотидные** (УТФ), **биотиновые** (витамин Н), **фолиевые** коферменты. Выделяют 6 подклассов.

Примером **подклассов** служат группы ферментов по виду образуемой связи: углерод-кислород, углерод-сера, углерод-азот, углерод-углерод. Среди **подподклассов** выделяют ферменты, синтезирующие соединения типа кислота-тиол, амиды.

а. Систематическое название образуется:

Субстрат 1 : субстрат 2 – лигаза

Пример 1

Характеристика фермента

Систематическое название

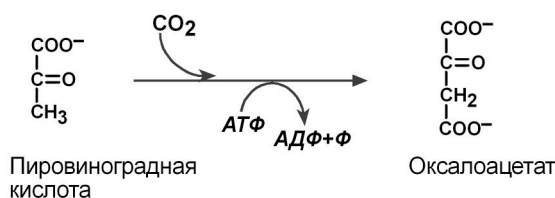
L-глутамат:аммиак-лигаза

Рабочее название

Глутаминсинтетаза

Класс

6. Лигазы

Пример 2

Характеристика фермента

Систематическое название

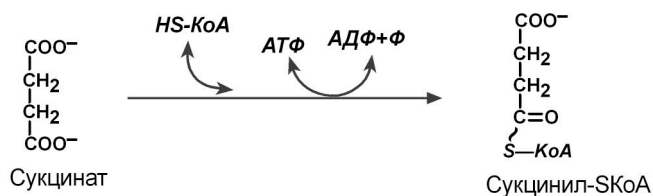
Пируват:карбокси-лигаза (АДФ-образующая)

Рабочее название

Пируваткарбоксилаза

Кофакторы

Биотин. Магний. Цинк.

Пример 3

Характеристика фермента

Систематическое название

Сукцинат:КоА-лигаза

Рабочее название

Сукцинил-КоА-синтетаза

Класс

Сукцинат-тиокиназа

6. Лигазы

ОБЩИЕ ПУТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ

Метаболизм представляет собой высоко координированную и целенаправленную клеточную активность, обеспеченную участием многих взаимосвязанных ферментативных систем.

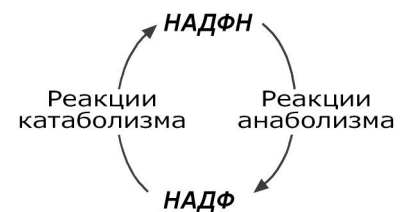
Он выполняет три специализированные функции:

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

АНАБОЛИЗМ

Анаболизм – это биосинтез белков, полисахаридов, липидов, нуклеиновых кислот и других макромолекул из малых молекул-предшественников. Поскольку он сопровождается усложнением структуры, то требует затрат энергии. Источником такой энергии является **энергия АТФ**.

Также для биосинтеза некоторых веществ (жирные кислоты, холестерол) требуются богатые энергией атомы водорода – их источником является **НАДФН**. Молекулы НАДФН образуются в реакциях окисления глюкозо-6-фосфата (см "Пентозофосфатный путь окисления глюкозы") и оксалоацетата (см "Биосинтез жирных кислот"). В реакциях анаболизма НАДФН передает свои атомы водорода на синтетические реакции и окисляется до НАДФ. Так формируется НАДФ-НАДФН-цикл.



Цикл НАДФ-НАДФН

КАТАБОЛИЗМ

Катаболизм – расщепление и окисление сложных органических молекул до более простых конечных продуктов. Оно сопровождается высвобождением энергии, заключенной в сложной структуре веществ. Большая часть высвобожденной энергии рассеивается в виде тепла. Меньшая часть этой энергии "перехватывается" коферментами окислительных реакций НАД и ФАД, некоторая часть сразу используется для синтеза АТФ.

Следует заметить, что **атомы водорода**, высвобождаемые в реакциях окисления веществ, могут использоваться клеткой только по двум направлениям:

- 1) на **анаболические** реакции в составе **НАДФН**.
- 2) на образование **АТФ** в составе **НАДН** и **ФАДН₂** в дыхательной цепи митохондрий (см ниже).

Весь катаболизм подразделяется на три этапа:

I этап

Происходит в **кишечнике** (переваривание пищи) или в **лизосомах** при расщеплении уже ненужных молекул. При этом освобождается около 1% энергии, заключенной в молекуле. Она рассеивается в виде тепла.

II этап

Вещества, образованные при внутриклеточном гидролизе или проникающие в клетку из крови, обычно превращаются в **пировиноградную кислоту, ацетильную группу** (в составе ацетил-SКоА), и в некоторые другие мелкие органические молекулы. Локализация второго этапа – **цитозоль и митохондрии**.

Часть энергии рассеивается в виде тепла и примерно 13% энергии вещества усваивается, т.е. запасается в виде макроэргических связей АТФ.

III этап

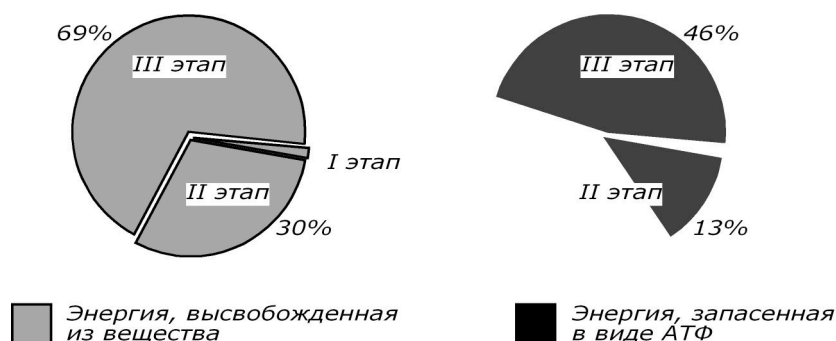
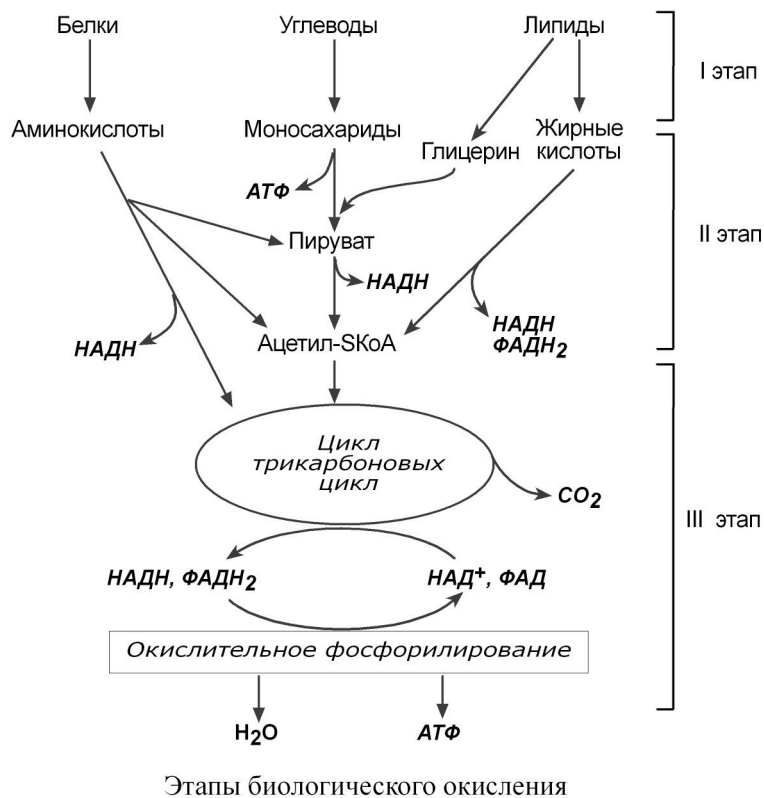
Все реакции этого этапа идут в **митохондриях**. Ацетил-SКоА включается в реакции **цикла трикарбоновых кислот** и окисляется до углекислого газа. Выделенные атомы водорода соединяются с НАД и ФАД и восстанавливают их. После этого НАДН и ФАДН₂ переносят водород в **цепь дыхательных ферментов**, расположенную на внутренней мембране митохондрий. Здесь в результате процесса под названием "**окислительное фосфорилирование**" образуется вода и главный продукт биологического окисления – **АТФ**.

Часть выделенной на этом этапе энергии молекулы рассеивается в виде тепла и около 46% энергии исходного вещества усваивается, т.е. запасается в связях АТФ и ГТФ.

На втором этапе выделяется около 30% энергии, заключенной в молекуле. При этом запасается около 13% от всей энергии вещества (или примерно 43% от выделенной на этом этапе энергии).

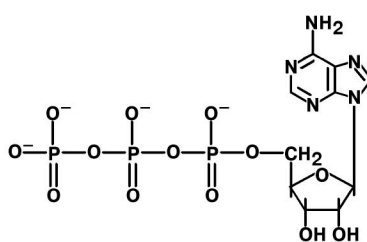
В третьем этапе выделяется до 70% всей энергии вещества. Из этого количества усваивается почти две трети (66%), что составляет около 46% от общей.

Таким образом, из 100% молекулярной энергии клетка запасает больше половины – 59%. Ни один современный двигатель не имеет такого высокого КПД!



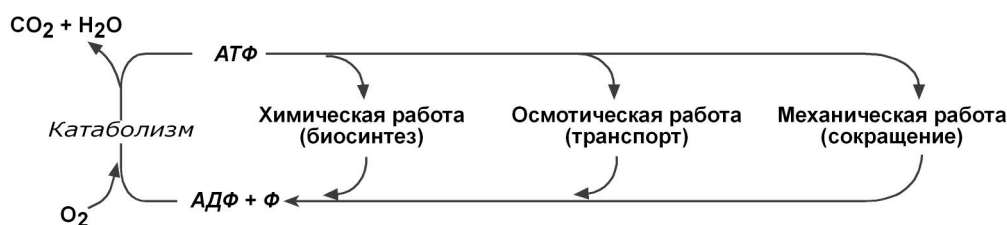
Соотношение выделенной и запасенной энергии при биологическом окислении

Энергия, высвобождаемая в реакциях катаболизма, запасается в виде связей, называемых **макроэргическими**. Основной и универсальной молекулой, запасающей энергию, является **АТФ**.



Строение АТФ

Все молекулы АТФ в организме непрерывно участвуют в каких-либо реакциях, постоянно расщепляются до АДФ и вновь регенерируют. Существует три основных способа использования АТФ, которые вкупе с процессом образования АТФ получили название **АТФ-цикл**.



Компоненты АТФ-цикла

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ В КЛЕТКЕ

В клетке существуют четыре основных процесса, обеспечивающих высвобождение энергии из химических связей при окислении веществ и ее запасание:

1. **Гликолиз** (2 этап) – окисление молекулы глюкозы до двух молекул пировиноградной кислоты, при этом образуется 2 молекулы АТФ и НАДН. Далее пировиноградная кислота в аэробных условиях превращается в ацетил-SКоА, в анаэробных условиях – в молочную кислоту.

2. **β-Окисление жирных кислот** (2 этап) – окисление жирных кислот до ацетил-SКоА, здесь образуются молекулы НАДН и ФАДН₂. Молекул АТФ "в чистом виде" не образуется.

3. **Цикл трикарбоновых кислот** (ЦТК, 3 этап) – окисление ацетильной группы (в составе ацетил-SКоА) или иных кетокислот до углекислого газа. Реакции полного цикла сопровождаются образованием 1 молекулы ГТФ (что эквивалентно одной АТФ), 3 молекул НАДН и 1 молекулы ФАДН₂.

4. **Окислительное фосфорилирование** (3 этап) – окисляются НАДН и ФАДН₂, полученные в реакциях катаболизма глюкозы и жирных кислот. При этом ферменты внутренней мембраны митохондрий обеспечивают образование основного количества клеточного АТФ из АДФ (**фосфорилирование**).

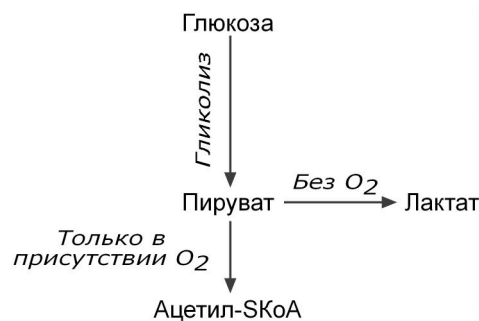
Основным способом получения АТФ в клетке является окислительное фосфорилирование. Однако также есть другой способ фосфорилирования АДФ до АТФ – **субстратное фосфорилирование**. Этот способ связан с передачей макроэргического фосфата или энергии макроэргической связи какого-либо вещества (субстрата) на АДФ. К таким веществам относятся метаболиты гликолиза (**1,3-дифосфоглицериновая кислота, фосфоенолпируват**),

цикла трикарбоновых кислот (**сукцинил-SКоА**) и **креатинфосфат**. Энергия гидролиза их макроэргической связи выше, чем в АТФ (7,3 ккал/моль), и роль этих веществ сводится к использованию для фосфорилирования АДФ.

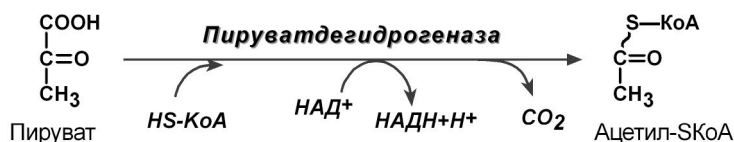
ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ

Пировиноградная кислота (ПВК, пируват) является продуктом окисления глюкозы и некоторых аминокислот. Ее судьба различна в зависимости от доступности кислорода в клетке. В **анаэробных** условиях она восстанавливается до **молочной кислоты**. В **аэробных** условиях происходит ее **окислительное декарбоксилирование** до уксусной кислоты, переносчиком которой служит коэнзим А.

Суммарное уравнение реакции отражает декарбоксилирование пирувата, восстановление НАД до НАДН и образование ацетил-SКоА.



Судьба пирувата при наличии и при отсутствии кислорода



Суммарное уравнение реакции
пируватдегидрогеназного комплекса

Превращение состоит из **пяти** последовательных реакций, осуществляется мультиферментным комплексом, прикрепленным к внутренней митохондриальной мембране со стороны матрикса. В составе комплекса насчитывают **3 фермента** и **5 коферментов**:

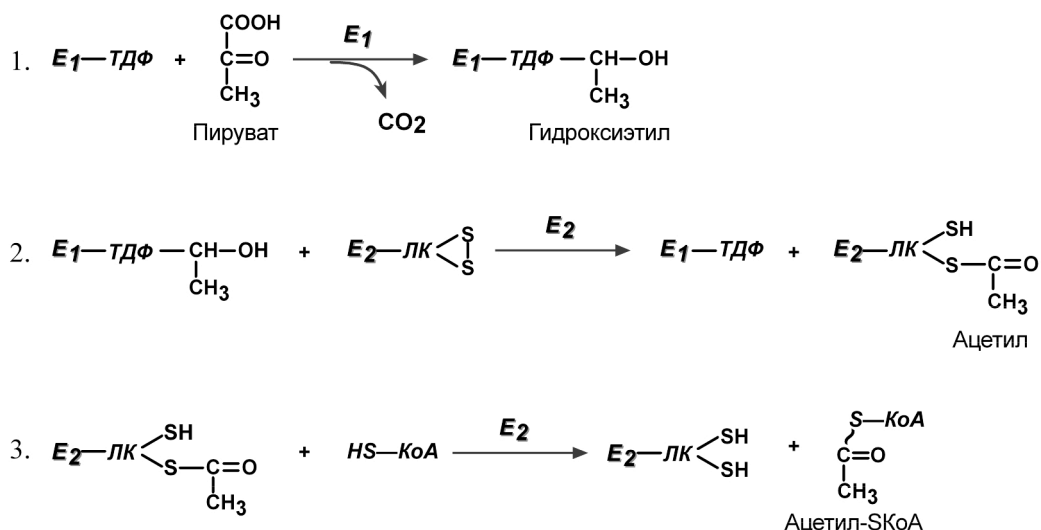
Пируватдегидрогеназа (E₁, ПВК-дегидрогеназа), ее коферментом является **тиаминдифосфат**, катализирует 1-ю реакцию.

Дигидролипоат-ацетилтрансфераза (E₂), ее коферментом является **липоевая кислота**, катализирует 2-ю и 3-ю реакции.

Дигидролипоат-дегидрогеназа (E₃), кофермент – **ФАД**, катализирует 4-ю и 5-ю реакции.

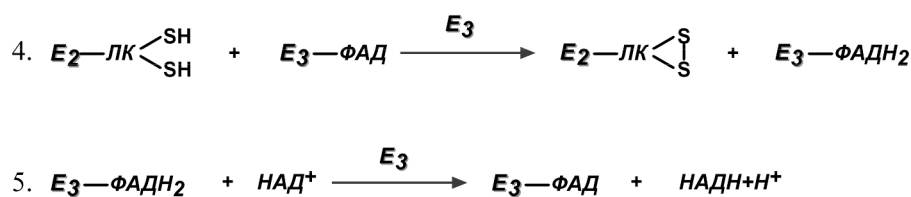
Помимо указанных коферментов, которые **прочно** связаны с соответствующими ферментами, в работе комплекса принимают участие **коэнзим А** и **НАД**.

Суть первых трех реакций сводится к декарбоксилированию пирувата (катализируется пируватдегидрогеназой, E₁), окислению пирувата до ацетила и переносу ацетила на коэнзим А (катализируется дигидролипоамид-ацетилтрансферазой, E₂).



Реакции синтеза ацетил-SКоА

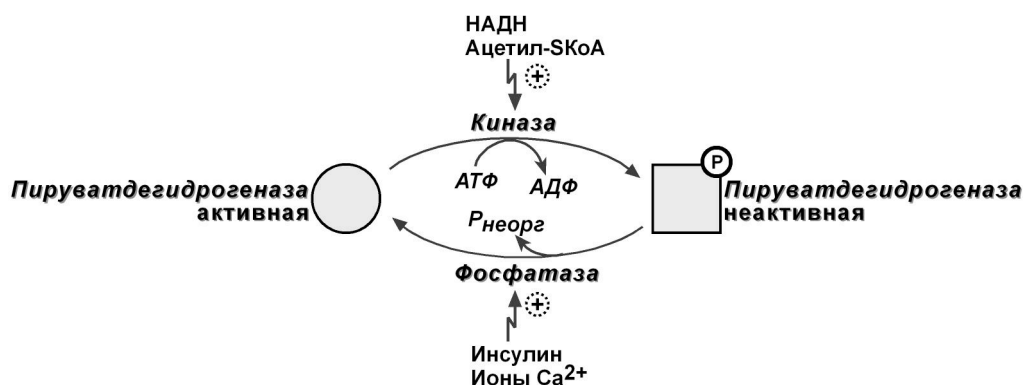
Оставшиеся 2 реакции необходимы для возвращения липоевой кислоты и ФАД в окисленное состояние (катализируются дигидролипоат-дегидрогеназой, E_3). При этом образуется НАДН.



Реакции образования НАДН

РЕГУЛЯЦИЯ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА

В пируватдегидрогеназном комплексе имеются еще 2 вспомогательных фермента – **киназа** и **фосфатаза**, участвующие регуляции активности пируватдегидрогеназы (E_1) путем фосфорилирования и дефосфорилирования.



Регуляция активности ПВК-дегидрогеназы

Киназа активируется при избытке АТФ и продуктов реакции – НАДН и ацетил-SКоА. При этом она фосфорилирует пируватдегидрогеназу, **инактивируя** ее.

Фосфатаза, активируясь ионами кальция или инсулином, отщепляет фосфат и **активирует** пируватдегидрогеназу.

Таким образом, в состоянии покоя при достаточном количестве АТФ пируватдегидрогеназа неактивна, окисление глюкозы прекращается, и она может использоваться на какие-либо синтетические процессы. Как только клетка начинает работать, уровень АТФ и НАДН резко снижается, киназная реакция останавливается, и в результате дефосфорилирования фермент активируется – начинается окисление глюкозы.

В головном мозге доля пирувата, поступающая на ПВК-дегидрогеназу, составляет 80-90%, в отличие от печени, где эта доля соответствует 15-20%. В печени ПВК в основном используется для синтеза оксалоацетата. Этим объясняется высокая чувствительность нервной ткани к дефициту **тиамина**.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Образующийся в ПВК-дегидрогеназной реакции ацетил-SКоА далее вступает в цикл трикарбонных кислот (ЦТК, цикл лимонной кислоты, цикл Кребса).

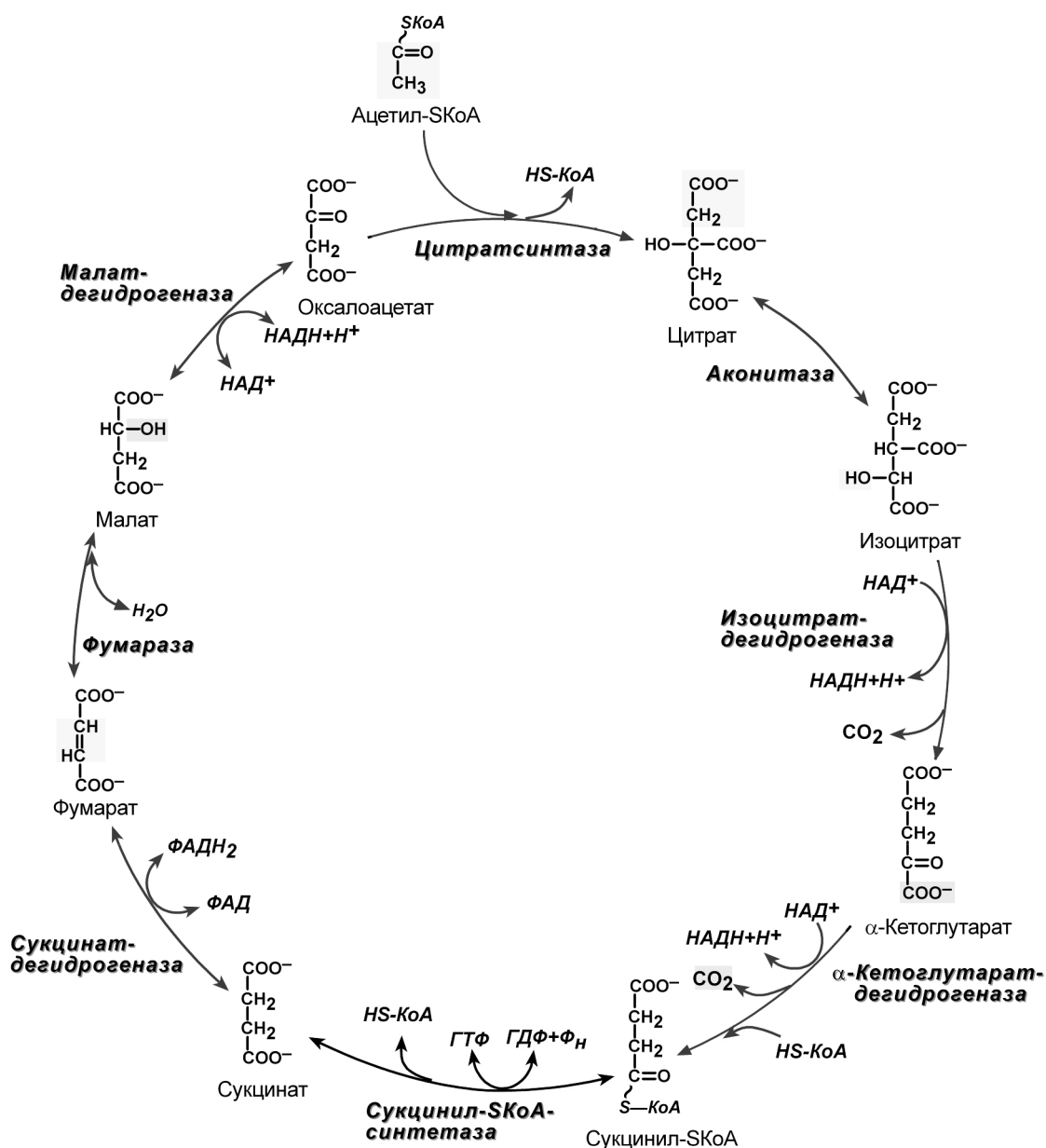
В первой реакции цикла связываются **ацетил** и **оксалоацетат** (щавелевоуксусная кислота) с образованием **цитрата** (лимонной кислоты), далее происходит **изомеризация** лимонной кислоты до изоцитрата и две **реакции дегидрирования** с выделением CO_2 и восстановлением НАД. В пятой реакции образуется ГТФ, это реакция **субстратного фосфорилирования**. Последние три реакции представляет собой **дегидрирование**, **гидратацию** и новое **дегидрирование** субстратов.

В итоге после восьми реакций цикла вновь образуется оксалоацетат.

Функции ЦТК:

1. **Энергетическая** – заключается в синтезе одной молекулы **ГТФ** (эквивалентна АТФ) и в генерации атомов водорода для работы дыхательной цепи (см ниже), а именно трех молекул **НАДН** и одной молекулы **ФАДН₂**;
2. **Анаболическая** – в ЦТК образуется
 - предшественник гема – **сукцинил-SКоА**,
 - кетокислоты, способные превращаться в аминокислоты – **α -кетоглутарат** для глутаминовой кислоты, **оксалоацетат** для аспарагиновой,
 - **лимонная кислота**, используемая для синтеза жирных кислот (при определенных условиях),
 - **оксалоацетат**, используемый для синтеза глюкозы (при определенных условиях).

Цикл Кребса протекает в матриксе митохондрий и включает **8 реакций**. Он представляет собой последовательные реакции связывания ацетила и щавелевоуксусной кислоты (оксалоацетата) с образованием лимонной кислоты, ее изомеризации и последующие реакции окисления с сопутствующим выделением CO_2 . После восьми реакций цикла вновь образуется оксалоацетат.

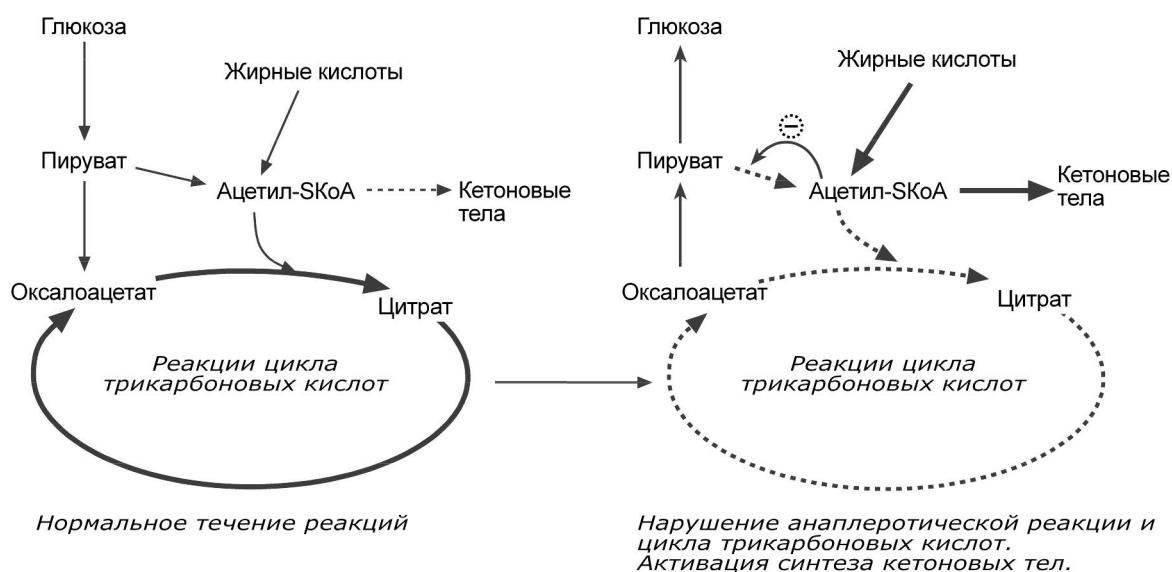
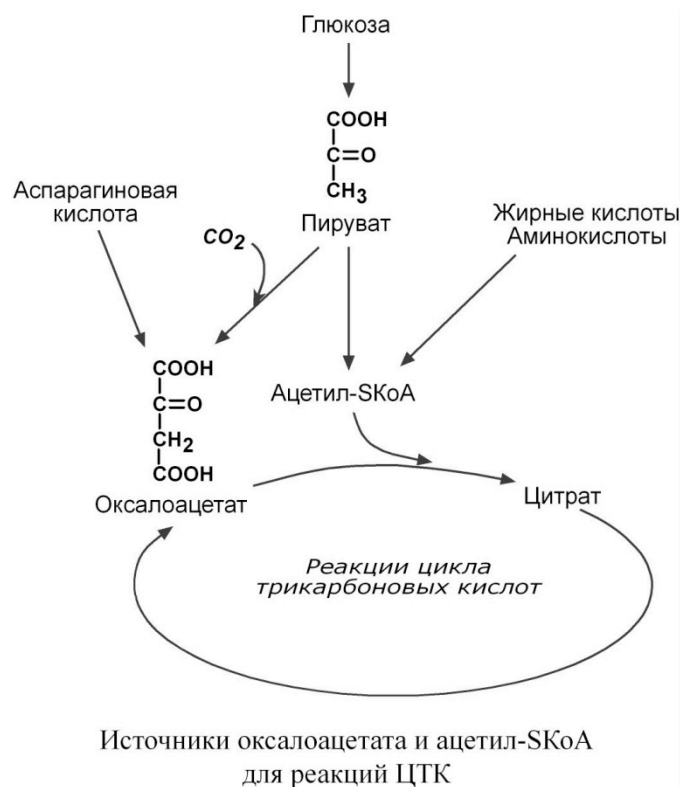


Реакции цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

РЕГУЛЯЦИЯ ЦТК

1. Главным и основным регулятором ЦТК является **оксалоацетат**, а точнее его **доступность**. Наличие оксалоацетата вовлекает в ЦТК ацетил-SKoA и запускает процесс.

Обычно в клетке имеется баланс между образованием ацетил-SKoA (из глюкозы, жирных кислот или аминокислот) и количеством оксалоацетата. Источником оксалоацетата является синтез из пирувата (**анаплеротическая** или **пополняющая** реакция), поступление из фруктовых кислот самого ЦТК (яблочной, лимонной), образование из аспарагиновой кислоты.



Понимание такого способа регуляции позволяет понять причину **синтеза кетоновых тел** и **кетоацидоза** при декомпенсации сахарного диабета I типа и при голодании. При указанных нарушениях в печени активирован процесс глюконеогенеза, т.е. образования глюкозы из оксалоацетата и других метаболитов, что влечет за собой **снижение** количества оксалоацетата. Одновременная активация окисления жирных кислот и накопление ацетил-SКоА запускает резервный путь утилизации ацетильной группы – синтез кетоновых тел. В организме при этом развивается закисление крови (кетоацидоз) с характерной клинической кар-

тиной: слабость, головная боль, сонливость, снижение мышечного тонуса, температуры тела и артериального давления.

2. Также некоторые ферменты ЦТК являются чувствительными к **аллостерической** регуляции метаболитами.

	Ингибиторы	Активаторы
Цитратсинтаза	АТФ, НАДН, ацил-SКоА, цитрат	
Изоцитрат-дегидрогеназа	АТФ, НАДН	АМФ, АДФ
α -Кетоглутарат-дегидрогеназа	Сукцинил-SКоА, АТФ, НАДН	

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Окислительное фосфорилирование – основная часть биологического окисления или тканевого дыхания, т.е. процессов, идущих в организме с участием кислорода.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Окислительное фосфорилирование – это многоэтапный процесс, происходящий во внутренней мембране митохондрий и заключающийся в окислении восстановленных эквивалентов (НАДН и ФАДН₂) и сопровождающийся синтезом АТФ.

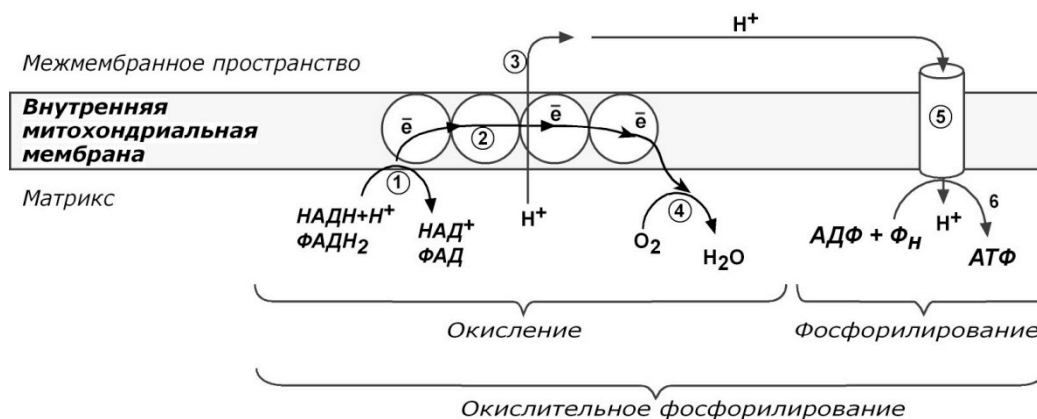
Впервые механизм окислительного фосфорилирования был предложен Питером Митчеллом в 1961г. Согласно этой гипотезе **перенос электронов**, происходящий на внутренней митохондриальной мембране, вызывает **выкачивание ионов H^+** из матрикса митохондрий в межмембранное пространство. Это создает **градиент концентрации ионов H^+** между цитозолем и замкнутым внутримитохондриальным пространством. Ионы водорода в норме способны возвращаться в матрикс митохондрий только одним способом – через специальный фермент, образующий АТФ – **АТФ-синтазу**.

Внутренняя митохондриальная мембрана содержит ряд мультиферментных комплексов, включающих множество ферментов. Эти ферменты называют дыхательными ферментами, а последовательность их расположения в мембране – **дыхательной цепью**.

ПРИНЦИП РАБОТЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ

В целом работа дыхательной цепи заключается в следующем:

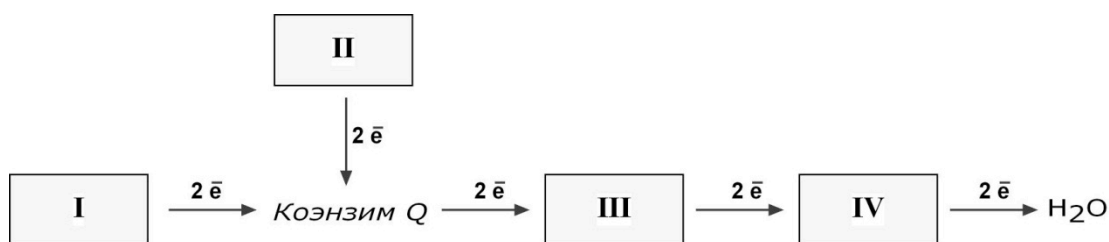
1. Образующиеся в реакциях катаболизма **НАДН** и **ФАДН₂** передают **атомы водорода** (т.е. протоны водорода и электроны) на ферменты дыхательной цепи.
2. Электроны движутся по дыхательной цепи и теряют энергию.
3. Эта энергия используется на выкачивание протонов H^+ из матрикса в межмембранное пространство.
4. В конце дыхательной цепи электроны попадают на кислород и восстанавливают его до воды.
5. Протоны H^+ стремятся обратно в матрикс и проходят через АТФ-синтазу.
6. При этом они теряют энергию, которая используется для синтеза АТФ.



Общая схема окислительного фосфорилирования

ФЕРМЕНТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ

Всего цепь переноса электронов включает в себя около 40 разнообразных белков. Все они организованы в 4 больших мембраносвязанных мультферментных комплекса.



Блок-схема расположения и взаимосвязи комплексов ферментов дыхательной цепи

I комплекс, НАДН-КоQ-оксидоредуктаза

I комплекс носит общее название **НАДН-дегидрогеназа**, содержит ФМН, белковые молекулы, из них 6 железосерных белков.

Функция

1. Принимает электроны от НАДН и передает их на коэнзим Q (убихинон).
2. Переносит 4 иона H^+ на наружную поверхность внутренней митохондриальной мембраны.

Железосерные белки (FeS-белки) – это белки содержащие атомы железа, связанные с атомами серы. Атомы железа соединены с атомами серы и с серой остатков цистеина, образуя **железо-серный центр**.

II комплекс

II комплекс – как таковой не существует, его выделение условно, он включает в себя **ФАД-зависимые ферменты**, расположенные на внутренней мембране – например, ацил-SКоА-дегидрогеназа (окисление жирных кислот), сукцинатдегидрогеназа (цикл трикарбоновых кислот), митохондриальная глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа (челночный механизм переноса атомов водорода).

Функция

1. Восстановление ФАД в окислительно-восстановительных реакциях.
2. Обеспечение передачи электронов от ФАДН₂ на железосерные белки внутренней мембраны митохондрий. Далее эти электроны попадают на коэнзим Q.

III комплекс. КоQ-цитохром c – оксидоредуктаза

III комплекс – комплекс **цитохромов b-c₁**, кроме цитохромов в нем имеются 2 железосерных белка.

Функция

1. Принимает электроны от коэнзима Q и передает их на цитохром c.
2. Переносит 2 иона H^+ на наружную поверхность внутренней митохондриальной мембраны.

IV комплекс, цитохром c – кислород-оксидоредуктаза

IV комплекс – **цитохромы aa₃** или **цитохромоксидаза**, содержит 2 иона меди.

Функция

1. Принимает электроны от цитохрома c и передает их на кислород с образованием воды.
2. Переносит 4 иона H^+ на наружную поверхность внутренней митохондриальной мембраны.

V комплекс

V комплекс – это фермент **АТФ-синтаза**, состоящий из множества белковых цепей, подразделенных на две большие группы: Одна группа формирует **субъединицу F₀** (произносится со звуком "о", а не "ноль" т.к. олигомицин-чувствительная) – ее функция каналообразующая, по ней выкачанные наружу протоны водорода устремляются в матрикс. Другая группа образует **субъединицу F₁** – ее функция каталитическая, именно она, используя энергию протонов, синтезирует АТФ.

Для синтеза 1 молекулы АТФ необходимо прохождение приблизительно 3-х ионов H^+ , еще один протон требуется для переноса через мембрану неорганического фосфата, АТФ и АДФ. Таким образом, для получения АТФ из АДФ в целом требуется 4 иона H^+ .

РАБОТА КОМПЛЕКСОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ

На основании вышеизложенного построена схема **окислительного фосфорилирования**:

1. Ферменты дыхательной цепи расположены в **строго определенной последовательности**: каждый последующий белок обладает большим сродством к электронам, чем предыдущий (он более электроположителен, т.е. обладает более положительным окислительно-восстановительным потенциалом). Это обеспечивает однонаправленное движение электронов.

Способность окислительно-восстановительной пары обратимо отдавать электрон выражают окислительно-восстановительным потенциалом E_0' . В биохимии принято пользоваться понятием **восстановительный потенциал**. Чем более отрицательной величиной выражается восстановительный потенциал системы, тем выше ее способность отдавать электроны. При сравнении восстановительного потенциала пары НАДН / НАД = -0,32 В и пары $H_2O / \frac{1}{2}O_2 = +0,82$ В видно, что электроны будут переходить к воде. В действительности между названными донором и акцептором электронов имеется много промежуточных соединений.

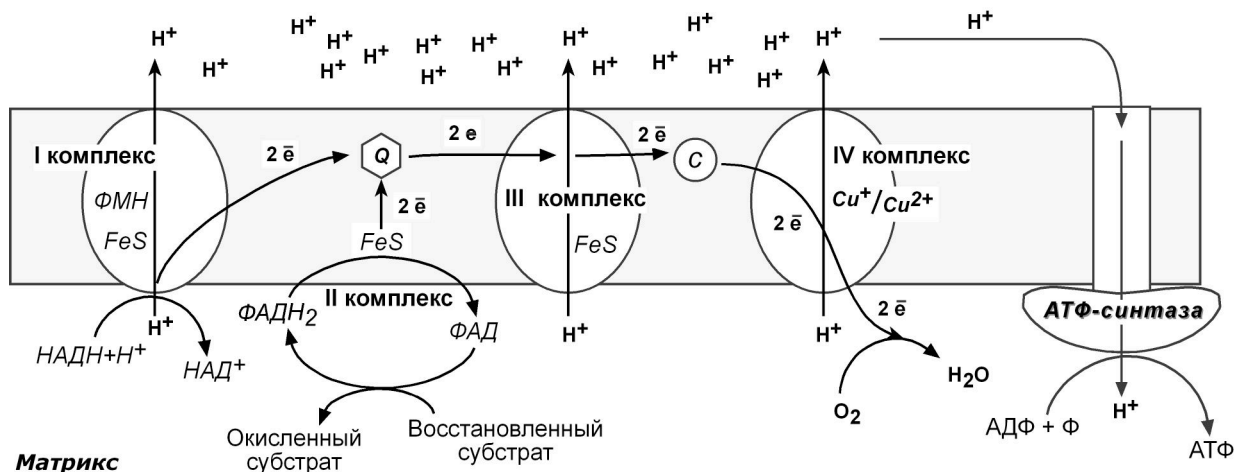
2. Все атомы водорода, отщепленные дегидрогеназами от субстратов в аэробных условиях, достигают внутренней мембраны митохондрий в составе **НАДН** или **ФАДН₂**.

3. Здесь атомы водорода (от НАДН и ФАДН₂) передают свои **электроны** в дыхательную ферментативную цепь, по которой электроны движутся (50-200 шт/сек) к своему конечному акцептору – **кислороду**. В результате образуется **вода**.

4. Поступающие в дыхательную цепь **электроны богаты свободной энергией**. По мере их продвижения по цепи они теряют энергию. Эта энергия используется I, III, IV комплексами дыхательных ферментов для перемещения **ионов водорода** через мембрану в межмембранное пространство.

Как известно из физики, энергией называется способность тела совершать работу. При перемещении электрического заряда энергия электронов убывает и частично превращается в теплоту. Другая часть энергии затрачивается на выкачивание водорода из матрикса в межмембранное пространство и создание градиента.

Межмембранное пространство



Строение и работа дыхательной цепи

5. Перенос ионов водорода через мембрану (выкачивание) происходит не случайно, а в строго определенных участках мембраны. Эти участки называются **участки сопряжения** (или, не совсем точно, пункты фосфорилирования). Они представлены I, III, IV комплексами дыхательных ферментов. В результате работы этих комплексов формируется градиент ионов водорода между внутренней и наружной поверхностями внутренней митохондриальной мембраны. Такой **градиент обладает потенциальной энергией**.

$$\text{Изменение энергии электронов} = \text{Совершение работы (выкачивание ионов H}^+) + \text{Выделение тепла}$$

Градиент получил название **электрохимический** или **протонный градиент** ($\Delta\mu$, "дельта мю"). Он имеет две составляющие – электрическую ($\Delta\Psi$, "дельта пси") и концентрационную ($\Delta p\text{H}$):

$$\Delta\mu = \Delta\Psi + \Delta p\text{H}$$

6. Протоны теряют свою энергию, проходя через **АТФ-синтазу**. Часть этой энергии тратится на **синтез АТФ**.

$$\text{Изменение энергии ионов H}^+ = \text{Совершение работы (синтез АТФ)} + \text{Выделение тепла}$$

Так же как в случае с электронами, энергия ионов водорода (протонного градиента) не расходуется попусту. Двигаясь по электрохимическому градиенту, ионы водорода выделяют энергию, часть которой используется на **синтез АТФ**.

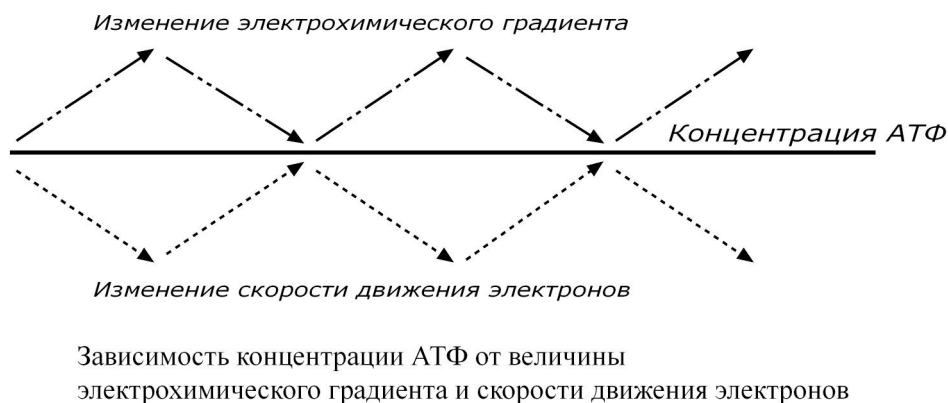
РЕГУЛЯЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

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 (величину дыхания). В свою очередь,

величина градиента напрямую зависит от соотношения АТФ и АДФ, количественная сумма которых в клетке постоянна ($[АТФ] + [АДФ] = \text{const}$).

Возрастание протонного градиента возникает при исчерпании запасов АДФ и накоплении АТФ, 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 ФАДН₂ на I и II комплексах и замедление катаболизма в клетке.



Снижение протонного градиента возникает, например, при интенсивной работе мышечной или иной клетки, когда количество АТФ в ней начинает уменьшаться. В этом случае АТФ-синтаза начинает работать, ионы H^+ через нее устремляются в матрикс, и величина электрохимического градиента снижается. В результате повышается выкачивание ионов H^+ ферментами дыхательной цепи в межмембранное пространство. Ферментные комплексы I и II усиливают окисление НАДН и ФАДН₂ (как источников электронов) и снимается ингибирующее влияние НАДН на цикл лимонной кислоты и пируватдегидрогеназный комплекс – **активируются реакции катаболизма углеводов и жиров**.

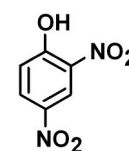
Таким образом, количество АТФ остается на постоянном уровне.

РАЗОБЩИТЕЛИ

Разобшители – это вещества, которые **снижают** величину электрохимического градиента, что приводит к увеличению скорости движения электронов по ферментам дыхательной цепи. В результате этого уменьшается синтез АТФ и возрастает катаболизм.

Так как электрохимический градиент состоит из двух компонентов (электрического и химического), то существуют два принципиальных способа его уменьшить – нивелировать разность зарядов или разность концентрации ионов водорода.

К разобшителям в первую очередь относят "**протонофоры**" – вещества, переносящие ионы водорода. При этом уменьшаются оба компонента электрохимического градиента (рН и заряд). Классическим протонофором является **динитрофенол**, жирорастворимое соединение, присоединяющие ионы водорода на внешней поверхности внутренней митохондриальной мембраны и отдающие их на внутренней поверхности. Протонофоры одновременно снижают электрическую и химическую составляющую протонного градиента, энергия которого рассеивается в виде тепла.

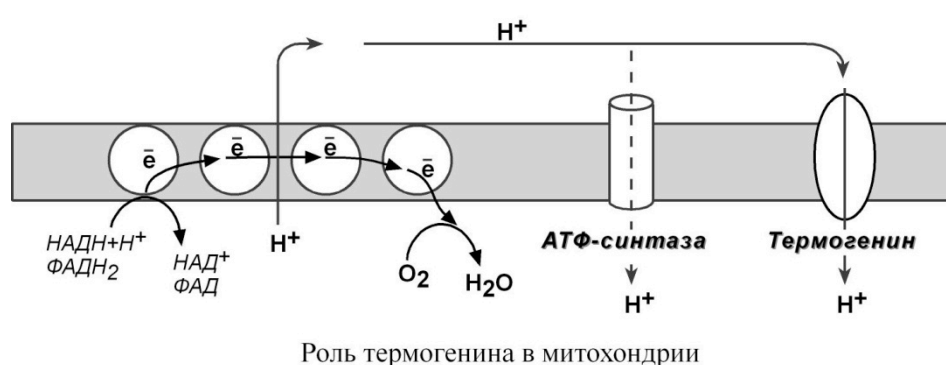


Динитрофенол

Физиологическим протонофором является белок "**термогенин**", в изобилии имеющийся в клетках бурой жировой ткани (до 15% от всех белков митохондрий). Существенным отличием бурой жировой ткани от белой является большое количество **митохондрий**, кото-

рые придают клеткам буро-красный цвет. При охлаждении организма эти клетки получают сигналы по симпатическим нервам, и в них активируется расщепление жира – **липолиз**. Окисление жиров приводит к получению НАДН и ФАДН₂, активизации работы дыхательной цепи и возрастанию электрохимического градиента. Однако АТФ-синтазы в мембранах митохондрий этих клеток мало, зато много **термогенина**. Благодаря ему, большая часть энергии ионов водорода рассеивается в виде тепла, обеспечивая поддержание температуры тела при охлаждении.

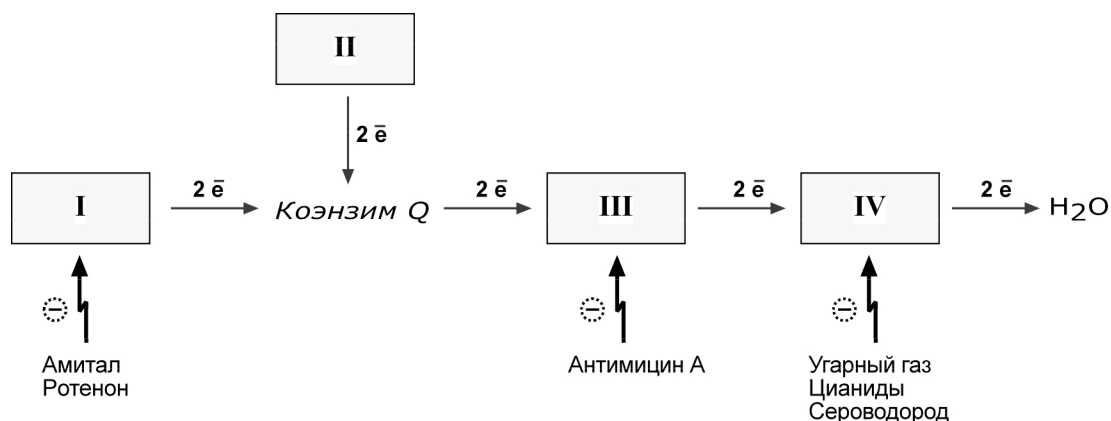
Бурая жировая ткань широко представлена в верхней части спины у животных, впадающих в зимний сон (медведи), у детенышей животных и человеческих младенцев. Отдельные скопления бурых жировых клеток есть и у взрослого человека, они расположены в верхней части спины, между лопаток, под мышками, по ходу крупных кровеносных сосудов.



Кроме динитрофенола и термогенина **протонофорами**, к примеру, являются салицилаты, жирные кислоты и трийодтиронин.

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ

Ряд веществ может ингибировать ферменты дыхательной цепи и блокировать движение электронов от НАДН и ФАДН₂ на кислород.



Выделяют три основных группы ингибиторов:

- действующие на I комплекс, например, **амитал** (успокаивающее и снотворное средство), **ротенон** (пестицид широкого спектра),
- действующие на III комплекс, например, **антимицин А** (антигрибковый пестицид),

- действующие на IV комплекс, например, **сероводород** (H_2S), **угарный газ** (CO), **цианиды** ($-\text{CN}$).

КОЭФФИЦИЕНТ P/O

Энергетическую ценность и выгодность окисления вещества можно подсчитать. Количество запасенной энергии при окислении того или иного соединения характеризует **количество АТФ**, а эффективность использования энергии вещества и ее захвата – **коэффициент P/O**.

Коэффициент P/O – это отношение количества **неорганического фосфата**, включенного в молекулу АТФ **АТФ-синтазой** к количеству атомов **кислорода**, включенного в молекулу H_2O , при переносе **одной пары электронов** по дыхательной цепи.

В настоящее время имеется **две точки зрения** на эффективность окисления веществ. По первой версии, в реакциях с участием **НАД-зависимых** дегидрогеназ соотношение P/O соответствует **3,0**, по более **современным данным** этот коэффициент для НАДН равен **2,5**. Аналогично для **ФАД-зависимых** дегидрогеназ коэффициент P/O либо принимается **2,0**, либо по современным данным равен **1,5**.

Для расчета P/O при окислении какой-либо молекулы необходимо знать:

- восстановленный эквивалент (молекула **НАДН** или **ФАДН₂**) передает в цепь переноса электронов по 2 электрона.
- для восстановления **кислорода** в **воду** необходима 1 пара электронов,
- при прохождении пары электронов через **всю** дыхательную цепь (т.е. через I, III, IV комплексы) выкачивается столько ионов H^+ , сколько необходимо для синтеза **2,5 молей АТФ**.
- при прохождении пары электронов только через **III и IV** комплексы дыхательных ферментов ионов H^+ выкачивается столько, сколько необходимо для синтеза **1,5 молей АТФ**.

Далее при расчетах энергетической ценности окисления веществ будет использоваться величина P/O для НАДН равная **2,5**, для ФАДН₂ равная **1,5**.

ГИПОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Причинами гипоэнергетических состояний может быть следующее:

- **гиповитаминозы** экзогенные и/или эндогенные – снижается скорость и эффективность окислительных реакций. Возникает обычно при нехватке витаминов группы В – В₁, В₂, никотиновой кислоты, В₆, пантотеновой кислоты и аскорбиновой кислоты.
- дефицит **белка** в пище – снижается синтез всех ферментов и ферментов катаболизма, в частности.
- снижение потребления **углеводов** и **липидов** как основных источников энергии.
- дефицит **кислорода** – отсутствие акцептора для электронов вызывает "переполнение" дыхательных ферментов, повышение электрохимического градиента, накопление НАДН и ФАДН₂ в клетке и прекращение катаболизма.
- дефицит **железа** – компонента цитохромов, миоглобина и гемоглобина, и **меди** – компонента цитохромоксидазы.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АТФ И ЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В МЕДИЦИНЕ

1. Внутримышечные инъекции **раствора АТФ** используют при мышечной дистрофии и атрофии, спазме периферических сосудов (болезнь Рейно, облитерирующий тромбоангиит), для стимулирования родовой деятельности.

2. **Фосфаден** – лекарственное название АМФ. Особенностью препарата является его сосудорасширяющий эффект и способность улучшать периферическое кровообращение. Фосфаден применяют при свинцовом отравлении, острой перемежающейся порфирии, сосудистых нарушениях и ишемической болезни сердца, болезнях печени.

3. **Рибоксин** или **Инозин** является непосредственным предшественником АТФ. Инозин способен проникать в клетки и повышать их энергетический баланс. Имеются данные о способности препарата повышать активность ферментов ЦТК, стимулировать синтез нуклеотидов и улучшать коронарное кровообращение.

ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ

АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС

Во всех клетках организма постоянно идут процессы анаболизма и катаболизма. Также как и любые другие молекулы, белковые молекулы в организме непрерывно распадаются и синтезируются, т.е. идет процесс **самообновления белков**. В здоровом организме мужчины массой 70 кг величина скорости распада соответствует скорости синтеза и равна 500 г белка в сутки.

Если скорость синтеза белков равна скорости их распада, наступает **азотистый баланс**, или, по другому, это состояние, когда количество выводимого азота равно количеству поступающего ($V_{\text{поступ}} = V_{\text{вывод}}$).

Если синтез белков превышает скорость их распада, то количество выводимого азота снижается и разность между поступающим азотом и выводимым ($V_{\text{поступ}} - V_{\text{вывод}}$) становится положительной. В этом случае говорят о **положительном** азотистом балансе. Положительный азотистый баланс наблюдается у здоровых детей, при нормальной беременности, выздоравливающих больных, спортсменов при наборе формы, т.е. в тех случаях, когда усиливается синтез структурных и функциональных белков в клетках.

При возрастании доли выводимого азота наблюдается **отрицательный** азотистый баланс. Отрицательный баланс отмечается у больных и голодающих.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует принимать **не менее 42 г полноценного белка** в сутки – это **физиологический минимум**. Только в этом случае в организме наступает азотистый баланс.

В реальности нормы потребления белка устанавливаются, исходя из представлений о белковом составе пищевых продуктов, о соотношении полноценных и неполноценных белков в рационе. В России нормы суточного поступления пищевого белка для взрослых установлены на уровне **100-120 г**, для детей 1 года жизни – **2-3 г на кг веса** тела, у старших детей – около **1,5-2 г/кг веса**. Животных белков должно быть не менее 60% от общего количества.

Основной трудностью при расчете нормативов потребления белков является разнообразие их аминокислотного состава и неодинаковая потребность организма в разных аминокислотах. В связи с этим введены критерии качества белка:

- **соотношение** заменимых и незаменимых аминокислот – в белке должно быть не менее 32% незаменимых аминокислот,
- **близость** аминокислотного состава белка к аминокислотному составу усредненного белка тела человека,
- **легкость** переваривания в ЖКТ.

Строение некоторых белков снижает или даже исключает их усвоение: например, плохо переваривается коллаген, кератин (белок волос и шерсти) вообще не гидролизуются в ЖКТ, так как содержат очень много дисульфидных (S-S) связей, для расщепления которых у животных нет ферментов.

Существует понятие оптимального по всем параметрам **идеального белка**, к нему наиболее близок белок куриного яйца. Растительные белки считаются неполноценными, так как в их составе мало незаменимых аминокислот, и также доля тех или иных аминокислот в растительном белке резко отличается от таковой животного белка.

Так как аминокислоты необходимы в определенном соотношении, то возникает понятие "**лимитирующей аминокислоты**", т.е. поступающей в минимальном и недостаточном количестве. Отсутствие этой аминокислоты препятствует использованию (включению в состав белка) других аминокислот, которых может быть достаточно.

При недостатке белка в пище задерживается рост у детей, отстает физическое и умственное развитие, изменяется состав костной ткани, снижается активность иммунной системы и сопротивляемость к заболеваниям, тормозится деятельность эндокринных желез. Выраженным нарушением потребления белков является **квашиоркор** – нехватка белков, особенно животных, в пище. В результате возникает дисбаланс аминокислотного состава пищи и недостаток незаменимых аминокислот. Заболевание наиболее характерно для слабо-развитых стран Азии и Африки и его начало совпадает с отнятием ребенка от груди матери (1,5-3 годика), когда он лишается полноценного белка и переходит на скудное растительное питание взрослых. У больных наблюдается истощение, остановка роста, отеки, анемия, нарушение интеллекта и памяти, умственная отсталость, гипопроотеинемия и аминоацидурия.

ВНЕШНИЙ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ

Переваривание белков начинается в желудке, продолжается в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике. Распад белков и аминокислот может происходить также в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры.

Протеолитические ферменты подразделяют по особенности их действия на **экзопептидазы**, отщепляющие концевые аминокислоты, и **эндопептидазы**, действующие на внутренние пептидные связи.

ЖЕЛУДОК

В желудке пища подвергается воздействию желудочного сока, включающего **соляную кислоту** и ферменты. К ферментам желудка относятся две группы протеаз с разным оптимальным pH, которые упрощенно называют **пепсин** и **гастринсин**. У грудных детей основным ферментом является **реннин**.

РЕГУЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Осуществляется **нервными** (условные и безусловные рефлексy) и **гуморальными** механизмами.

К гуморальным регуляторам желудочной секреции относятся **гастрин** и **гистамин**.

Гастрин выделяется специфичными G-клетками:

- в ответ на раздражение механорецепторов,
- в ответ на раздражение хеморецепторов (продукты первичного гидролиза белков),
- под влиянием *n. vagus*.

Гастрин стимулирует главные, обкладочные и добавочные клетки, что вызывает секрецию желудочного сока, в большей мере соляной кислоты. Также гастрин обеспечивает секрецию гистамина.

Гистамин, образующийся в энтерохромаффиноподобных клетках (ECL-клетки, принадлежат фундальным железам) слизистой оболочки желудка, взаимодействует с H₂-рецепторами на обкладочных клетках желудка, увеличивает в них синтез и выделение соляной кислоты.

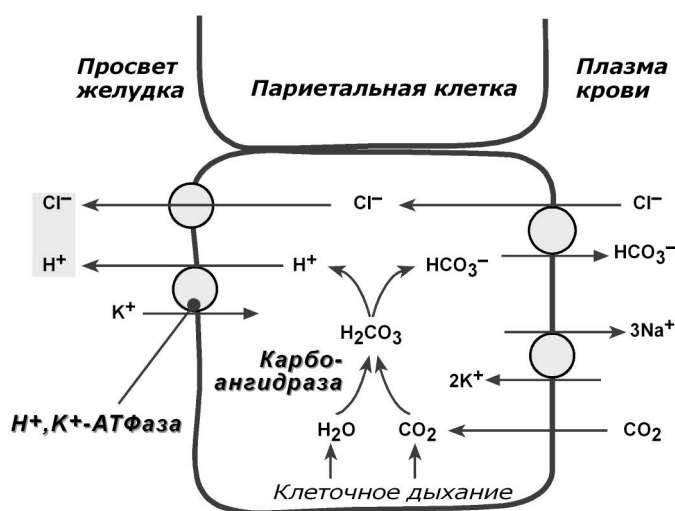
Защеление желудочного содержимого подавляет активность G-клеток и по механизму обратной отрицательной связи снижает секрецию гастрина и желудочного сока.

Соляная кислота

Одним из компонентов желудочного сока является **соляная кислота**. В образовании соляной кислоты принимают участие **париетальные** (обкладочные) клетки желудка, образующие ионы H^+ и переносящие ионы Cl^- из крови в полость желудка.

Функции соляной кислоты

- денатурация белков пищи,
- высвобождение железа из комплекса с белками и перевод его в двухвалентную форму, что необходимо для его всасывания. Аналогично высвобождаются и другие металлы,
- высвобождение различных органических молекул, прочно связанных с белковой частью (гем, коферменты - тиаминдифосфат, ФАД, ФМН, кобаламин, биотин), что позволяет им впоследствии всасываться,
- бактерицидное действие,
- превращение неактивного пепсиногена в активный пепсин,
- снижение pH желудочного содержимого до 1,5-2,5 и создание оптимума pH для работы пепсина,
- после перехода в 12-перстную кишку – стимуляция секреции кишечных гормонов и, следовательно, панкреатического сока и желчи.



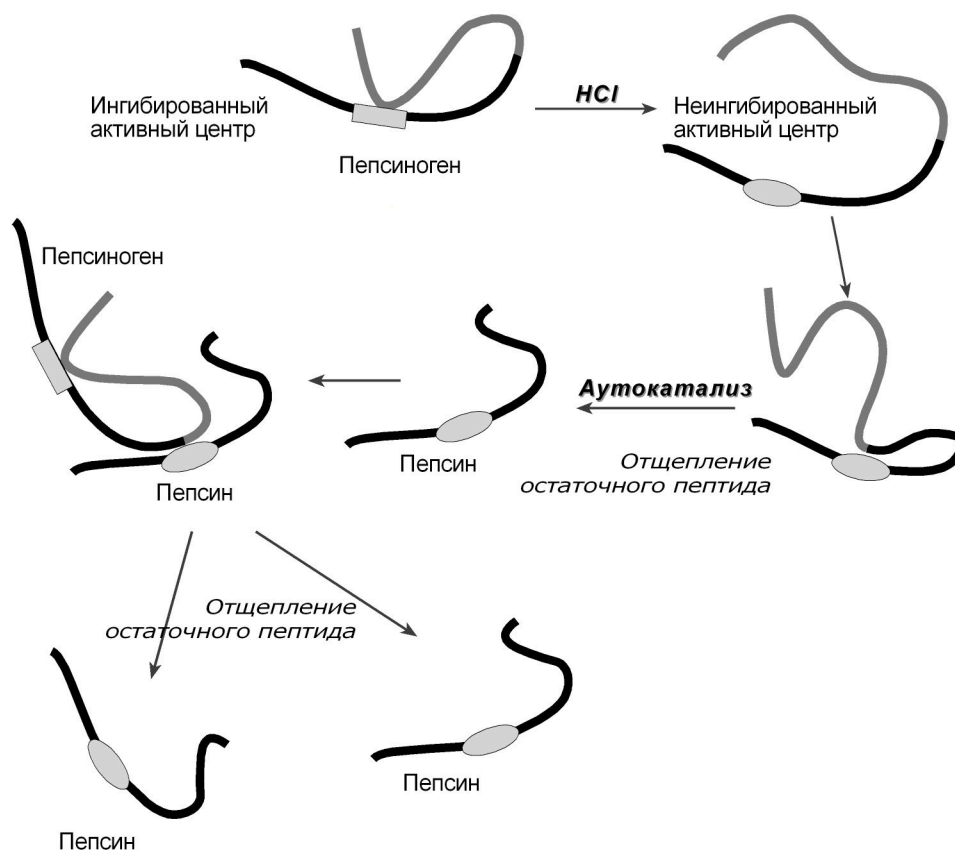
Механизм образования и секреции соляной кислоты

Совокупность всех веществ желудочного сока, способных быть донорами протонов, составляют **общую кислотность**. Соляную кислоту, связанную с белками и продуктами их переваривания, называют **связанной** соляной кислотой, а находящуюся в несвязанном виде - **свободной** соляной кислотой.

Пепсин

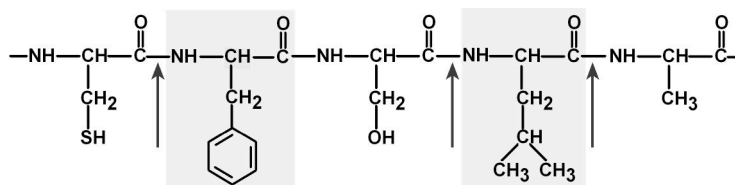
Пепсин – **эндопептидаза**, то есть расщепляет внутренние пептидные связи в молекулах белков и пептидов.

Синтезируется в **главных клетках** желудка в виде неактивного профермента **пепсиногена**, в котором активный центр "прикрыт" N-концевым фрагментом. При наличии соляной кислоты конформация пепсиногена изменяется таким образом, что "раскрывается" активный центр фермента, который отщепляет **остаточный пептид** (N-концевой фрагмент), блокирующий работу фермента, т.е. происходит **аутокатализ**. В результате образуется активный пепсин, активирующий и другие молекулы пепсиногена.



Механизм активации пепсина

Оптимум pH для пепсина 1,5-2,0. Пепсин гидролизует пептидные связи, образованные аминокислотами ароматических аминокислот (**тирозина, фенилаланина, триптофана**), и, значительно хуже, карбокси- и аминокислотами лейцина, глутаминовой кислоты и пр.



Специфичность действия пепсина

Гастриксин

Гастриксин по своим функциям близок к пепсину, его количество в желудочном соке составляет 20-50% от количества пепсина. Синтезируется главными клетками желудка в виде профермента и активируется соляной кислотой. Оптимум pH гастриксина соответствует 3,2-3,5 и значение этот фермент имеет при питании молочно-растительной пищей, слабее стимулирующей выделение соляной кислоты и одновременно нейтрализующей ее в просвете желудка. Гастриксин является **эндопептидазой** и гидролизует связи, образованные карбоксильными группами **дикарбоновых** аминокислот.

ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА И ТОНКИЙ КИШЕЧНИК

Покинув желудок, пища подвергается действию панкреатического сока, кишечного сока и желчи.

Сок поджелудочной железы содержит проферменты – трипсиноген, химотрипсиноген, прокарбоксипептидазы, проэластазу. Проферменты в просвете кишечника активируются до трипсина, химотрипсина, карбоксипептидаз и эластаз, соответственно. Указанные ферменты осуществляют основную работу по перевариванию белков.

В кишечном соке активны дипептидазы и аминопептидазы. Они заканчивают переваривание белков.

РЕГУЛЯЦИЯ КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

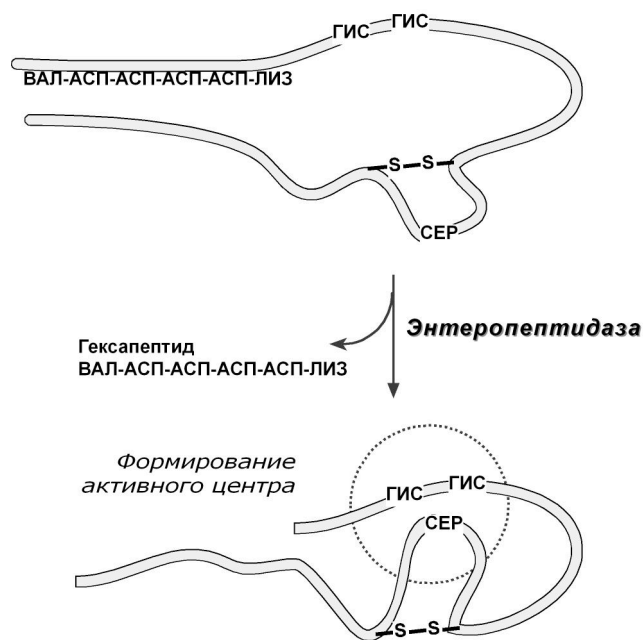
В тонком кишечнике под влиянием низкого pH начинается секреция гормона **секретина**, который с током крови достигает поджелудочной железы и стимулирует выделение жидкой части панкреатического сока, богатого **карбонат-ионами** (HCO_3^-).

Также благодаря работе желудочных ферментов в химусе имеется некоторое количество аминокислот, вызывающих освобождение **холецистокинина-панкреозимина**. Он стимулирует секрецию другой, богатой **проферментами**, части поджелудочного сока, и секрецию **желчи**. В образовании желчи также принимает участие секретин, стимулирующий продукцию бикарбонатов эпителием желчных протоков.

В целом нейтрализация кислого химуса в двенадцатиперстной кишке происходит при участии **панкреатического сока и желчи**. В результате pH в 12-перстной кишке повышается до 7,0-7,5.

Трипсин

Выделяемый в *pancreas* **трипсиноген** в 12-перстной кишке подвергается частичному протеолизу под действием фермента **энтеропептидазы**, секретируемой клетками кишечного эпителия. От профермента отделяется **гексапептид** (Вал-Асп-Асп-Асп-Асп-Лиз), что приводит к формированию активного центра трипсина.



Механизм активации трипсина

Трипсин специфичен к пептидным связям, образованным с участием карбоксильных групп **лизина и аргинина**.

Трипсин может осуществлять аутокатализ, т.е. превращение последующих молекул трипсиногена в трипсин, еще он активирует остальные протеолитические ферменты панкреатического сока – **химотрипсиноген**, **проэластазу**, **прокарбоксипептидазу**. Также трипсин участвует в переваривании пищевых липидов, активируя фермент переваривания фосфолипидов – **фосфолипазу A₂**, и **колипазу** фермента липазы, отвечающей за гидролиз триацилглицеролов.

В таких продуктах, как бобовые (соя, горох, фасоль) содержится пептид – ингибитор трипсина, ухудшающий переваривание этих продуктов в сыром, термически необработанном виде.

Химотрипсин

Образуется из химотрипсиногена при участии трипсина (расщепляет пептидную связь между аргинином-15 и изолейцином-16) и промежуточных, уже активных, форм химотрипсина, которые выстригают два дипептида из цепи профермента. Три образованных фрагмента удерживаются друг с другом посредством дисульфидных связей.

Фермент специфичен к пептидным связям, образованных с участием карбоксильных групп **фенилаланина**, **тирозина** и **триптофана**.

Эластаза

Активируется в просвете кишечника трипсином из проэластазы. Гидролизует связи, образованные карбоксильными группами малых аминокислот **аланина**, **пролина**, **глицина**.

Карбоксипептидазы

Карбоксипептидазы являются **экзопептидазами**, т.е. гидролизуют пептидные связи с С-конца пептидной цепи. Различают два типа карбоксипептидаз – **карбоксипептидазы А** и **карбоксипептидазы В**. Карбоксипептидазы А отщепляют с С-конца остатки алифатических и ароматических аминокислот, карбоксипептидазы В – остатки лизина и аргинина.

Аминопептидазы

Являясь **экзопептидазами**, аминопептидазы отщепляют N-концевые аминокислоты. Важными представителями являются **аланинаминопептидаза** и **лейцинаминопептидаза**, обладающие широкой специфичностью. Например, лейцинаминопептидаза отщепляет с N-конца белка не только лейцин, но и ароматические аминокислоты и гистидин.

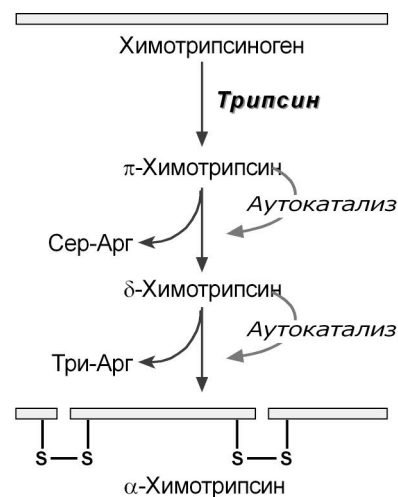
Дипептидазы

Дипептидазы гидролизуют дипептиды, в изобилии образующиеся в кишечнике при работе других ферментов.

Малое количество дипептидов и пептидов **пиноцитозом** попадают в энтероциты и здесь гидролизуются лизосомальными протеазами.

Толстый кишечник

При богатой белками диете часть пептидов, не успевая расщепиться, достигает толстого кишечника и потребляется живущими там микроорганизмами (см "Гниение белков в кишечнике").



Механизм активации химотрипсина

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕВАРИВАНИЯ БЕЛКА У ДЕТЕЙ

Сразу после рождения ребенка **кислотность** желудочного сока составляет около 6,0, затем он в течение первых 6-12 ч снижается до 1-2 единиц pH. Однако к концу первой недели жизни pH вновь повышается до 5,0-6,0 и сохраняется на этом уровне продолжительное время, постепенно снижаясь к концу первого года жизни до величины pH 3,0-4,0. В возрасте 4-7 лет уровень pH в среднем составляет 2,5, в дальнейшем он снижается до величины взрослых 1,5-2,0.

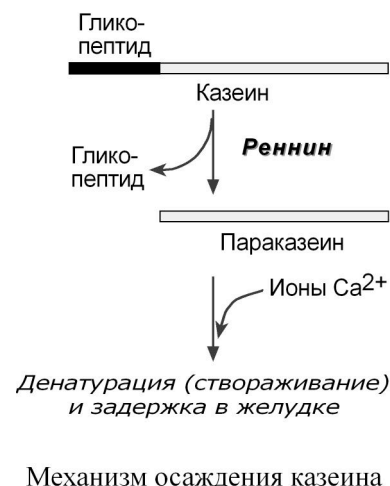
Еще одной особенностью является то, что кислотность желудочного сока у грудных детей обеспечивается в основном **молочной**, а не соляной кислотой.

Протеолитическая активность **желудочного сока** к концу первого года жизни возрастает в 3 раза, но остается вдвое ниже, чем у взрослых. Из-за сниженной кислотности желудка в грудном возрасте (за исключением первых дней жизни) пепсин не играет существенной роли в переваривании белка и основным ферментом желудка грудных детей является реннин. Его активность обнаруживается еще в антенатальном периоде, являясь максимальной к моменту рождения и не меняясь до 10 дня жизни.

Реннин (химозин) имеет значение только для переваривания молочного белка **казеина**. Отщепление гликопептида от казеина превращает последний в параказеин, который связывает ионы кальция, створаживается и образует нерастворимую соль. Благодаря этому молочный белок задерживается в желудке и подвергается частичному перевариванию гастриксином. У взрослых функцию реннина берет на себя соляная кислота, денатурирующая казеин.

В раннем грудном возрасте активность **поджелудочной железы** относительно низка, однако в течение первого года жизни секреция панкреатических ферментов возрастает от 2 до 10 раз и уже в грудном возрасте всасывается около 98% поступивших аминокислот.

Низкая кислотность желудка и "слабая" протеолитическая активность ЖКТ в первые часы, дни и месяцы жизни обеспечивают формирование **пассивного иммунитета** младенца, т.к. антитела молозива и грудного молока всасываются, не перевариваясь. Благодаря этому дети, находящиеся на грудном вскармливании, гораздо менее подвержены детским болезням, перенесенными матерью в ее детстве, и взрослым инфекциям.



ТРАНСПОРТ АМИНОКИСЛОТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

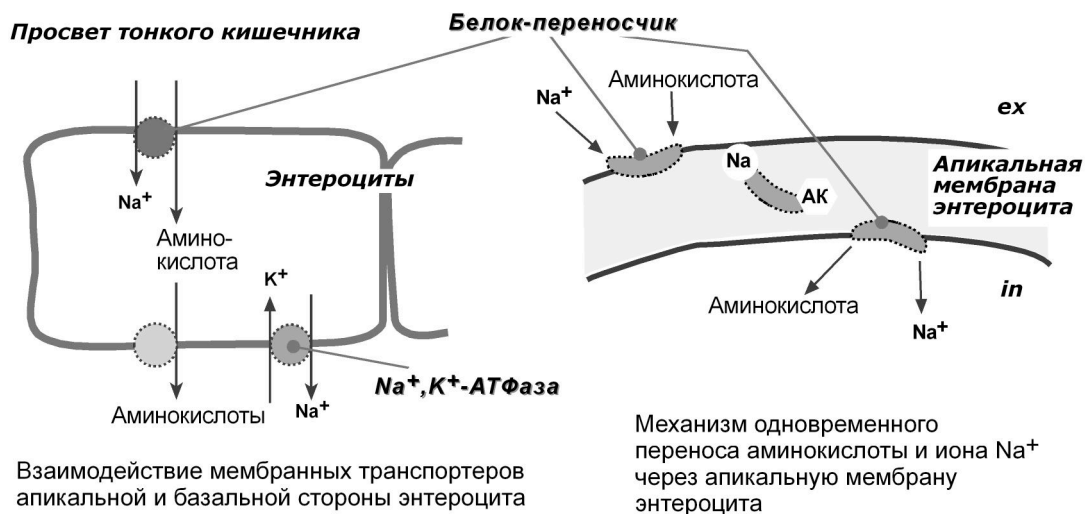
Перенос аминокислот через мембраны клеток, как в кишечнике, так и в других тканях, осуществляется при помощи двух механизмов: вторичный активный транспорт и глутатионовая транспортная система.

1. Транспорт с использованием градиента концентрации натрия – **вторичный активный транспорт**.

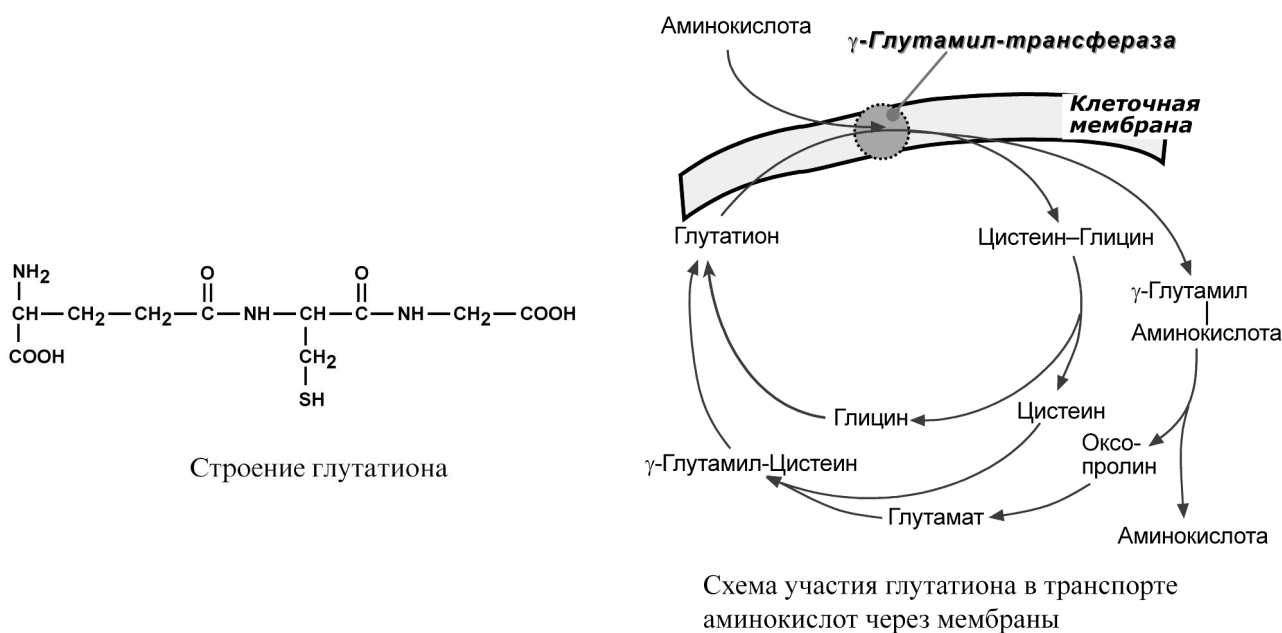
В настоящее время выделяют 5 транспортных систем:

- для крупных нейтральных, в том числе алифатических и ароматических аминокислот,
- для малых нейтральных – аланина, серина, треонина,
- для основных аминокислот – аргинина и лизина,
- для кислых аминокислот – аспартата и глутамата,
- для малых аминокислот – глицина, пролина и оксипролина.

Вторичный активный транспорт основан на использовании низкой концентрации натрия внутри клеток, создаваемой Na^+, K^+ -АТФазой. Специфический белок-транспортер связывает на апикальной поверхности энтероцитов аминокислоту и ион натрия. Используя движение натрия по градиенту концентрации, белок переносит аминокислоту в цитозоль.



Всасывание аминокислот в тонком кишечнике



2. Транспорт аминокислот в комплексе с глутатионом при помощи фермента γ -глутамил-трансферазы.

Переносчиком некоторых аминокислот (обычно нейтральных) по этой схеме является трипептид **глутатион** (γ -глутамил-цистеил-глицин). При взаимодействии глутатиона с аминокислотой на внешней стороне клеточной мембраны при участии глутамилтрансферазы, γ -глутамильный остаток связывает аминокислоту и происходит ее перемещение внутрь клетки. Глутатион при этом распадается на составляющие. После отделения аминокислоты происходит ресинтез глутатиона.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕВАРИВАНИЯ БЕЛКОВ

ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОТНОСТИ В ЖЕЛУДКЕ

Гипоацидное состояние развивается при снижении активности и/или количества обкладочных клеток, синтезирующих HCl. В результате могут развиваться самые разнообразные последствия, прямо или косвенно связанные с невыполнением соляной кислотой ее функций:

- снижение переваривания белков как в желудке, так и в кишечнике,
- активация процессов брожения в желудке, запах изо рта,
- уменьшение высвобождения от белков и возникновение дефицита минеральных веществ и витаминов,
- снижение синтеза обкладочными клетками внутреннего фактора Касла и снижение всасывания витамина B12,
- активация процесса гниения белков в толстой кишке, бурление в кишечнике и метеоризм,
- снижение секреции кишечных гормонов и, как следствие, уменьшение выделения желчи и панкреатического сока,
- из-за нехватки желчи нарушение переваривания и всасывания липидов, развитие дефицита жирорастворимых витаминов.

Гиперацидное состояние развивается при повышенной активности обкладочных клеток. Может приводить к клиническим проявлениям в виде воспаления стенки желудка, эрозии и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГИИ

В раннем постнатальном периоде (у новорожденных и до 2-3 месяцев) **проницаемость стенки кишечника** у детей даже в норме **повышена**. Такая особенность обеспечивает проникновение антител молозива и материнского молока в кровь ребенка и создает младенцу **пассивный иммунитет**. Молозиво также содержит ингибитор трипсина, предохраняющий иммуноглобулины от быстрого гидролиза.

Однако при наличии неблагоприятных обстоятельств (гиповитаминозы, индивидуальные особенности, неправильное питание) нарушается нормальная проницаемость кишечной стенки и создается повышенный поток в кровь младенца пептидов коровьего молока, яиц и других – развивается **пищевая аллергия**.

Аналогичная ситуация может наблюдаться у старших детей и взрослых при нарушениях желчевыделения, при гельминтозах, дисбактериозах, поражении слизистой оболочки кишечника токсинами и т.п. Оздоровление желудочно-кишечного тракта и восстановление целостности его стенки существенно облегчает лечение **аллергий** и **атопических дерматитов**.

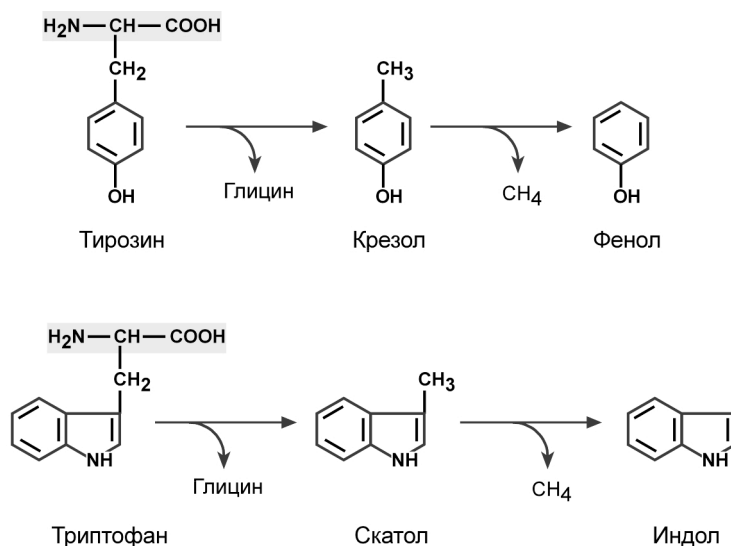
ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия – наследственное прогрессирующее заболевание, приводящее к изменениям в тощей кишке: воспалению и сглаживанию слизистой оболочки, исчезновению ворсинок, атрофии щеточной каемки и появлению кубовидных энтероцитов. Причиной является врожденная непереносимость белка клейковины злаков **глютена**, или точнее – его растворимой фракции **глиадина**. Заболевание проявляется после введения в рацион младенца глиадинсодержащих продуктов, в первую очередь манной каши. Точный патогенез заболевания до сих пор не выяснен, имеются гипотеза о прямом токсическом воздействии на стенку кишечника и гипотеза иммунного ответа на белок в стенке кишки.

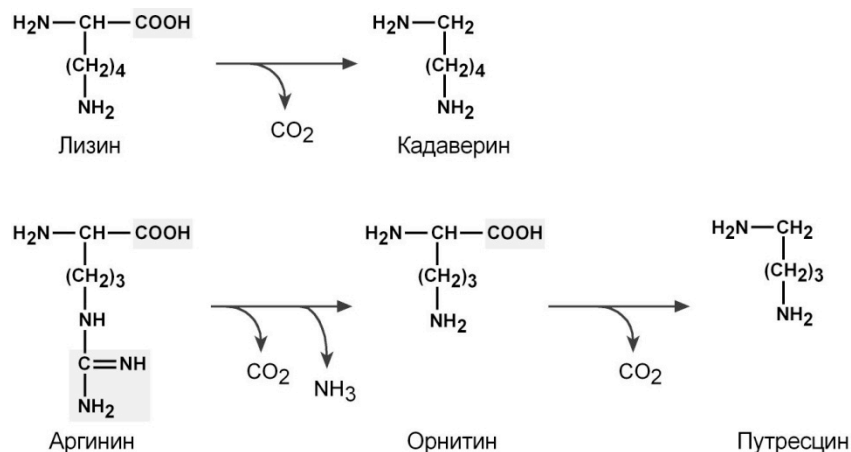
ГНИЕНИЕ БЕЛКОВ В КИШЕЧНИКЕ

При ухудшении всасывания аминокислот, при избытке белковой пищи, при нарушении деятельности пищеварительных желез недопереваренные фрагменты белков достигают толстого кишечника, где подвергаются воздействию кишечной микрофлоры. Этот процесс получил название **гниение белков в кишечнике**. При этом образуются продукты разложения аминокислот, представляющие собой как **токсины** (кадаверин, путресцин, крезол, фенол, скатол, индол, пиперидин, пирролидин, сероводород (H_2S), метилмеркаптан (CH_3SH)), так и **нейромедиаторы** (серотонин, гистамин, октопамин, тирамин).

Гниение белков также активизируется при снижении перистальтики кишечника (запоры).



Реакции превращения ароматических аминокислот в толстом кишечнике



Реакции превращения лизина и аргинина в толстом кишечнике

Серотонин влияет на мозговое кровообращение, изменяя тонус сосудов, и участвует в патогенезе мигрени. **Октопамин** вызывает изменения на ЭЭГ, хлопающий тремор, извращение сна. **Тирамин** способен провоцировать гипертензию.

ДЕТОКСИКАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ

В печени происходит обезвреживание токсических веществ, поступающих из толстого кишечника, с помощью двух систем:

- система микросомального окисления,
- система конъюгации.

Цель работы системы микросомального окисления заключается

- в увеличении **реакционной способности** молекулы и ее возможности вступить в реакцию конъюгации,
- в придании **гидрофильности** молекуле, что способствует ее выведению с мочой и отсутствию накопления в нервной и жировой ткани.

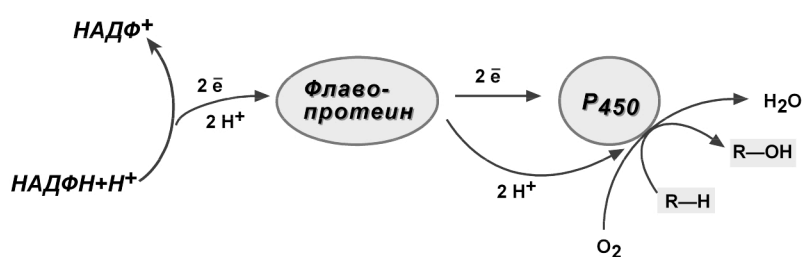
Цель работы системы конъюгации заключается

- в **маскировке** токсичных групп (например, в феноле токсична ОН-группа).

МИКРОСОМАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Микросомальное окисление – это последовательность реакций с участием **оксигеназ** и **НАДФН**, приводящих к внедрению атома кислорода в состав **неполярной** молекулы и появлению у нее гидрофильности.

Реакции осуществляются несколькими ферментами, расположенными на мембранах эндоплазматического ретикулума (в случае *in vitro* они называются микросомальные мембраны). Ферменты организуют короткую цепь, которая заканчивается цитохромом P₄₅₀. Цитохром P₄₅₀ включает один атом кислорода в молекулу субстрата, а другой – в молекулу воды.

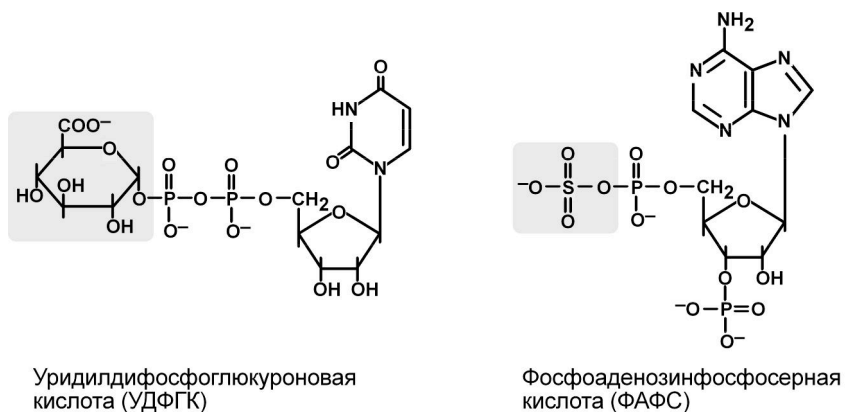


Упрощенная схема микросомального окисления

Субстрат окисления необязательно является чужеродным веществом (ксенобиотиком). Микросомальному окислению также подвергаются предшественники желчных кислот и стероидных гормонов и другие метаболиты.

КОНЪЮГАЦИЯ

Для маскировки токсичных групп и придания большей гидрофильности молекуле существует процесс конъюгации, т.е. ее связывания с очень полярным соединением – таким соединением являются глутатион, серная, глюкуроновая, уксусная кислоты, глицин, глутамин.



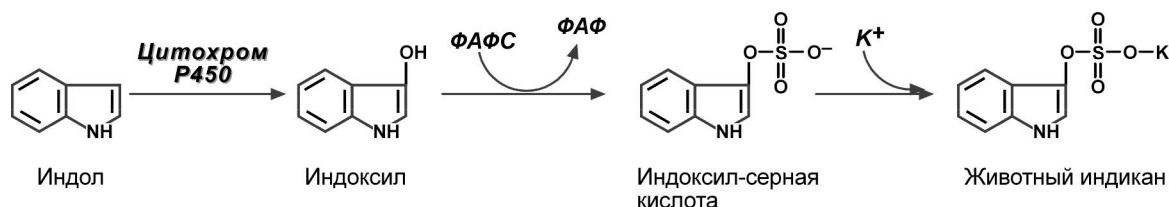
Строение активных форм глюкуроновой и серной кислот

В клетках они часто находятся в связанном состоянии, например:

- серная кислота связана с 3'-фосфоаденозин-5'-фосфатом и образует фосфоаденозин-фосфосульфат (ФАФС),
- глюкуроновая кислота связана с уридилдифосфорной кислотой и образует уридилдифосфоглюкуроновую кислоту (УДФГК),
- уксусная кислота находится в виде ацетил-SКоА.

ОБРАЗОВАНИЕ ЖИВОТНОГО ИНДИКАНА

Примером реакций обезвреживания веществ является превращение индола в животный индикан. Сначала индол окисляется с участием цитохрома P₄₅₀ до индоксила, затем конъюгирует с серной кислотой с образованием индоксилсульфата и далее его калиевой соли – животного индикана.



Реакции образования животного индикана

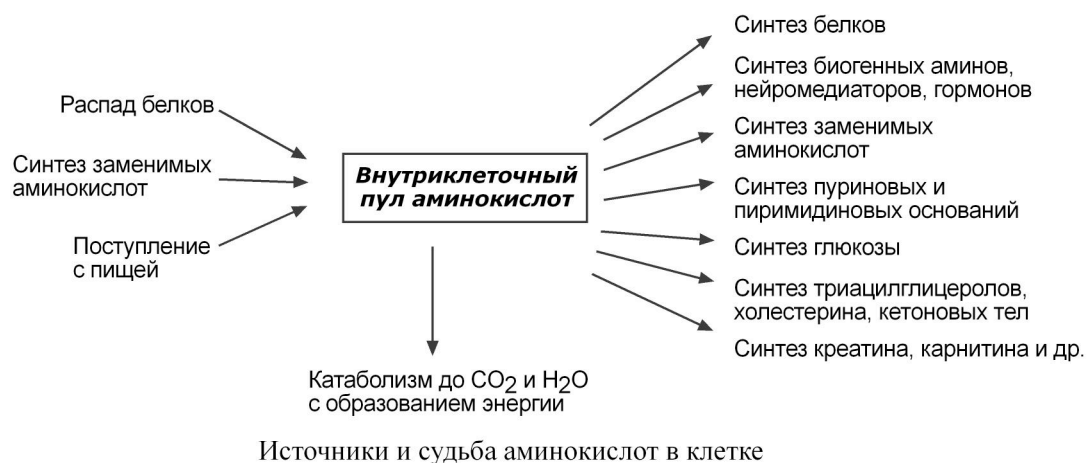
При повышенном поступлении индола из толстого кишечника образование индикана в печени усиливается, далее он поступает в почки и выводится с мочой. По концентрации животного индикана в моче можно судить об интенсивности процессов гниения белка в кишечнике.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ

СУДЬБА АМИНОКИСЛОТ В КЛЕТКЕ

Существуют три источника аминокислот в клетке – поступление из крови, распад собственных внутриклеточных белков и синтез заменимых аминокислот.

Путь дальнейшего превращения аминокислот зависит от вида и функции клетки, условий ее существования и гормональных влияний.



Реакции превращения аминокислот в клетке условно разделяют на три части, в зависимости от реагирующей группы:

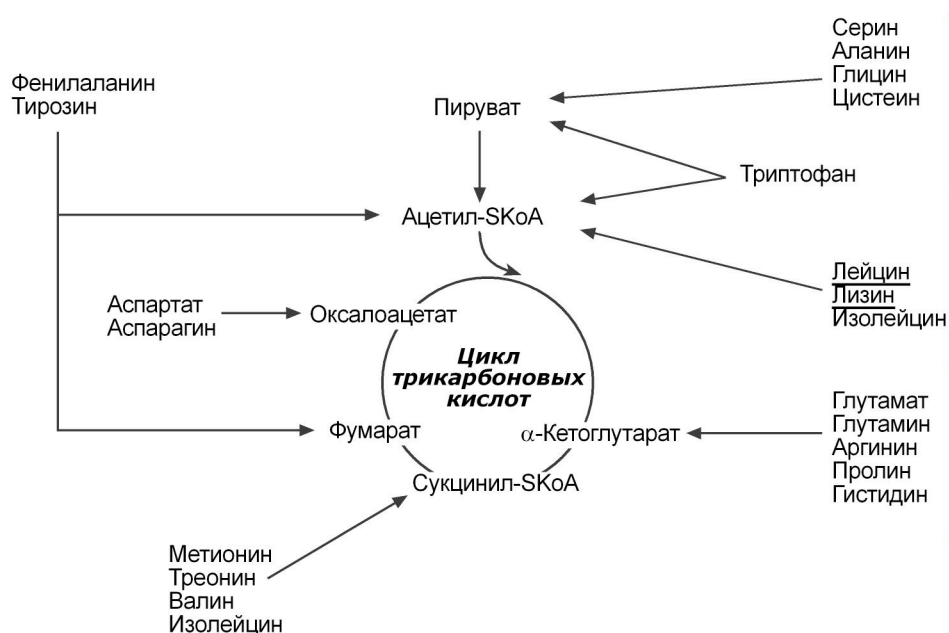
- по радикалу,
- по карбоксильной группе,
- с участием аминогруппы.

ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ПО РАДИКАЛУ

В организме присутствует 20 протеиногенных и еще больше непротеиногенных аминокислот. Соответственно, существует аналогичное количество специфических путей для их метаболизма.

При определенных условиях (голодание, длительная физическая нагрузка) углеродный скелет аминокислот не сгорает полностью, а может участвовать в синтезе углеводов в печени (**глюкогенные** аминокислоты) и липидов (**кетогенные** аминокислоты).

К **глюкогенным** относятся аминокислоты (их большинство), при распаде которых образуются пируват и метаболиты ЦТК, например, оксалоацетат, фумарат или α -кетоглутарат. Эти метаболиты способны включаться в синтез глюкозы, например, при голодании.



Пути превращения углеродного радикала протеиногенных аминокислот

Кетогенными являются лизин и лейцин, при их окислении образуется только ацетил-SКоА. Он в состоянии принять участие в синтезе кетоновых тел, жирных кислот и холестерина.

Также выделяют небольшую группу **смешанных** аминокислот, из них образуется пируват, метаболиты ЦТК и ацетил-SКоА (фенилаланин, тирозин, изолейцин, триптофан).

При направлении аминокислот на **катаболизм** пути их обмена сходятся к 6 продуктам, которые вступают в ЦТК и полностью окисляются до углекислого газа и воды с **выделением энергии**. Из общего количества энергии, образующейся в организме, на долю аминокислот приходится около 10%.

РАСЧЕТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ И КОЭФФИЦИЕНТА P/O ПРИ ОКИСЛЕНИИ НЕКОТОРЫХ АМИНОКИСЛОТ

Ранее при расчете эффективности окисления коэффициент P/O для НАДН принимался равным 3,0, для ФАДН₂ – 2,0.

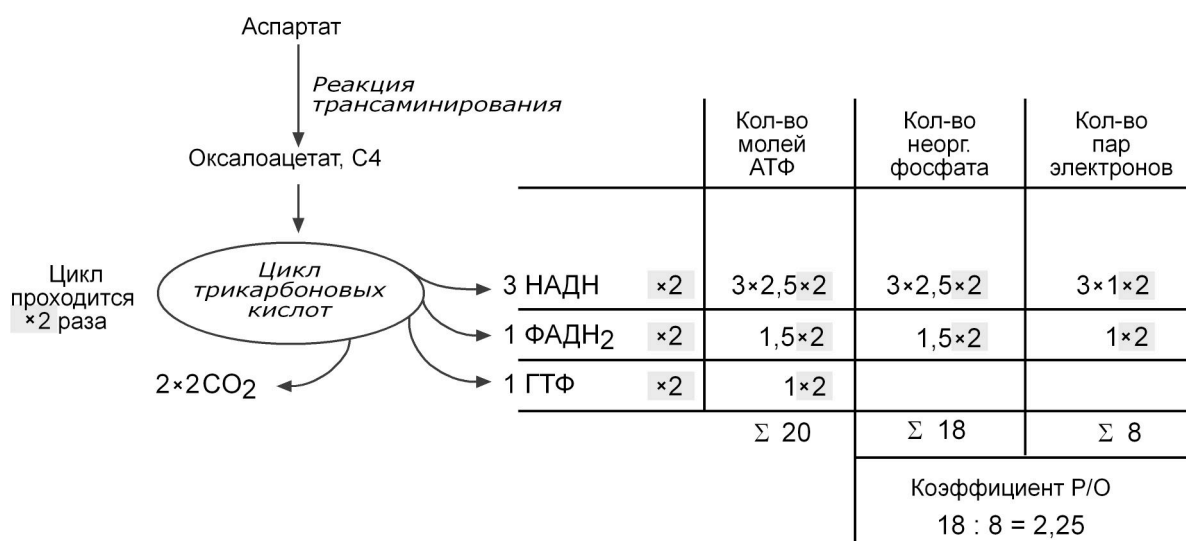
По современным данным значение коэффициента P/O для НАДН соответствует 2,5, для ФАДН₂ – 1,5.

При расчете энергетической ценности, т.е. количества АТФ, образующейся при полном окислении аминокислот, и коэффициента P/O необходимо представлять себе весь путь аминокислоты до полного окисления ее углеродных атомов в СО₂. При этом необходимо учитывать **число атомов углерода** в молекуле.

Например, **аспартат** содержит 4 атома углерода и поэтому его остатку необходимо пройти **2 оборота ЦТК**, прежде чем все они выделятся в виде СО₂. Подсчитывая число восстановленных НАДН, ФАДН₂ и ГТФ, образуемых в **двух** оборотах ЦТК, определяем сумму **АТФ** – 20 молекул. При расчете коэффициента **P/O** учитываем только фосфат, включенный в АТФ ферментом АТФ-синтазой, т.е. в процессе окислительного фосфорилирования. Это значит, что фосфат, входящий в ГТФ, не учитывается!

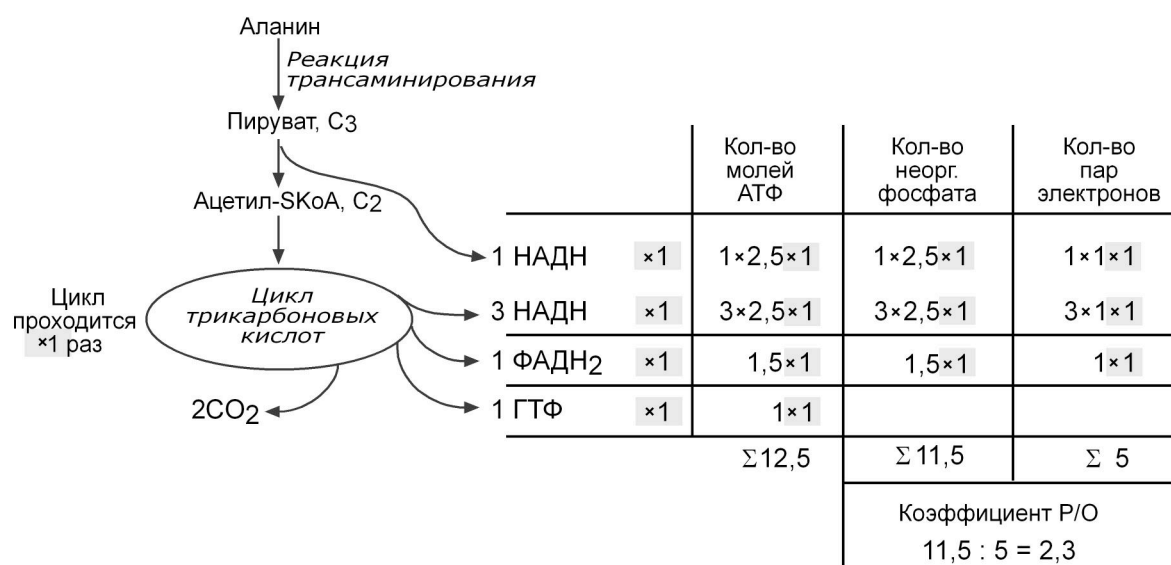
И, наконец, помним, что каждая молекула восстановленного эквивалента (т.е. НАДН или ФАДН₂) передает на дыхательную цепь по **одной паре** электронов, которые проходят разное расстояние: от НАДН – три комплекса ферментов, от ФАДН₂ – 2 комплекса ферментов, но в любом случае восстанавливают до воды по **одному** атому кислорода.

Схожим образом рассчитываем требуемые значения суммы АТФ и коэффициента P/O для аланина и глутамата.

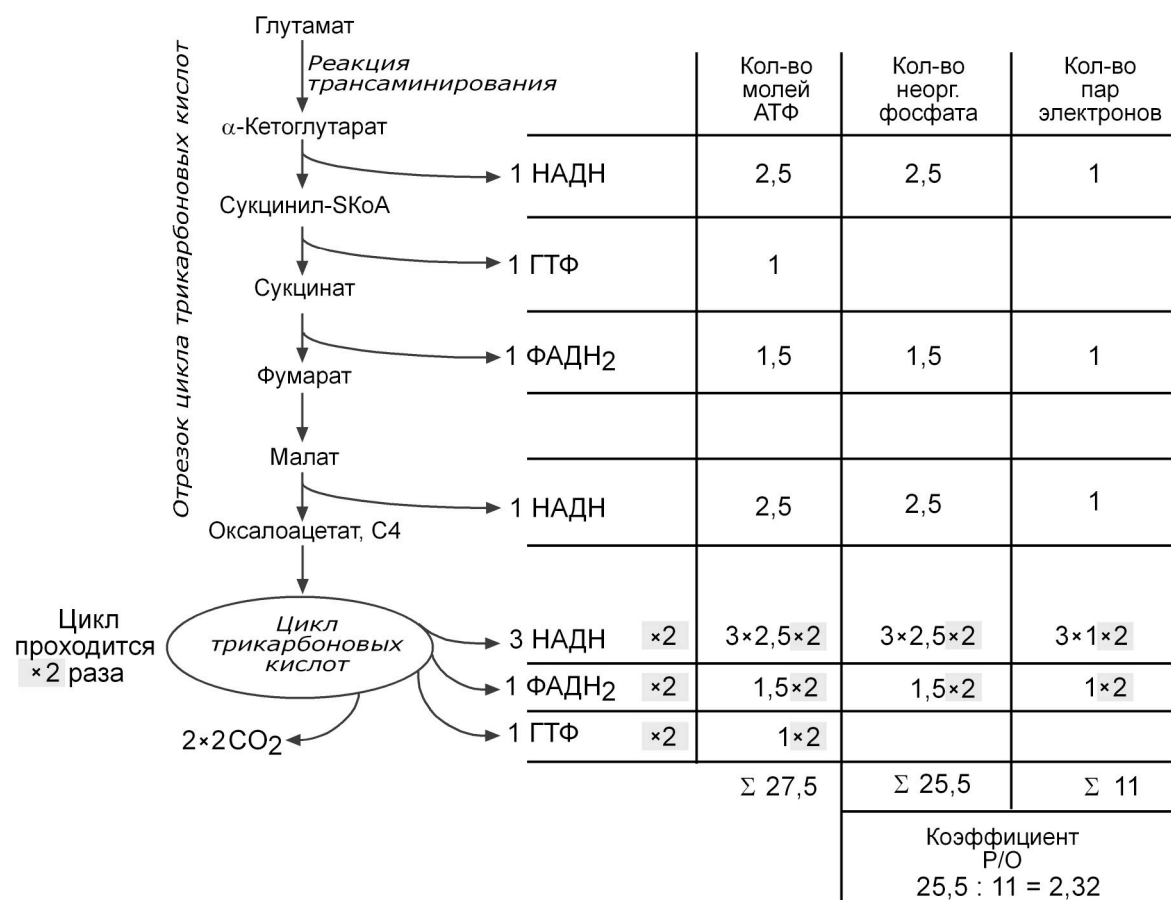


Расчет энергетического эффекта окисления аспарагиновой кислоты

Два атома углерода **аланина** попадают в ЦТК после того, как безазотистый остаток аланина – пируват – окислится в пируват-дегидрогеназном комплексе с образованием НАДН. Образованный ацетил-SКоА входит в ЦТК и полностью окисляется в одном его обороте. В результате в дыхательную цепь направляется 4 молекулы НАДН и 1 молекула ФАДН₂.



Расчет энергетического эффекта окисления аланина



Расчет энергетического эффекта полного окисления глутаминовой кислоты

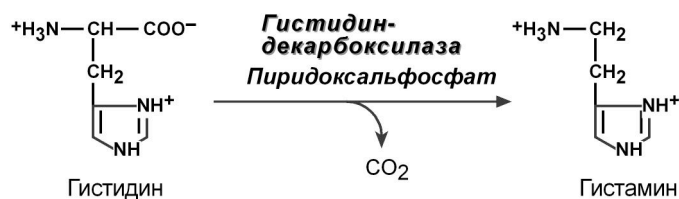
В случае с **глутаматом** надо учесть, что α -кетоглутарат, образуемый из глутаминовой кислоты, является метаболитом цикла Кребса. Он сразу превращается в сукцинил-SКоА и далее, по реакциям ЦТК, в оксалоацетат. Для окисления оксалоацетата требуется два оборота ЦТК (см выше).

ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ПО КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЕ

Такое превращение связано с удалением карбоксильной группы от аминокислоты и образованием **биогенных аминов**.

ГИСТАМИН

Реакция образования гистамина наиболее активно идет в тучных клетках легких, кожи, печени, в базофилах и эозинофилах. В них гистамин синтезируется и накапливается в секреторных гранулах.



Реакция синтеза гистамина

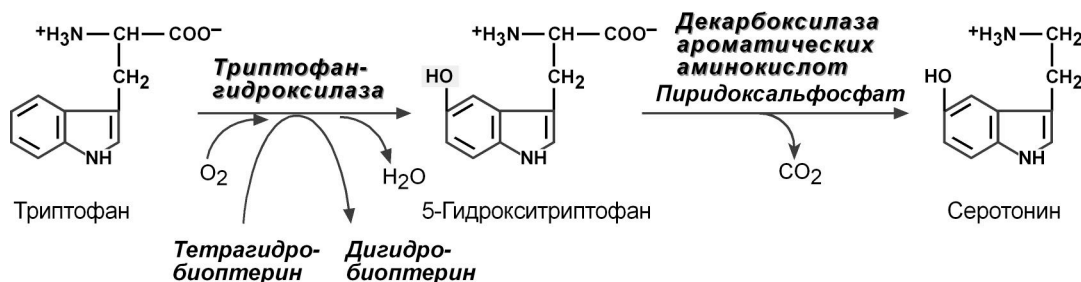
В кровь гистамин выделяется при повреждении ткани, при ударе, при электрическом раздражении. В клинической практике секреция гистамина обычно связана с аллергиями – при повторном попадании антигена в ранее сенсибилизированный организм развивается аллергическая реакция.

Физиологические эффекты

1. Расширение артериол и капилляров и, как следствие, покраснение кожи, снижение артериального давления;
2. Повышение проницаемости стенки капилляров и, как следствие, выход жидкости в межклеточное пространство (отечность), снижение артериального давления;
3. Если п.п. 1 и 2 наблюдаются в головном мозге – повышение внутричерепного давления;
4. Увеличивает тонус гладких мышц бронхов, как следствие – спазм и удушье;
5. Слабо повышает тонус мышц желудочно-кишечного тракта;
6. Стимулирует секрецию слюны и соляной кислоты желудочного сока.

СЕРТОНИН

Серотонин активно синтезируется в тучных клетках кожи, легких, печени, в селезенке, ЦНС.



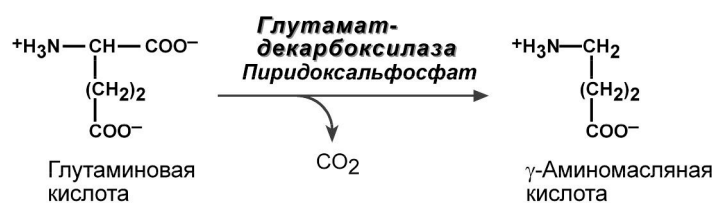
Реакции синтеза серотонина

Физиологические эффекты

1. Стимулирует сокращение гладких мышц желудочно-кишечного тракта и, как следствие, повышение перистальтики ЖКТ.
2. Выражено стимулирует сокращение гладких мышц кровеносных сосудов в тканях, кроме миокарда и скелетных мышц, и, как следствие, повышение артериального давления.
3. Слабо увеличивает тонус гладких мышц бронхов.
4. В центральной нервной системе является тормозным медиатором.
5. В периферических нервных окончаниях обуславливает возникновение боли и зуда (например, при укусе насекомых).

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА

Синтез γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) происходит исключительно в центральной нервной системе – в подкорковых образованиях головного мозга.



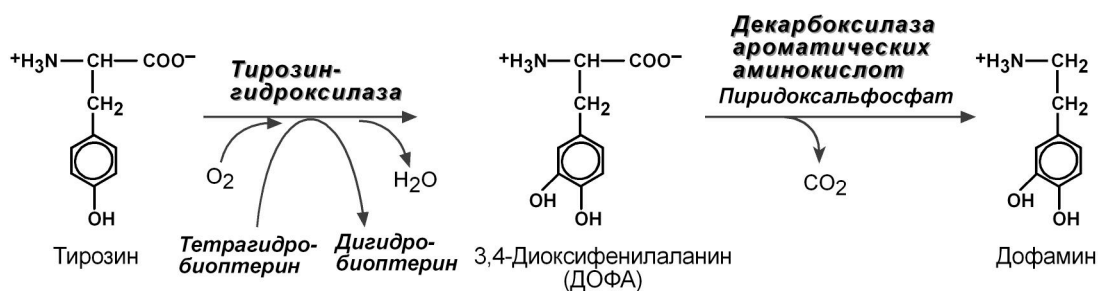
Реакция синтеза γ -аминомасляной кислоты

Физиологические эффекты

В центральной нервной системе ГАМК (наряду с глутаминовой кислотой) является тормозным медиатором. Наиболее высока ее роль в височной и лобной коре, гиппокампе, миндалевидных и гипоталамических ядрах, черной субстанции, ядрах мозжечка.

ДОФАМИН

Синтез дофамина происходит в основном в нейронах промежуточного и среднего мозга.



Реакции синтеза дофамина

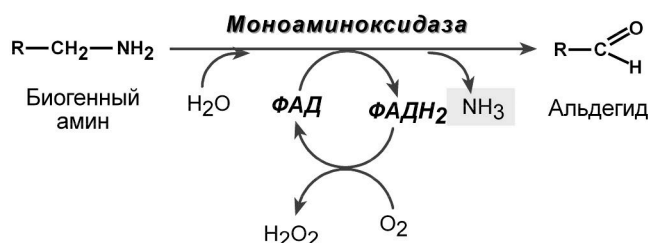
Физиологические эффекты

Является медиатором дофаминовых рецепторов в подкорковых образованиях ЦНС, в больших дозах расширяет сосуды сердца, стимулирует частоту и силу сердечных сокращений, расширяет сосуды почек, увеличивая диурез.

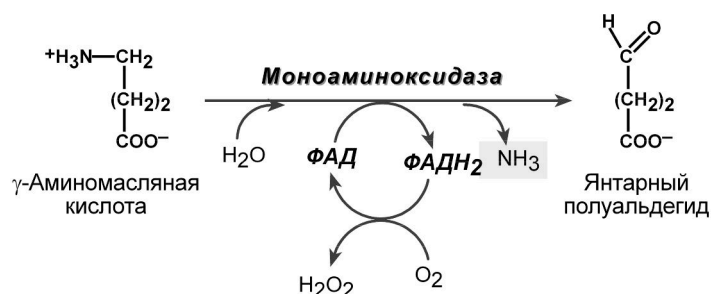
ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Существуют два типа реакций инактивация биогенных аминов – дезаминирование и метилирование.

Дезаминирование протекает с образованием **свободного аммиака** и с участием **ФАД**. Катализирует реакцию **моноаминоксидаза**, она обнаружена во многих тканях, но наиболее активна в печени, желудке, почках, кишечнике, нервной ткани.



Реакция дезаминирования биогенных аминов



Обезвреживание биогенных аминов на примере ГАМК

Метилирование биогенного амина происходит при наличии у него гидроксильной группы (дофамин, серотонин). В реакции принимает участие активная форма метионина – S-аденозилметионин (SAM), образуется метилированная форма амина и S-аденозилгомоцистеин (SAG).

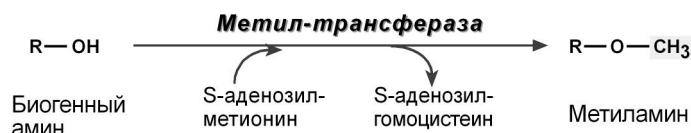


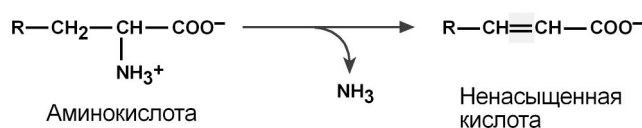
Схема реакции метилирования биогенных аминов

ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ С УЧАСТИЕМ АМИНОГРУППЫ

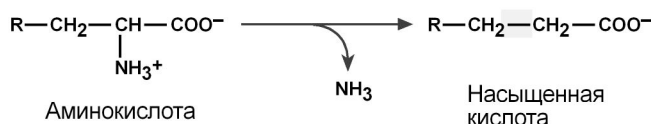
Превращение аминокислот с участием NH₂-группы сводится к ее отщеплению от углеродного скелета – происходят реакции **дезаминирования**.

ТИПЫ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ

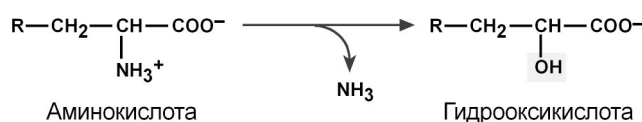
1. **Внутримолекулярное** – с образованием ненасыщенной жирной кислоты,



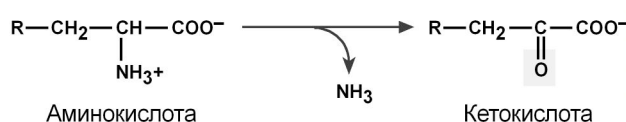
2. Восстановительное – с образованием насыщенной жирной кислоты,



3. Гидролитическое – с образованием карбоновой гидроксикислоты,



4. Окислительное – с образованием кетокислот.



Окислительное дезаминирование является **основным** путем катаболизма большинства аминокислот. Однако гистидин теряет аминогруппу с использованием внутримолекулярного дезаминирования, а треонин и серин сразу подвергаются прямому расщеплению до глицина и ацетальдегида (треонин) или гидроксиметила (серин).

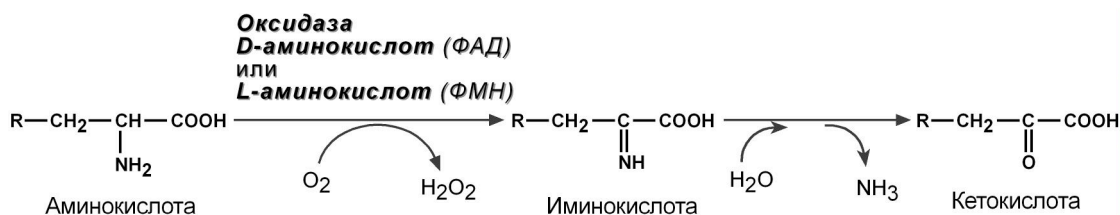
ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

Выделяют два варианта окислительного дезаминирования: прямое и непрямое.

Прямое окислительное дезаминирование

Прямое дезаминирование катализируется **одним** ферментом, в результате образуется NH_3 и кетокислота. Прямое окислительное дезаминирование может идти в присутствии кислорода (**аэробное**) и не нуждаться в кислороде (**анаэробное**).

1. **Аэробное** прямое окислительное дезаминирование катализируется оксидазами D-аминокислот (**D-оксидазы**) в качестве кофермента использующими ФАД, и оксидазами L-аминокислот (**L-оксидазы**) с коферментом ФМН.



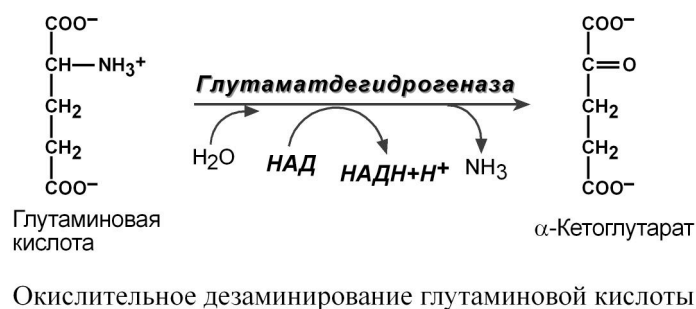
Реакция прямого окислительного дезаминирования

Наибольшая активность L-оксидаз обнаружена в печени и в почках, но роль их не совсем ясна, т.к. их оптимум pH находится около 10 и при внутриклеточных pH ферменты почти не активны.

Оксидазы D-аминокислот, имеющих только бактериальное происхождение, снижают их количество в тканях. Это модулирует обнаруженное недавно влияние D-аминокислот на активность эндокринных желез и ЦНС.

2. **Анаэробное** прямое окислительное дезаминирование существует только для глутаминовой кислоты, катализируется только **глутаматдегидрогеназой**, превращающей глутамат в α-кетоглутарат. Фермент глутаматдегидрогеназа имеется в митохондриях всех клеток организма (кроме мышечных).

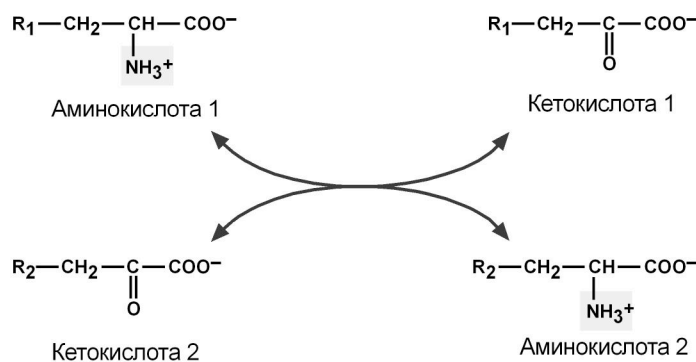
Этот тип дезаминирования теснейшим образом связан с трансаминированием аминокислот (см ниже) и формирует с ним процесс **трансдезаминирования** (см ниже).



Непрямое окислительное дезаминирование (трансдезаминирование)

Непрямое окислительное дезаминирование включает 2 этапа и активно идет во всех клетках организма.

Первый этап заключается в обратимом переносе NH_2 -группы с аминокислоты на кетокислоту с образованием новой аминокислоты и новой кетокислоты – этот перенос называется **трансаминирование** (механизм реакции см ниже).

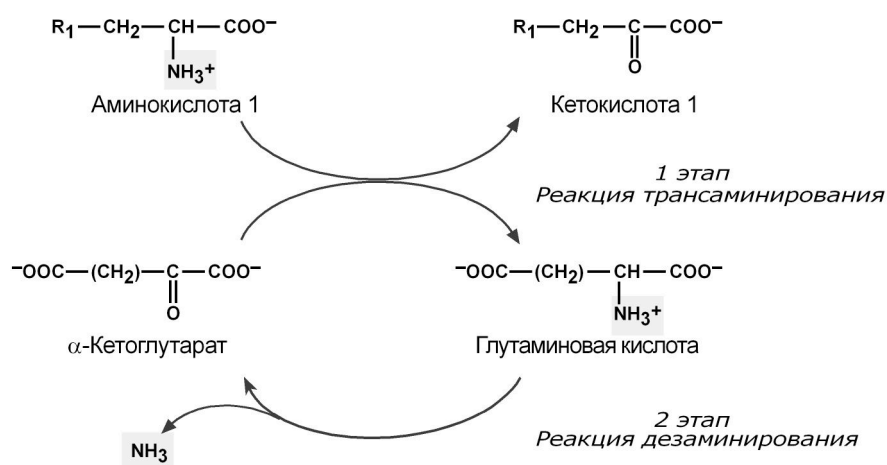


В качестве кетокислоты-акцептора ("кетокислота 2") в организме обычно используется **α-кетоглутаровая** кислота, которая превращается в **глутамат**.

В результате трансаминирования свободные аминокислоты теряют $\alpha\text{-NH}_2$ -группы и превращаются в соответствующие кетокислоты. Далее их кетоскелет катаболизируют специфическими путями и вовлекается в цикл трикарбоновых кислот и тканевое дыхание, где сгорает до CO_2 и H_2O . При необходимости (например, голодание) углеродный скелет глюкогенных аминокислот может использоваться для синтеза глюкозы.

Второй этап состоит в отщеплении аминогруппы от новообразованной аминокислоты (всегда глутамат) – происходит **дезаминирование**, которое осуществляется **глутаматдегидрогеназой** (реакцию см выше).

Учитывая тесную связь обоих этапов, непрямое окислительное дезаминирование называют **трансдезаминирование**.



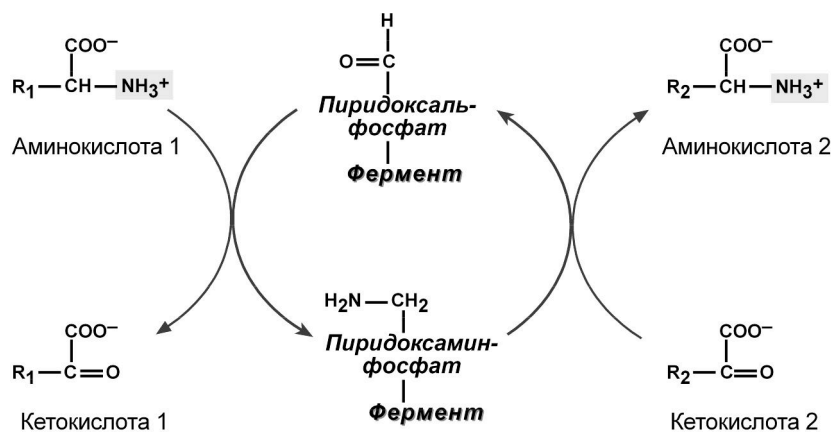
Общая схема реакций непрямого окислительного дезаминирования

Ниже подробно разбираются реакции трансаминирования и дезаминирования.

Механизм трансаминирования

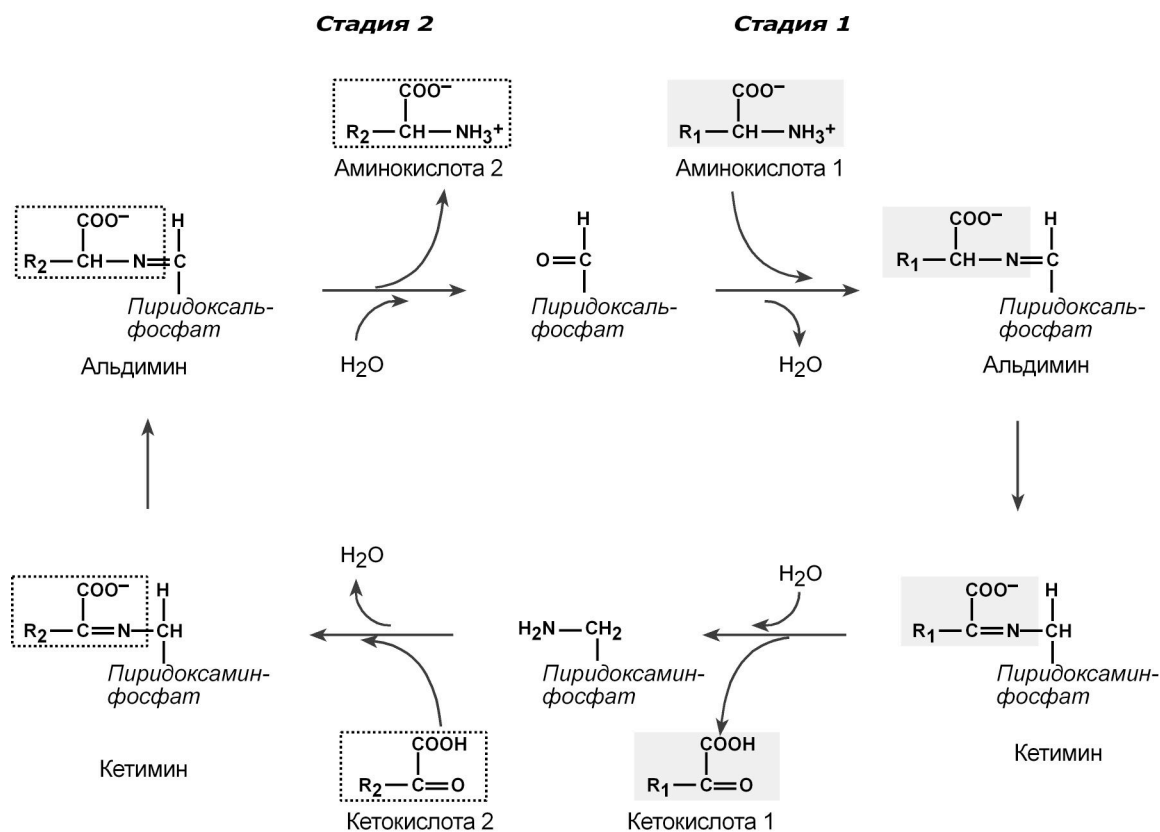
Механизм реакции трансаминирования достаточно сложен. Катализируют реакцию ферменты **аминотрансферазы**. Они являются сложными ферментами, в качестве кофермента они имеют **пиридоксальфосфат** (активная форма витамина В₆).

Весь перенос аминогруппы совершается в **две стадии**. К пиридоксальфосфату сначала присоединяется первая аминокислота, отдает аминогруппу, превращается в кетокислоту и отделяется. Аминогруппа при этом переходит на кофермент и образуется **пиридоксаминфосфат**. После этого на второй стадии присоединяется другая кетокислота, забирает аминогруппу, превращаясь в новую аминокислоту, пиридоксальфосфат регенерирует.



Упрощенная схема двух стадий трансаминирования

Роль и превращение пиридоксальфосфата сводится к образованию промежуточных соединений – **шиффовых оснований** (альдимин и кетимин). В первой реакции после отщепления воды образуется иминовая связь между остатком аминокислоты 1 и пиридоксальфосфатом. Полученное соединение называется **альдимин**. Перемещение двойной связи приводит к образованию **кетимина**, который гидролизруется водой по месту двойной связи. От фермента отщепляется готовый продукт – кетокислота 1.



После отщепления кетокислоты 1 к комплексу пиридоксамин-фермент присоединяется кетокислота 2, и процесс идет в обратном порядке: образуется кетимин, затем альдимин, после чего отделяется новая аминокислота 2.

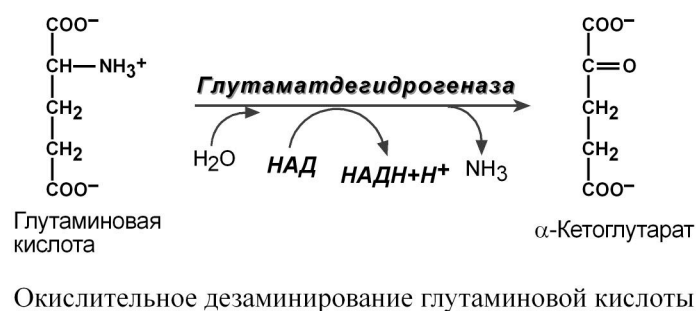
Чаще всего аминокислоты взаимодействуют со следующими кетокислотами: **пировиноградной** (с образованием аланина), **щавелевоуксусной** (с образованием аспартата), **α -кетоглутаровой** (с образованием глутамата). Однако аланин и аспартат в дальнейшем все равно передают свою аминогруппу на α -кетоглутаровую кислоту.

В тканях насчитывают около 10 аминотрансфераз, которые обладают групповой специфичностью и вовлекают в реакции все аминокислоты, **кроме** пролина, лизина, треонина, которые не подвергаются трансаминированию.

Таким образом, в тканях осуществляется поток избыточных аминогрупп на один общий акцептор – α -кетоглутаровую кислоту. В итоге образуется большое количество **глутаминовой кислоты**.

Дезаминирование

В организме коллектором всех аминокислотных аминогрупп (аминного азота) является глутаминовая кислота, и **только** она подвергается **окислительному дезаминированию** с образованием аммиака и α -кетоглутаровой кислоты. Фермент **глутаматдегидрогеназа** имеется в митохондриях всех клеток организма (кроме мышечных) и катализирует реакцию дезаминирования глутамата.



Так как НАДН используется в дыхательной цепи и α -кетоглутарат вовлекается в реакции ЦТК, то реакция активируется при дефиците энергии при помощи АДФ и ингибируется избытком АТФ и НАДН.

Если реакция идет в митохондриях печени, аммиак используется для **синтеза мочевины**, которая в дальнейшем удаляется с мочой. В эпителии канальцев почек реакция необходима для удаления аммиака в процессе **аммониегенеза**.

Энзимодиагностика с помощью аминотрансфераз

В медицине нашло практическое применение определение активности двух аминотрансфераз – **аланинаминотрансферазы (АЛТ)** и **аспартатаминотрансферазы (АСТ)**. Хотя активность обоих ферментов значительно возрастает при заболеваниях сердечной мышцы и печени, при поражении клеток миокарда наибольшая активность в сыворотке крови обнаруживается для АСТ, при гепатитах – для АЛТ.

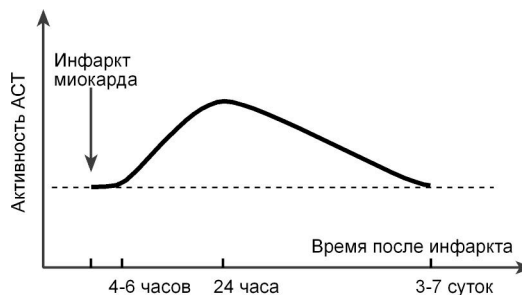
В клинической практике определение активности АЛТ и АСТ используется для дифференциальной диагностики болезней печени и миокарда, глубины поражения и контроля эффективности их лечения.

Оба фермента обратимо взаимодействуют с α -кетоглутаровой кислотой и переносят на нее аминогруппы от соответствующих аминокислот с образованием глутаминовой кислоты и кетокислот.



Примеры реакций трансаминирования

Повышение активности АСТ фермента в 2-20 раз отмечается в 95% случаев инфаркта миокарда, и даже при таких формах инфаркта миокарда, которые не диагностируются с помощью ЭКГ. Однако из-за низкой органной специфичности (высокая активность фермента отмечается также в скелетных мышцах, печени, эритроцитах) определение активности АСТ для диагностики инфаркта миокарда постепенно сходит на нет.



Изменение активности АСТ в сыворотке крови после инфаркта миокарда

РОЛЬ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ И ТРАНСДЕЗАМИНИРОВАНИЯ

Реакции трансаминирования:

- активируются в печени, мышцах и других органах при поступлении в клетку избыточного количества тех или иных аминокислот – с целью оптимизации их соотношения,
- обеспечивают синтез заменимых аминокислот в клетке при наличии их углеродного скелета (кетоналога),
- необходимы после прекращения использования аминокислот на синтез азотсодержащих соединений (белков, креатина, фосфолипидов, пуриновых и пиримидиновых оснований) – с целью дальнейшего катаболизма безазотистого остатка аминокислот и выработки энергии,
- необходимы при внутриклеточном голодании, например, при гипогликемиях различного генеза – для использования безазотистого остатка аминокислот в **печени** для кетогенеза и глюконеогенеза, в **других органах** для его прямого вовлечения в реакции ЦТК,
- при патологиях (сахарный диабет, гиперкортицизм) обуславливают наличие субстратов для глюконеогенеза и способствуют патологической гипергликемии.

Продукт трансаминирования – **глутаминовая кислота**: 1) является одной из транспортных форм аминного азота в гепатоциты, 2) способна реагировать со свободным аммиаком, обезвреживая его (см "Связывание аммиака").

Процесс **трансдезаминирования** идет в организме непрерывно:

- сопряженные реакции трансаминирования и дезаминирования создают поток **аминного** азота из периферических клеток в печень для синтеза мочевины и в почки для синтеза аммонийных солей.

НЕПРЯМОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В МЫШЦЕ

В мышечных клетках при интенсивной работе, когда идет распад мышечных белков, активируется альтернативный способ дезаминирования аминокислот.

Образовавшийся при трансаминировании глутамат при участии АСТ реагирует с оксалоацетатом и образуется аспарагиновая кислота. Аспартат далее передает свою аминогруппу на ИМФ (инозинмонофосфат) с образованием АМФ, который в свою очередь подвергается дезаминированию с образованием свободного аммиака.

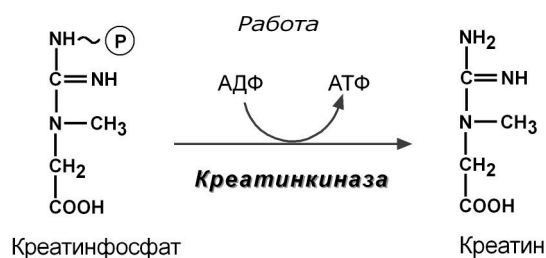
Процесс носит защитный характер, т.к. при работе выделяется молочная кислота и аммиак, связывая ионы H^+ , предотвращает закисление цитозоля миоцитов.



ОБМЕН И РОЛЬ КРЕАТИНА

Креатин – вещество скелетных мышц, миокарда, нервной ткани. В виде **креатинфосфата** креатин является "депо" макроэргических связей, используется для быстрого ресинтеза АТФ во время работы клетки.

Особенно показательна роль креатина в **мышечной** ткани. **Креатинфосфат** обеспечивает **ресинтез АТФ** в первые секунды работы (5-10 сек), когда ни анаэробный гликолиз, ни аэробное окисление глюкозы и жирных кислот еще не активировано, и кровоснабжение мышцы не увеличено. В **нервной** ткани креатинфосфат поддерживает некоторое время жизнеспособность клеток при отсутствии кислорода.



Использование креатинфосфата для ресинтеза АТФ

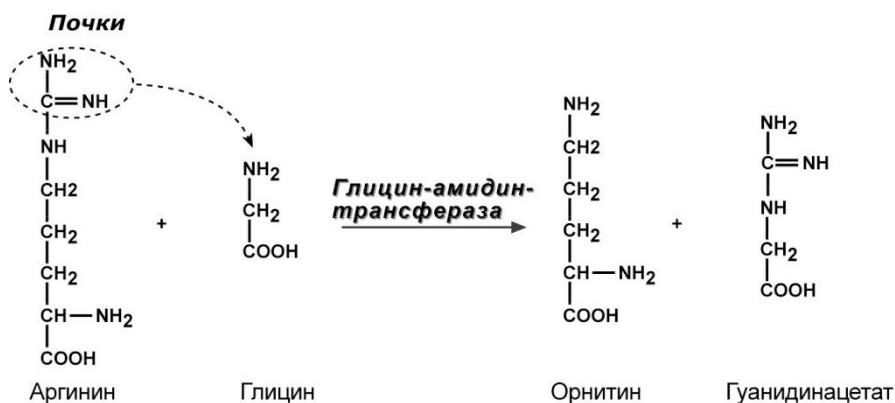


Образование креатинина из креатинфосфата

При мышечной работе ионы Ca^{2+} , высвободившиеся из саркоплазматического ретикула, являются **активаторами** креатинкиназы. Продукт реакции **креатин** осуществляет **обратную положительную** активацию фермента, что позволяет избежать снижения скорости реакции по ходу работы, которое должно было бы произойти по закону действующих масс из-за снижения концентрации креатинфосфата в работающих мышцах.

Около 3% креатинфосфата постоянно в реакции **неферментативного** дефосфорилирования превращается в **креатинин**. Количество креатинина, выделяемое **здоровым** человеком в сутки, всегда почти одинаково и зависит только от объема мышечной массы.

Синтез креатина идет последовательно в почках и печени в двух трансферазных реакциях. Первая реакция заключается в переносе амидиновой группы от аргинина на глицин с образованием гуанидинацетата.

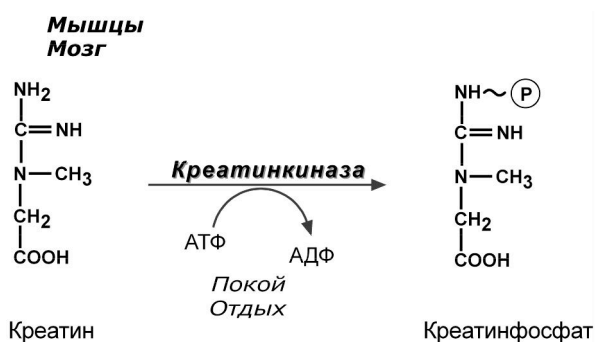


Первая реакция синтеза креатина

Полученный в почках гуанидинацетат током крови доставляется в печень и метилируется с участием активной формы метионина – S-аденозилметионина. По окончании синтеза креатин доставляется в мышцы или мозг. Здесь **при наличии энергии АТФ** (во время покоя или отдыха) он фосфорилируется с образованием креатинфосфата.



Вторая реакция синтеза креатина



Реакция образования креатинфосфата

Если синтез креатина опережает возможности его фиксации в мышечной ткани, то развивается **креатинурия** – появление креатина в моче. **Физиологическая** креатинурия наблюдается в первые годы жизни ребенка. Иногда к физиологической относят и креатинурию стариков, которая возникает как следствие атрофии мышц и неполного использования образующегося в печени креатина. При заболеваниях мышечной системы (при миопатии или прогрессирующей мышечной дистрофии) в моче наблюдаются наибольшие концентрации креатина – **патологическая** креатинурия.

ОБРАЗОВАНИЕ И УБОРКА АММИАКА

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ АММИАКА В ОРГАНИЗМЕ

Аммиак непрерывно образуется во всех органах и тканях организма. Наиболее активными его продуцентами в кровь являются органы с высоким обменом аминокислот и биогенных аминов – **нервная ткань, печень, кишечник, мышцы**.

Основными **источниками** аммиака являются следующие реакции:

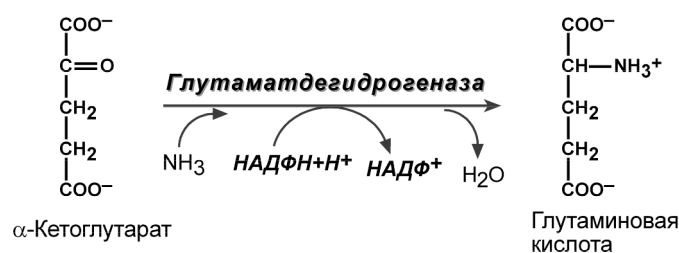
- внутримолекулярное дезаминирование гистидина, катаболизм некоторых аминокислот (серина, треонина, глицина) – в печени,
- окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках,
- дезаминирование амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот – в печени и почках,
- катаболизм биогенных аминов – во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани,
- жизнедеятельность бактерий толстого кишечника,
- распад пуриновых и пиримидиновых оснований – во всех тканях.

В мышечной ткани при интенсивной нагрузке происходит частичное дезаминирование АМФ с образованием ИМФ. Аммиак, образующийся при этом, связывает ионы H^+ , что защелачивает внутриклеточную среду и препятствует ее закислению молочной кислотой.

СВЯЗЫВАНИЕ АММИАКА

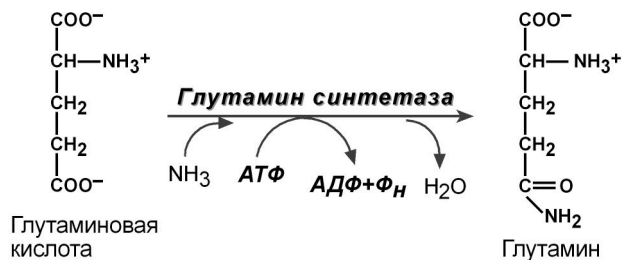
В тканях существуют несколько реакций обезвреживания аммиака – синтез глутаминовой кислоты и глутамина, синтез аспарагина, синтез карбамоилфосфата:

- синтез **глутаминовой кислоты** (восстановительное аминирование) – реакция по сути обратна реакции окислительного дезаминирования, однако в качестве кофермента используется НАДФН. Происходит практически во всех тканях, кроме мышечной, но имеет небольшое значение, т.к. для глутаматдегидрогеназы предпочтительным субстратом является глутаминовая кислота и равновесие реакции сдвинуто в сторону α -кетоглутарата,



Реакция восстановительного аминирования

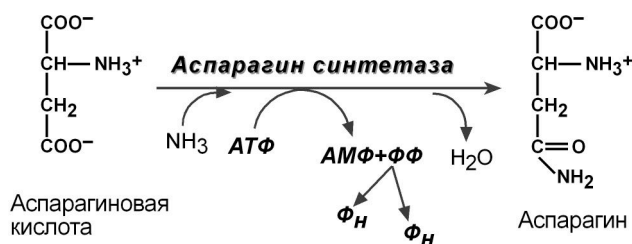
- синтез **глутамина** – **главный способ** уборки аммиака. Наиболее активно происходит в нервной и мышечной тканях, в почках, сетчатке глаза, печени. Реакция протекает в митохондриях.



Реакция синтеза глутамина

Образование большого количества глутамина при обезвреживании аммиака обеспечивает высокие концентрации этого вещества в крови (0,5-0,7 ммоль/л). Так как глутамин проникает через клеточные мембраны путем облегченной диффузии, то он легко попадает **не только в гепатоциты**, но и в **другие клетки**, где есть потребность в аминогруппах. Азот, переносимый глутамином, используется клетками для синтеза пуринового и пиримидинового колец, гуанозинмонофосфата (ГМФ), аспарагина, глюкозамино-6-фосфата (предшественник всех остальных аминокислот).

- синтез **аспарагина** – является второстепенным способом уборки аммиака, энергетически невыгоден, т.к. при этом тратятся 2 макроэргические связи,



Реакция синтеза аспарагина

- синтез **карбамоилфосфата** в митохондриях печени – реакция является первой в процессе синтеза мочевины (см ниже).

ТРАНСПОРТ АММИАКА

Транспортными формами аммиака из тканей в печень являются **глутамин**, **аланин**, в меньшей степени **аспарагин** и **глутамат**, некоторое количество аммиака находится в крови в **свободном** виде. Глутамин и аланин являются наиболее представленными, их доля среди всех аминокислот крови составляет до 50%. Большая часть глутамина поступает от **мышц** и **нервной ткани**, аланин переносит аминный азот от **мышц** и стенки **кишечника**.

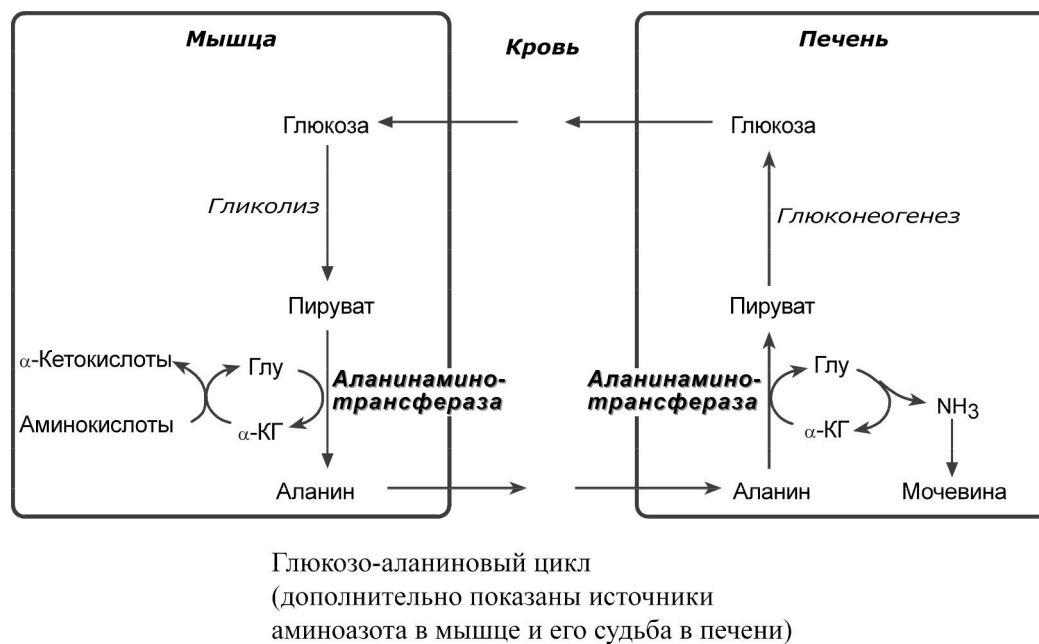
Целевыми органами для транспорта аммиака являются печень, почки и кишечник.

- в **печени**: а) аспарагин и глутамин дезаминируются соответственно аспарагиназой и глутаминазой, образующийся аммиак используется для синтеза мочевины (см ниже), б) аланин вступает в реакции трансаминирования с α -кетоглутаратом, образуемая глутаминовая кислота подвергается окислительному дезаминированию,
- в **кишечнике** часть глутамина дезаминируется глутаминазой. После этого образованный аммиак выделяется в просвет кишечника (не более 5%) или в кровь воротной вены, а глутамат вступает в трансаминирование с пируватом, в результате чего аминноазот переходит на аланин и с ним поступает в печень,

- в **почках** идет образование и выведение аммонийных солей после дезаминирования глутамата, глутамина и аспарагина (см ниже).

ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ

В **мышцах** основным акцептором лишнего аминного азота является пируват. При катаболизме белков в мышцах происходят реакции трансаминирования аминокислот с α -кетоглутаратом, образуется глутамат, который далее передает аминозот на пируват и образуется аланин. Из мышц с кровью аланин переносится в **печень**, где в обратной реакции передает свою аминогруппу на глутамат. Образующийся пируват используется как субстрат в реакциях синтеза глюкозы, а глутаминовая кислота дезаминируется и аммиак используется в синтезе мочевины.



УДАЛЕНИЕ АММИАКА ИЗ ОРГАНИЗМА

Практически весь аммиак удаляется из организма через почки в виде **мочевины**, которая синтезируется в печени, и в виде образующихся в эпителии канальцев почек **аммонийных солей**.

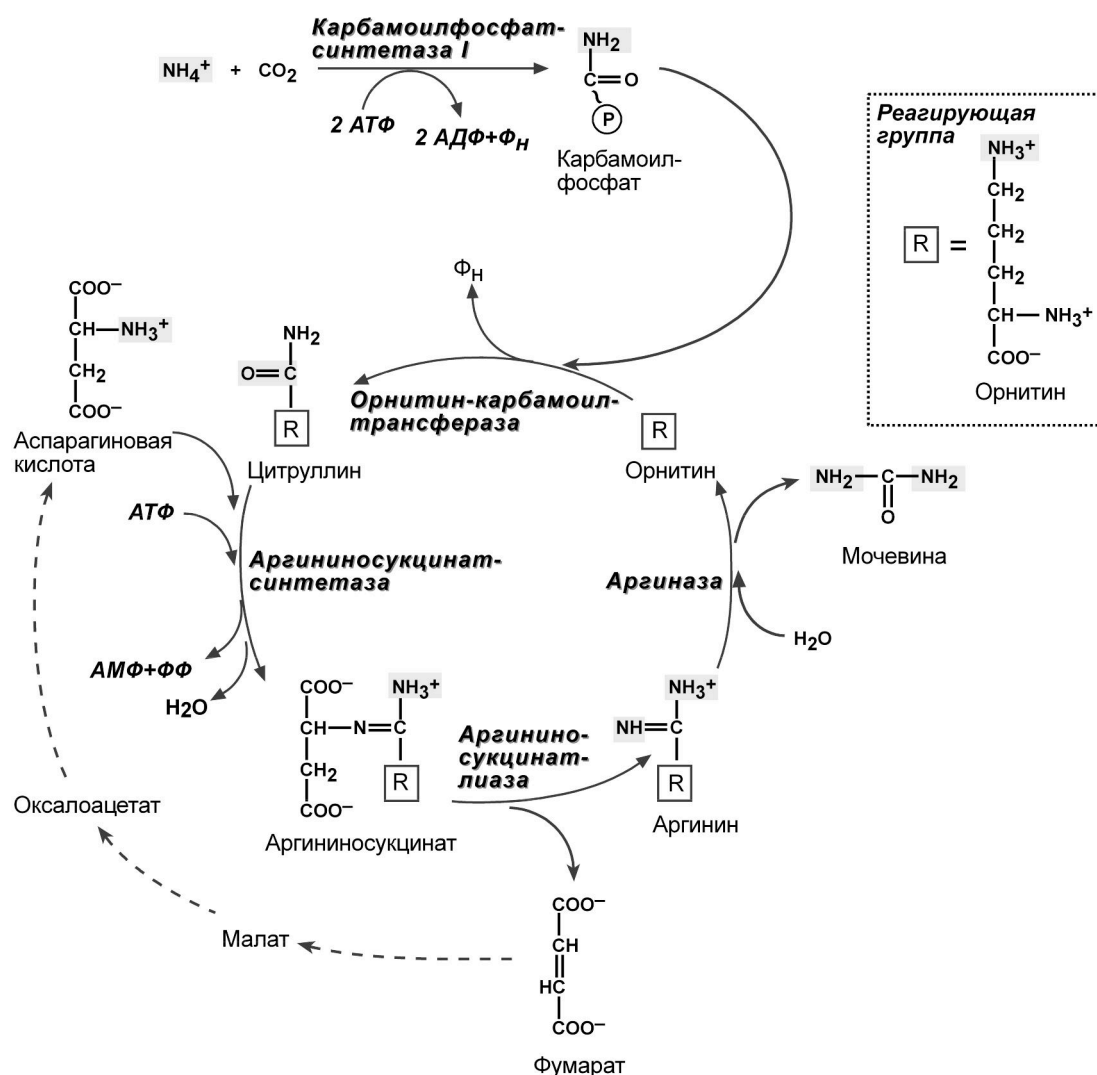
В клетки аммиак попадает в составе глутамина и аспарагина, глутаминовой кислоты, аланина и в свободном виде. Кроме этого, при метаболизме он образуется в большом количестве и в самих гепатоцитах.

СИНТЕЗ МОЧЕВИНЫ

В печени весь удаляемый аммиак используется для синтеза мочевины. **Увеличение** синтеза мочевины наблюдается при распаде тканевых белков и азотистых соединений (голодание, воспалительные процессы, сахарный диабет) или при избыточном белковом питании. У младенцев синтез мочевины может быть **снижен** по двум причинам: незрелость печени и активный синтез белков и нуклеиновых кислот при росте организма.

Реакции синтеза мочевины являются циклическим процессом и получили название **орнитинный цикл**. Синтез мочевины начинается в **митохондриях** (первая и вторая реакции), оставшиеся три реакции идут в **цитозоле**. Для переноса цитруллина и орнитина через митохондриальную мембрану существуют специальные переносчики.

В образовании одной молекулы мочевины участвует 1 молекула NH_4^+ , 1 молекула CO_2 , аминогруппа 1 молекулы аспарагиновой кислоты, затрачивается 4 макроэргические связи трех молекул АТФ.



Реакции орнитинового цикла синтеза мочевины

В противоположность аммиаку мочеви́на является нетоксичным и нейтральным соединением. Она используется лейкоцитами как бактерицидный агент; в почках является стимулятором осмотического диуреза; после выделения в кишечник ее азот может включаться кишечными бактериями или даже энтероцитами в состав аминокислот.

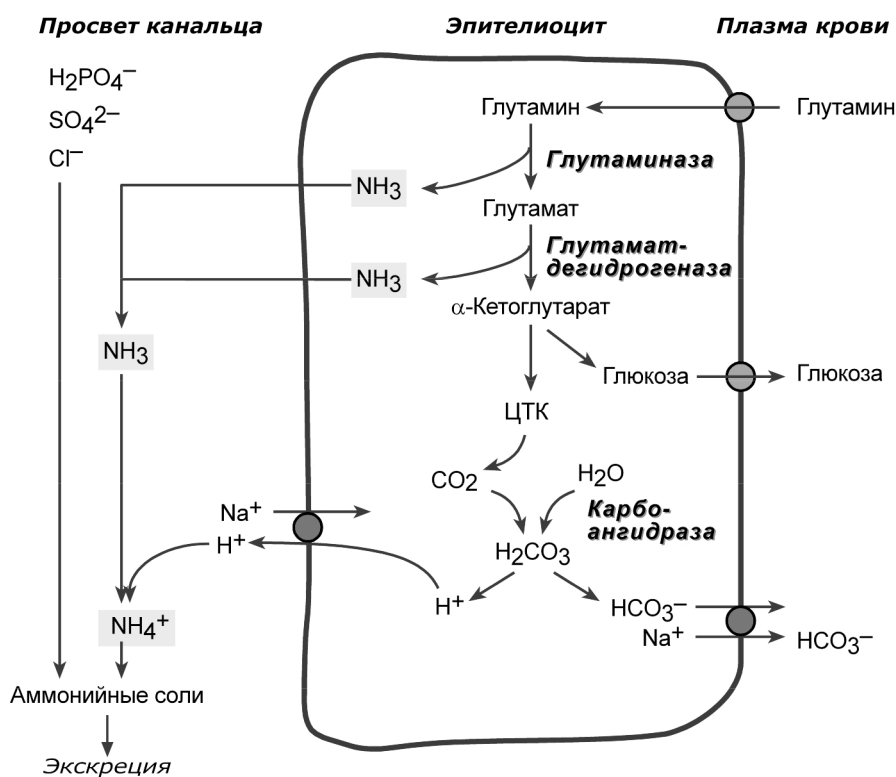
При хронической почечной недостаточности, когда продукты азотистого обмена не выводятся из организма, токсичное действие на организм оказывает совсем не мочеви́на, а совокупность более чем 200 других веществ.

СИНТЕЗ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ

Непосредственный синтез аммонийных солей или **аммониегенез** происходит в просвете канальцев почек из секретируемых сюда аммиака и ионов водорода и фильтрующихся органических и неорганических анионов первичной мочи. Около 10% всего аммиака выводится почками в виде аммонийных солей.

Часть глутамина крови, не задержавшаяся в печени, достигает почек. В клетках почечных канальцев, в основном в дистальных канальцах, имеется фермент **глутаминаза**, гидро-

лизующая амидную группу с образованием глутамата. Глутамат, в свою очередь, дезаминируется **глутаматдегидрогеназой**. Выделяемый аммиак диффундирует в просвет канальца, где соединяется с ионом H^+ , образуя ионы аммония NH_4^+ . Они связываются с неорганическими (фосфаты, хлориды, сульфаты) или с органическими анионами (уксусной, щавелевой, молочной кислот).



Процесс синтеза аммонийных солей

Данный процесс главное значение имеет не в процессе выведения аммиака, а при регуляции кислотно-основного состояния крови. При сдвигах КОС происходит **адаптивное изменение** активности глутаминазы. При ацидозе (закислении крови) необходимость выведения ионов H^+ вызывает **увеличение** синтеза фермента и возрастание экскреции солей аммония. При алкалозе (защелачивании крови) активность глутаминазы снижается и ионы H^+ сберегаются в организме.

ГИПЕРАММОНИЕМИИ

Аммиак является токсичным соединением, находящимся в крови в относительно небольших концентрациях (11,0-32,0 мкмоль/л). Симптомы аммиачного отравления проявляются при превышении этих пределов всего в 2-3 раза. Предельно допустимый уровень аммиака в крови 60 мкмоль/л. При повышении концентрации аммиака (**гипераммониемия**) до предельных величин может наступить кома и смерть. При хронической гипераммониемии развивается умственная отсталость.

Выделяют **наследственные** и **приобретенные** (вторичные) формы гипераммониемий.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Наследственные формы гипераммониемии вызваны генетическим дефектом любого из пяти ферментов синтеза мочевины. Соответственно ферменту заболевание делится на пять типов. Первичными признаками гипераммониемий являются сонливость, отказ от пищи,

рвота, беспокойство, судороги, нарушение координации движений, тахипноэ, дыхательный алкалоз. Могут развиваться печеночная недостаточность, легочные и внутричерепные кровоизлияния.

Наиболее частой является **гипераммониемия типа II**, связанная с недостатком орнитин-карбамоилтрансферазы. Заболевание рецессивно, сцеплено с X-хромосомой. У матери также наблюдается гипераммониемия и отвращение к белковым продуктам. При **полном** дефекте фермента наследственные гипераммониемии имеют раннее начало (в период до 48 часов после рождения).

Лабораторным критерием заболевания является накопление **глутамина** (в 20 и более раз) и **аммиака** в крови, ликворе и моче.

Принцип лечения гипераммониемий сводится к ограничению белка в **диете**, уже это позволяет предотвратить многие нарушения мозговой деятельности. Параллельно применяют **глутамат** (связывающий аммиак) и **фенилацетат**, образующий с глутамином водорастворимый комплекс, который выводится с мочой.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ

Приобретенная гипераммониемия развивается вследствие заболеваний печени и вирусных инфекций, которые могут приводить к снижению синтеза ферментов орнитинового цикла и, в результате, к гипераммониемии. В тяжелых случаях она проявляется как тошнота, рвота, судороги, нечленораздельная речь, затуманивание зрения, тремор, нарушение координации движений.

На фоне избыточного содержания белка в пище, заболеваний ЖКТ или при кишечном кровотечении (появление белка в нижних отделах кишечника) микрофлора кишечника активно продуцирует аммиак, который способен переходить в кровь воротной системы. Если у больного имеется сопутствующий цирроз печени (при котором развиваются коллатерали между воротной веной и большим кругом кровообращения), то развивается гипераммониемия.

ГИПОТЕЗЫ ТОКСИЧНОСТИ АММИАКА

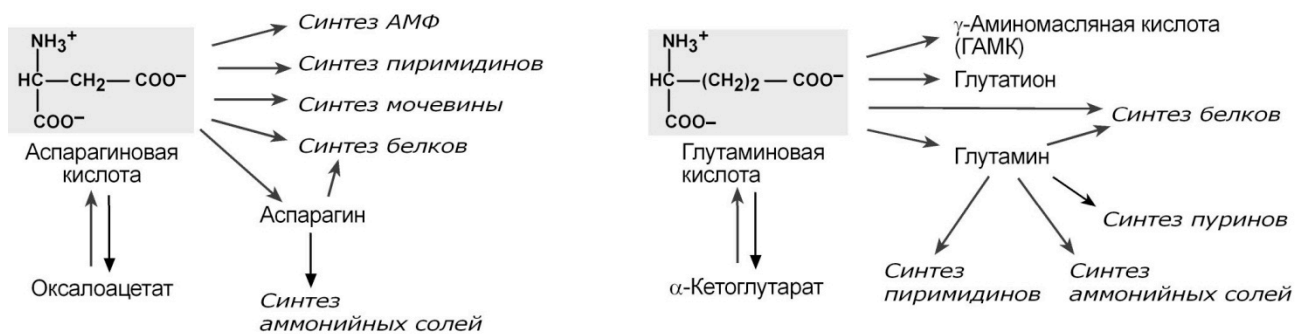
Токсичность аммиака обусловлена следующими причинами:

1. При синтезе глутамата происходит отток α -кетоглутарата из ЦТК, при этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток (гипоэнергетическое состояние).
2. Ионы аммония NH_4^+ вызывают защелачивание плазмы крови. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Бора), гемоглобин хуже отдает кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток.
3. Накопление свободного иона NH_4^+ в цитозоле конкурентно влияет на работу внутриклеточных ферментов, и он конкурирует с ионными каналами для Na^+ и K^+ .
4. Глутамин, являясь осмотически активным веществом, приводит к задержке воды в клетках и их набуханию, что вызывает отек тканей. В случае нервной ткани это может вызвать отек мозга, кому и смерть.
5. Использование α -кетоглутарата и глутамата для нейтрализации аммиака вызывает снижение синтеза ГАМК, тормозного медиатора нервной системы.

ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛУТАМИНОВОЙ И АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТ

В организме аспартат и глутамат используются всеми клетками для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. Амидные производные этих аминокислот являются транспортными формами аммиака из тканей в почки и печень. Кроме этого, глутаминовая кислота входит в состав глутатиона – вещества, выполняющего две различные функции – перенос аминокислот через мембрану и ключевое звено в антиоксидантной системе клетки. Также глутамат и его производное γ -аминомасляная кислота являются медиаторами в ЦНС.

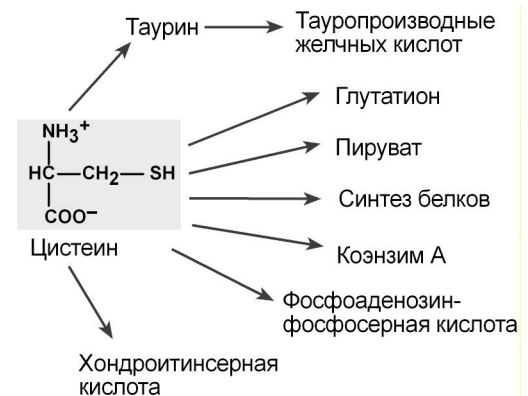


Пути использования аспарагиновой и глутаминовой кислоты

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИСТЕИНА

Цистеин является чрезвычайно важной аминокислотой в связи с тем, что это единственный источник органической серы для клеток организма. В результате реакций метаболизма эта сера переходит в состав других серусодержащих веществ – фосфоаденозинфосфосерная кислота (ФАФС), коэнзим А, глутатион, сульфированные производные углеводов (хондроитинсульфат, кератансульфат, дерматансульфат) или выводится почками в виде сульфатов.

Одним из производных цистеина является таурин, обладающий следующими функциями: является обязательным компонентом желчных кислот и играет роль внутриклеточного антиоксиданта. Есть данные о функции таурина как тормозного нейромедиатора.



Пути использования цистеина

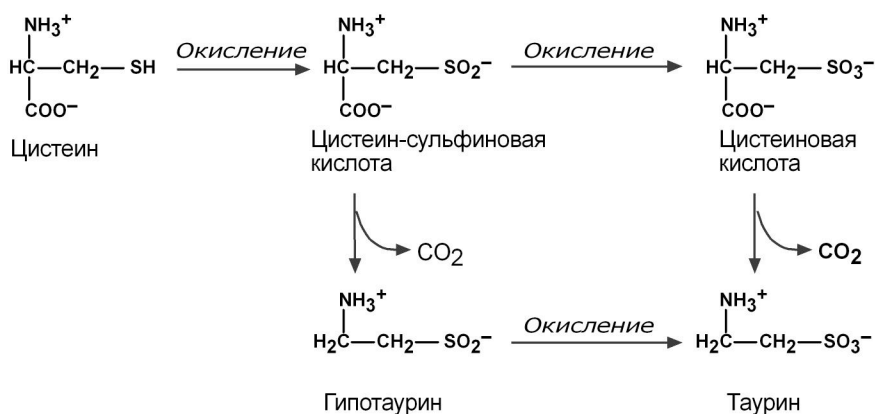


Схема реакций синтеза таурина

ЦИСТИНОЗ

Этиология. Аутосомно-рецессивная болезнь лизосомального накопления, обусловленная нарушением белка цистинозина, обеспечивающего транспорт цистина из лизосом. Возможно, имеется энзиматический блок на пути превращения цистина, результатом которого является накопление в организме его кристаллов. Частота – 1:100000 (в Англии и Франции – до 1:25000).

Патогенез. Происходит отложение цистиновых кристаллов в ретикулярных клетках костного мозга, в клетках печени, почек, селезёнки, слизистой оболочки прямой кишки, в лимфатических узлах и лейкоцитах, в клетках роговицы и конъюнктивы, в островковых клетках поджелудочной железы, аорте, атрофических яичниках и мозге.

Диагноз. Первыми симптомами являются полиурия, полидипсия, лихорадка неизвестного происхождения. При исследовании мочи выявляется щелочной pH, глюкозурия и протеинурия, что свидетельствует о синдроме нарушения функции почечных канальцев – **синдроме Фанкони**.

На втором году жизни ухудшается функция почек и развивается аминокислотурия, с повышенным выведением цистина с мочой, обнаруживаются кристаллы цистина в моче (**цистинурия**).

Клиническая картина. Различают 3 клинические формы (проявляющиеся в раннем детстве, в юношеском возрасте и у взрослых).

Цистиноз ранний нефропатический

Заболевание развивается на 1-м году жизни. Отмечаются отставание массы тела, психического развития, часто развиваются анорексия, гипотрофия и потеря аппетита, отставание в росте, миопатия, общая мышечная слабость, расстройства памяти, атрофия мозга, часто возникает метаболический ацидоз, рвота, запоры, полиурия и полидипсия. Могут наблюдаться подъемы температуры тела, не связанные с инфекцией.

Изменяется функция **почек**, появляются признаки, указывающие на канальцевые повреждения. К концу первого года жизни нарушение почек вызывает развитие **рахита** и **остеопороза**. Увеличены в размерах **печень** и **селезенка**.

В **роговице** можно обнаружить кристаллические отложения и **ретинопатию** по типу «соли с перцем». Прогрессивно нарастает **фотофобия**.

Кроме указанных отмечаются гипотиреоз, гипофункция яичников, эндокринная и экзокринная недостаточность поджелудочной железы.

Цистиноз нефропатический поздний

Отличается от раннего варианта нормальным ростом и началом в подростковом возрасте. Прогрессирует более медленно, однако прогноз также неблагоприятный.

Цистиноз доброкачественный взрослых

Начинается во взрослом возрасте. Характерно отсутствие аминоацидурии и нарушений функций почечных канальцев. Болезнь проявляется фотофобией, головными болями и слезотечением.

Основы лечения

Если больного не лечить, то наблюдается ранняя терминальная почечная недостаточность, тиреоидная недостаточность и мультиорганная дисфункция.

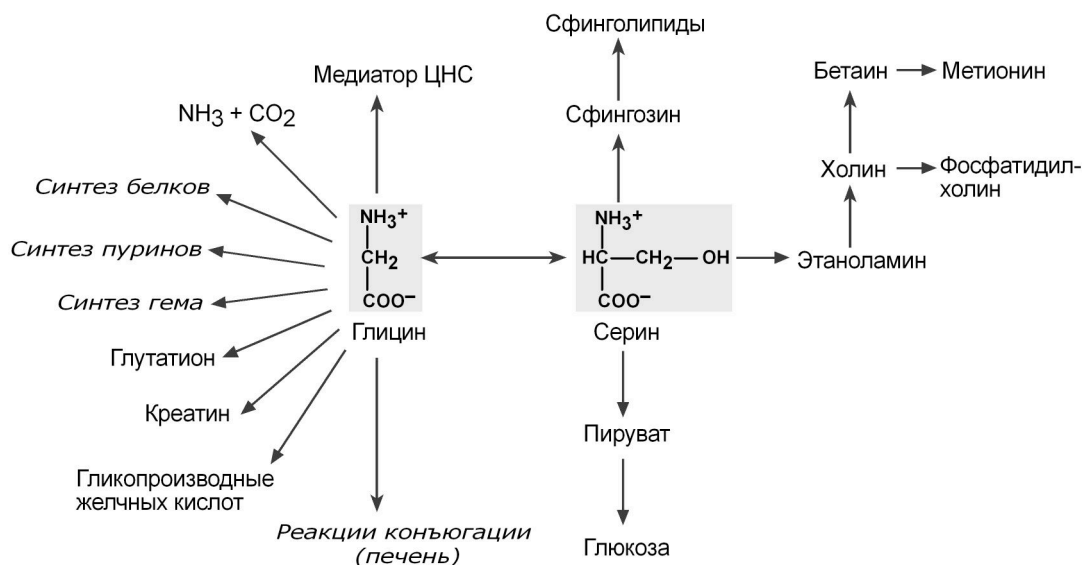
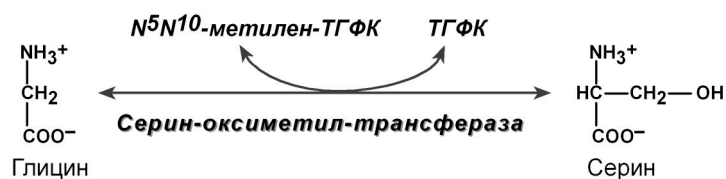
Введение **цистеамин**а – каждая его молекула может связывать сульфгидрильные группы и комбинироваться с половиной молекулы цистина (цистеином). Это облегчает выход цистина из лизосом и значительно улучшает течение заболевания. Постоянное применение цистеамин

Трансплантация почки – имеет относительную эффективность, т.к. не устраняет причину, продолжается дегенерация внутренних органов вследствие накопления цистина.

Также применяют высокие дозы **витамина D** (100 000 МЕ в сутки), анаболические гормоны. **Диетотерапия** с ограничением белков, содержащих значимое количество серосодержащих аминокислот: метионина, цистеина и цистина.

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛИЦИНА И СЕРИНА

Роль реакции превращения серина в глицин состоит в образовании активной формы тетрагидрофолиевой кислоты – N^5, N^{10} -метил



Пути превращения глицина и серина

Несмотря на простоту строения, глицин и серин являются весьма востребованными аминокислотами в клетках. Благодаря взаимопревращению перечень возможных путей метаболизма этих аминокислот еще больше расширяется.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ГЛИЦИНА, СЕРИНА, ЦИСТЕИНА И МЕТИОНИНА

Образованный в реакции распада серина до глицина N^5, N^{10} -метилен-ТГФК при участии фермента **метилен-ТГФК-редуктазы** превращается в N^5 -метил-ТГФК. Она участвует в **метионин-синтазной** реакции реметилирования гомоцистеина в метионин.

Метионин впоследствии присоединяет аденозильный остаток и превращается в активную форму метионина – **S-аденозилметионин**, участвующий во многих реакциях метилирования, в частности, при синтезе креатина, фосфатидилхолина, адреналина. В результате перемещения метильной группы и отщепления аденозина остается **гомоцистеин**, имеющий два пути метаболизма. Первый путь – реметилирование до метионина и вновь участие в реакциях метилирования. Второй путь – взаимодействие с серином при участии **цистатионин-синтазы**, превращение в цистатионин с последующим распадом в цистеин и α -кетобутират.

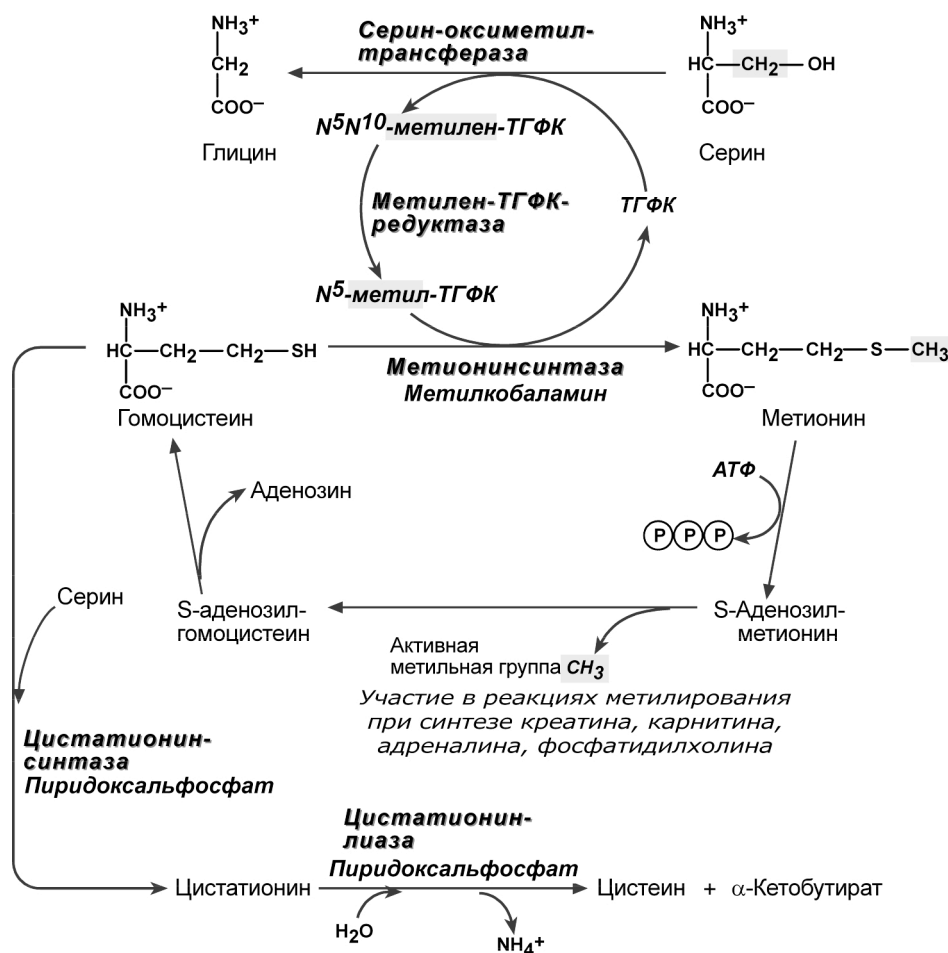


Схема взаимосвязи превращений глицина, серина, метионина и цистеина

Реакции метилирования необходимы для синтеза, кроме указанных, холина, нуклеотидов в ДНК и РНК, гистонов, используются для метилирования чужеродных соединений, в том числе лекарственных веществ.

ГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ

В настоящее время самым актуальным нарушением является **гомоцистеинемия** – накопление гомоцистеина в крови.

Причины. Все причины данного нарушения делят, как минимум, на две группы:

1. **Дефицит** витаминов **В₁₂**, **В₆**, **В₉**, которые участвуют в метаболизме гомоцистеина.
2. **Наследственный дефект** ферментов – метионинсинтазы, цистатионин-синтазы, метилен-ТГФК-редуктазы:

- гомозиготный (аутосомно-рецессивно) дефект **цистатионин-синтазы** (врожденная гомоцистинурия, пиридоксинзависимая форма), частота 1:100000, наблюдается повышение уровня общего гомоцистеина натошак до 40 раз.

Клинические проявления включают дислокацию хрусталика и другие глазные осложнения, проблемы с интеллектом примерно в 50% случаев, деформации скелета, ранний атеросклероз и сосудистые (атеротромботические) осложнения. Примерно у половины нелеченых гомозигот сосудистые осложнения наблюдаются до 30-летнего возраста. Гетерозиготная форма (примерно 1 на 150 человек в популяции) часто связана с нормальным базальным уровнем гомоцистеина, и пока не ясно, связана ли гетерозиготность с дополнительным риском сосудистых осложнений.

- чаще причиной гипергомоцистеинемии является гомозиготный дефицит **метилен-тетрагидрофолат-редуктазы** (пиридоксинрезистентная форма), при которой фермент имеет половиную активность от нормы.

В белой популяции 10-13% людей являются гомозиготами по этой мутации, и при субоптимальном потреблении фолата у них примерно на 50% повышается уровень общего гомоцистеина.

- нарушенная активность **метионинсинтазы**. Описано всего несколько случаев такого дефекта. Предполагается, что дефектным является фермент **кобаламин-редуктаза**, работа которого предшествует образованию дезоксиаденозилкобаламина и метилкобаламина, т.к. одновременно наблюдается повышение концентрации метилмалоновой кислоты (симптом дефицита витамина В₁₂).

Патогенез. Гомоцистеин, растворенный в плазме, провоцирует свободнорадикальное окисление липидов в липопротеинах крови и тем самым их задержку в крови, ускоряет агрегацию тромбоцитов, вызывает повреждение эндотелия сосудов.

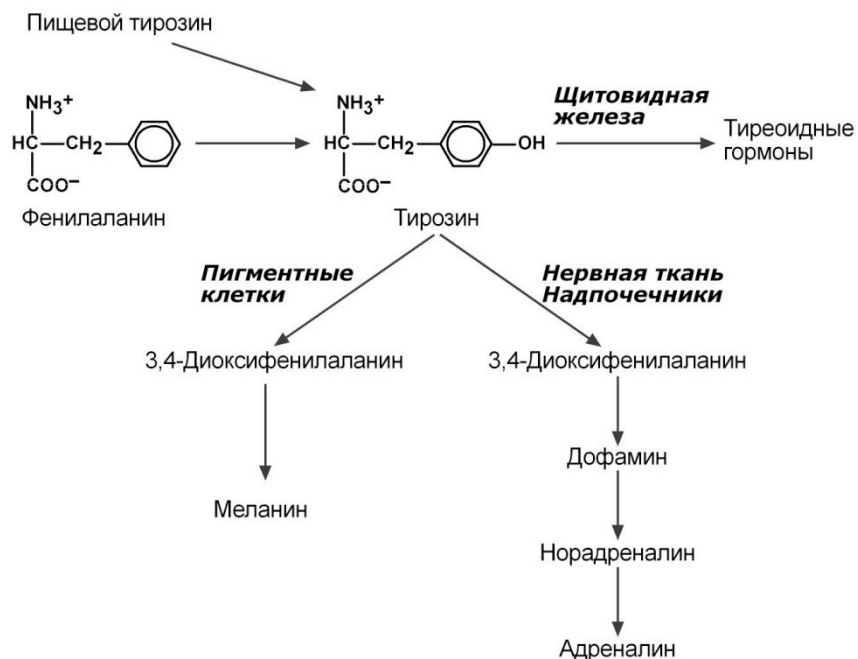
Сопутствующие заболевания. Гомоцистеинемия считается фактором риска и обнаруживается в 30% случаев **атеросклероза**, **тромбозов**, **ишемической болезни сердца**. Она является при болезни Альцгеймера, нарушениях беременности – невынашивание, мертворождения.

Основы лечения. При дефекте цистатионин-синтазы применяется лечение **витамином В₆** в дозе 250-500 мг/день. При дефекте метилен-тетрагидрофолат-редуктазы уровень гомоцистеина может быть снижен благодаря употреблению **фолиевой кислоты** по 5 мг/день. **Витамин В₁₂** оказывает положительное влияние.

Одновременно назначается **диета** со сниженным содержанием метионина, что достигается специальным подбором продуктов, бедных этой аминокислотой.

ОБМЕН ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА

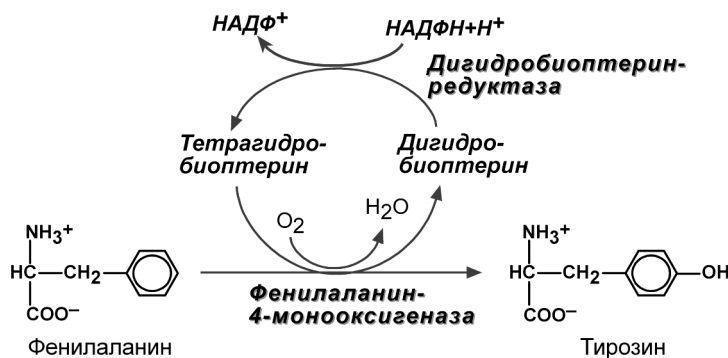
В организме фенилаланин используется только в синтезе белков. Весь неиспользованный запас аминокислоты превращается в тирозин. Тирозин, кроме синтеза белков, необходим для синтеза тиреоидных гормонов, катехоламинов и пигментов.



Участие тирозина в синтетических процессах

КАТАБОЛИЗМ ФЕНИЛАЛАНИНА И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Фенилаланин относится к незаменимым аминокислотам, поскольку ткани животных не обладают способностью синтезировать его бензольное кольцо. В то же время тирозин полностью заменим при достаточном поступлении фенилаланина с пищей. Объясняется это тем, что основной путь превращения фенилаланина начинается с реакции гидроксилирования с образованием тирозина.



Реакция превращения фенилаланина в тирозин

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ I (КЛАССИЧЕСКАЯ)

По Mc Kusick выделяется несколько типов фенилкетонурии: классическая (1 типа), вариантная (2 типа), 3 типа и материнская.

Фенилкетонурия 1 типа является наиболее распространенной аминокислотопатией. Частота ФКУ среди новорожденных по данным массового скрининга в различных странах составляет в среднем 1:10000, однако значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:4560 в Ирландии, до 1:100000 в Японии.

Этиология. Заболевание наследуется **аутосомно-рецессивно** и вызвано мутацией, которая вызывает снижение активности фермента **фенилаланин-4-монооксигеназы**, обеспе-

чивающей превращение фенилаланина в тирозин. Фермент имеется только в печени, почках, поджелудочной железе.

Патогенез. В патогенезе ФКУ имеют значение многие обстоятельства, в частности:

- значительное **накопление** в тканях и жидкостях больного организма фенилаланина и его производных (фенилпировиноградная, фенилмолочная (миндальная), фенилуксусная, гиппуровая кислоты, фенилэтиламин, фенилацетилглутамин) и вызванный ими ацидоз,
- **прямое токсическое действие** указанных веществ на центральную нервную систему, которое заключается в торможении фенилаланином активности ряда ферментов, в том числе пируваткиназы (окисление глюкозы), тирозиназы (синтез меланина), тирозингидроксилазы (синтез катехоламинов) и нарушение синтеза моноаминовых нейромедиаторов – тирамина, октопамина,
- **нарушение синтеза серотонина**, т.к. фенилаланин-4-монооксигеназа одновременно осуществляет гидроксилирование триптофана до 5-гидрокситриптофана, предшественника серотонина
- нарушение синтеза простых и сложных белков в тканях, что вызывает тяжелые повреждения мозга и нарушение функции печени у большинства больных.

Клиническая картина. Ребенок с фенилкетонурией выглядит при рождении здоровым. Манифестация ФКУ происходит на первом году жизни, обычно в возрасте 2-6 мес.

Первым симптомом заболевания может стать **рвота**. Другими ранними проявлениями болезни служат вялость ребенка, чрезмерная сонливость, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, плаксивость, также отмечаются срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), судороги.

Характерным признаком является повышенная потливость, от мочи и пота исходит необычный запах фенилуксусной кислоты, который характеризуют как **заплесневелый, мышиный или волчий**.

Дети отстают в физическом и нервно-психическом развитии.

Основы лечения. Вовремя начатое лечение (диетотерапия) обеспечивает хороший клинический эффект, нормальную продолжительность жизни.

Единственным методом лечения является **диетотерапия** – исключение из питания больного высокобелковых продуктов питания с высоким количеством фенилаланина (мясо, рыба, яйцо, молоко, крупы). Вместо натурального белка используют специальные гидролизаты белка, частично или полностью лишенные фенилаланина.

Строгое ограничение белков животного происхождения требуется (по разным данным) на протяжении первых 2-3 лет жизни или как минимум до 6 лет, 5-10 лет, или до периода полового созревания. Во время беременности больные женщины должны возвращаться к диете, чтобы не допустить развития у ребенка умственной отсталости.

Больные нуждаются в **дополнительном введении витаминов**, особенно группы В, минеральных веществ и микроэлементов.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ II

Этиология. Аутосомно-рецессивный дефект **дигидробиоптеринредуктазы**.

Патогенез. В результате недостаточности фермента нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора гидроксилаз **фенилаланина** и **триптофана**. Вследствие этого нарушается превращение фенилаланина в тирозин, триптофана в 5-гидрокситриптофан.

Патогенез. Отмечается снижение уровня фолатов в сыворотке крови, эритроцитах и цереброспинальной жидкости. Это объясняется тесной взаимосвязью обмена фолатов и биоптерина, в частности участием дигидробиоптеринредуктазы в метаболизме тетрагидрофолиевой кислоты.

Клиническая картина. В клинической картине преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги, признаки повышенной возбудимости, сухожильная гиперрефлексия, мышечная дистония и гипотония, хореоформные движения (непроизвольные трясущиеся движения головы, лица или конечностей), спастический тетрапарез.

Течение болезни прогрессирующее и нередко приводит к смерти в 2-3-летнем возрасте. Появление клинической симптоматики, как правило, развивается в начале второго полугодия жизни, несмотря на диетотерапию.

Основы лечения. В отличие от классической формы этот вариант **не поддается лечению** ранним ограничением содержания фенилаланина в пище. Лечение тетрагидробиоптеринном неэффективно, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Заместительная терапия L-ДОФА и 5-гидроокситриптофаном частично обходит блок в синтезе дофамина и серотонина.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ III

Этиология. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с недостаточностью **6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы**, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптерин-трифосфата.

Патогенез. Ключевую роль в патогенезе играет нарушение синтеза тетрагидробиоптерина. Развивающиеся при этом расстройства сходны с нарушениями, наблюдаемыми при ФКУ II.

Клиническая картина. Неврологические нарушения, в частности мышечная гипотония и задержка двигательного развития, появляются **раньше**, чем при классической ФКУ. Даже при адекватном снижении уровня фенилаланина в крови с помощью диеты, нарастание клинической симптоматики не прекращается. В отличие от больных ФКУ-II у этих больных судорог не отмечается (причина не ясна).

Основы лечения. Лечение тетрагидробиоптеринном неэффективно, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Заместительная терапия L-ДОФА и 5-гидроокситриптофаном частично обходит блок в синтезе дофамина и серотонина. Диета неэффективна.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ФКУ

Также известны другие формы **атипичной ФКУ**, связанные с дефицитом тетрагидробиоптерина.

Недостаточность **гуанозинтрифосфат-циклогидролазы** описана по крайней мере у пяти больных. Этот фермент катализирует первую ступень синтеза тетрагидробиоптерина из ГТФ и при его дефиците в моче обнаруживается крайне низкая концентрация всех птеринов.

МАТЕРИНСКАЯ ФКУ

Этиология. Появление умственной отсталости среди потомства женщин с ФКУ, не соблюдающих диету в зрелом возрасте, получило наименование **материнской ФКУ**.

Патогенез. Патогенез патологии мало изучен, однако предполагается, что он сходен с патогенезом остальных форм ФКУ. Тяжесть поражения плода коррелирует с уровнем фенилаланина в плазме матери. И в связи с накоплением этой аминокислоты в плаценте, ее содержание в организме плода оказывается выше, чем у матери. Тем не менее, прямое токсическое действие фенилаланина точно не подтверждено.

ОБМЕН ТИРОЗИНА И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Тирозин, помимо участия в синтезе белков, является предшественником гормонов надпочечников адреналина, норадреналина, медиатора дофамина, гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина, пигментов нейро-, эу- и феомеланинов.

СИНТЕЗ МЕЛАНИНОВ

Меланин (от греч. *μελανος melanos* – черный) – это пигмент, представляющий собой аморфную взвесь различных полимерных соединений. Различают **эумеланины**, **феомеланины**, **меланины**, смешанные из двух предыдущих, и **нейромеланины**.

За выработку меланинов в коже отвечает 4 или 5 генов (по разным данным), расположенных в разных хромосомах. Количество действующих генов определяет интенсивность синтеза меланина. Образование пигмента происходит в меланоцитах, для этого в них существуют специальные органеллы – меланосомы. Наполненные меланином меланосомы продвигаются к апикальной части клетки и мигрируют в кератиноциты.

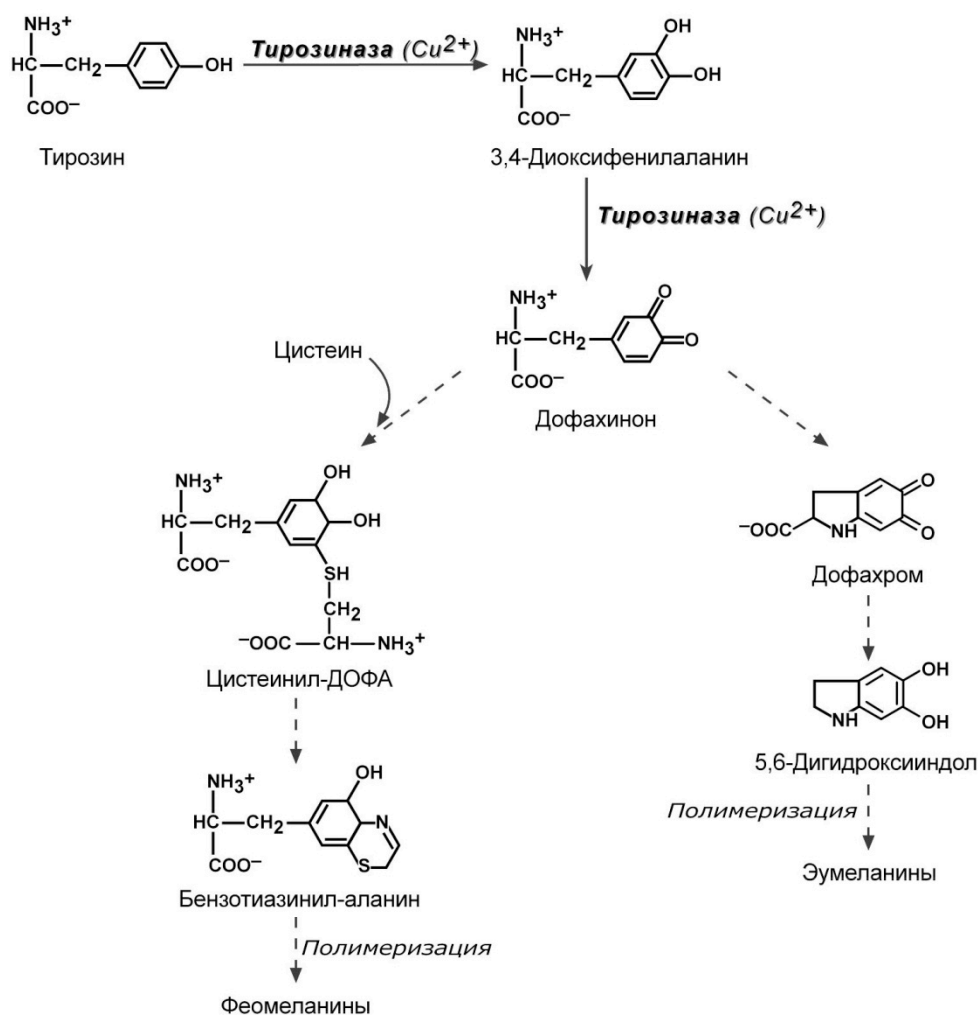


Схема основных этапов синтеза меланинов

Начальным и ключевым ферментом синтеза меланинов является медь-содержащий фермент **тирозиназа**, имеющий тирозин-гидроксилазную активность и ДОФА-оксидазную активность. Ее активность регулируется влияниями эйкозаноидов и эндотелина-1, которые реагируют на гормональные влияния и физические факторы (например, ультрафиолет).

Синтез меланинов начинается с превращения тирозина в диоксифенилаланин под влиянием тирозиназы. Далее этот же фермент образует дофахинон и здесь пути синтеза эумеланинов и феомеланинов расходятся, в синтезе феомеланинов дополнительно участвует цистеин.

Эумеланины обладают коричневым и черно-коричневым цветом, феомеланины – желтые или красновато-желтые. Эумеланины и феомеланины синтезируются меланоцитами кожи, сетчатки глаза и радужки, волосяных луковиц. Нейромеланины образуются в дофаминергических нейронах черной субстанции головного мозга.

Функцией меланинов является **защитная**. Они поглощают ультрафиолетовые лучи, способны связывать катионы и анионы, хелатировать металлы (медь, марганец, хром, свинец, ртуть). Также меланины являются мощными антиоксидантами.

ТИРОЗИНЕМИЯ ТИПА I

Этиология. Тирозинемия типа I (**гепаторенальная** тирозинемия) возникает при недостаточности **фумарилацетоацетат-гидролазы**. При этом накапливается фумарилацетоацетат и его метаболиты (**сукцинилацетон**), поражающие печень и почки. Частота 1:100000.

Клиническая картина. Существует две формы – острая и хроническая.

Острая форма составляет большинство случаев заболевания с началом в возрасте 2-7 мес и смертью 90% больных в возрасте 1-2 года из-за недостаточности печени.

К симптомам относится гипотрофия, рвота, "капустный запах" от тела и мочи, задержка развития, кровоточивость, диарея, мелена, гематурия, желтуха, анемия, периферические невропатии и параличи, кардиомиопатия, слабость мышц, дыхательные нарушения. Отмечают гипогликемию вследствие гиперплазии островковых клеток поджелудочной железы.

При **хронической форме** болезнь развивается позднее, медленнее прогрессирует. Продолжительность жизни около 10 лет.

Наблюдаются гипотрофия, узелковый цирроз печени и печеночная недостаточность, множественные дефекты почечной канальцевой реабсорбции с появлением синдрома Фанкони (щелочная pH мочи, глюкозурия, протеинурия), аминокацидурия, лейкопения, тромбоцитопения.

Из-за поражения печени и почек возникают проявления рахитоподобных заболеваний (остеопороз, остеомалация). В результате печеночной недостаточности возникают симптомы, напоминающие острую порфирию. Непостоянными признаками являются умственная отсталость и неврологические изменения.

Основы лечения. Лекарственным средством является **нитизинон**, конкурентный ингибитор 4-гидроксифенилпируват-диоксигеназы. Также используется диета со снижением количества фенилаланина и тирозина, инъекции глутатиона.

ТИРОЗИНЕМИЯ ТИПА II

Гораздо более редкое заболевание по сравнению с тирозинемией I типа.

Этиология. Тирозинемия типа II (**глазокожная** тирозинемия) возникает при недостаточности **тирозин-аминотрансферазы**.

Клиническая картина. Наблюдается задержка умственного и физического развития, микроцефалия, катаракты и кератоз роговицы (псевдогерпетический кератит), гиперкератоз кожи, членовредительство, нарушение тонкой координации движений.

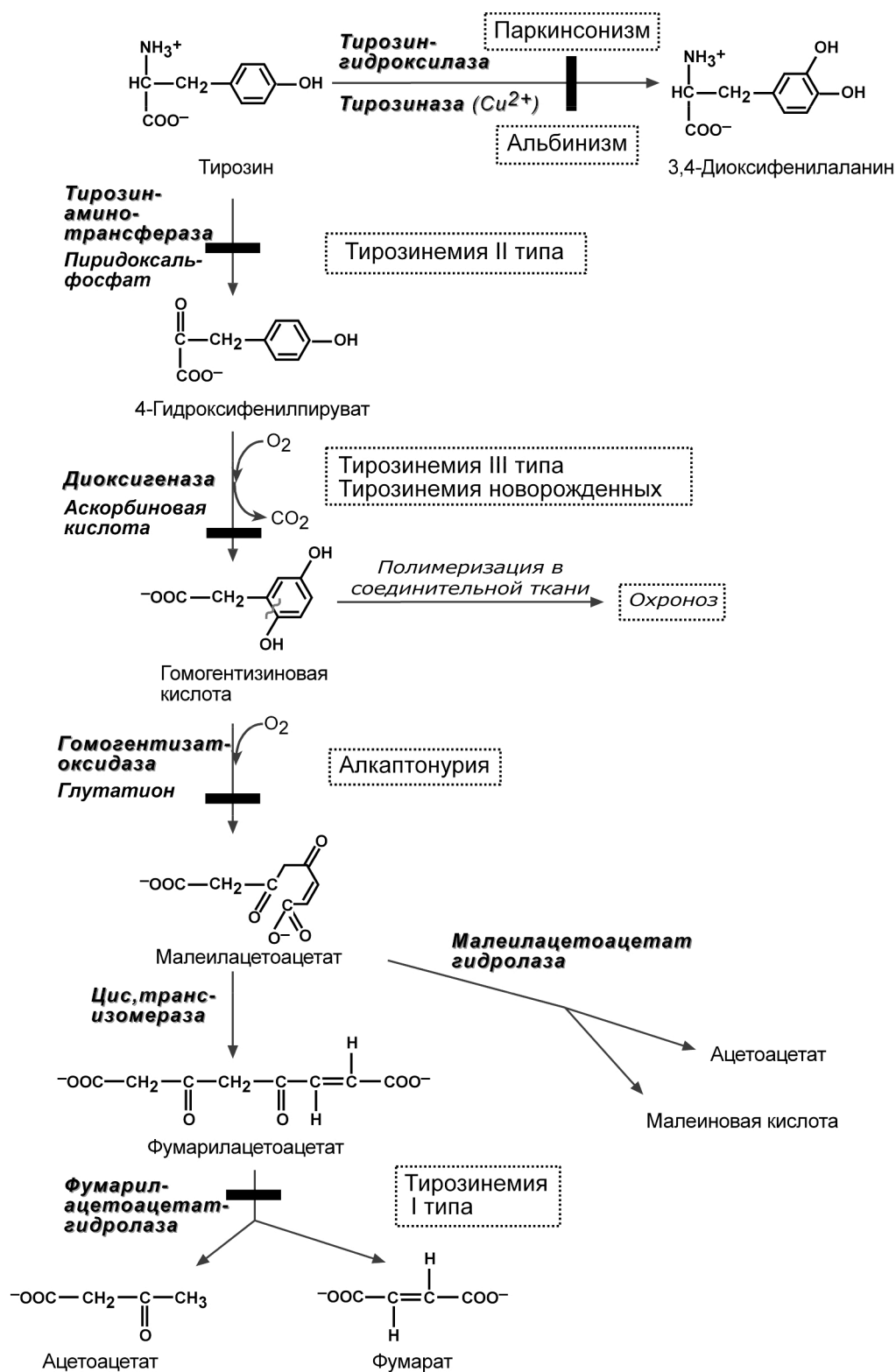
Поражения почек и печени не наблюдается.

Основы лечения. Эффективна диета с низким содержанием тирозина, при этом поражения кожи и роговицы быстро исчезают.

ТИРОЗИНЕМИЯ ТИПА III

Этиология. Тирозинемия III типа – результат генетического дефекта **4-гидроксифенилпируват-диоксигеназы**. Зафиксировано лишь несколько случаев этой болезни.

Клиническая картина. Характерные особенности включают умеренную умственную отсталость, судороги и периодическую потерю равновесия и координации (прерывистая атаксия).



Пути превращения тирозина и их нарушения

ТИРОЗИНЕМИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Этиология. Тирозинемия новорожденных – результат кратковременного снижения активности 4-гидроксифенилпируват-гидроксилазы. Чаще наблюдается у недоношенных детей.

Клиническая картина. Наблюдается сниженная активность и летаргия. Аномалия считается безвредной. Дефицит аскорбиновой кислоты усиливает клиническую картину.

Основы лечения. Диета со снижением количества белка, фенилаланина, тирозина и высокие дозы аскорбиновой кислоты (100 мг/день).

АЛКАПТОНУРИЯ

Этиология. Генетическая аутосомно-рецессивная энзимопатия. В основе заболевания лежит снижение активности печеночного фермента **гомогентизат-оксидазы**, в результате в организме накапливается гомогентизиновая кислота. Частота в среднем 1:100 000.

Клиническая картина. Так как гомогентизат на воздухе окисляется и полимеризуется в меланиноподобное соединение, то наиболее частым и постоянным симптомом является темная моча, на пеленке и нижнем белье остаются темно-коричневые пятна. Другим образом в детском возрасте болезнь не проявляется.

С возрастом гомогентизиновая кислота, накапливается в соединительно-тканых образованиях, склерах и коже, вызывает шиферно-глубокий оттенок ушного и носового хрящей (охроноз), окрашивает одежду, контактирующую с потеющими участками тела (подмышки).

Из-за связывания гомогентизата с коллагеном ухудшается состояние соединительной ткани, что делает хрупкими хрящевые образования. После 30 лет развивается дегенеративный артрит позвоночника и крупных суставов (бедренные, коленные), межпозвонковые пространства сужены, снижается минеральная плотность костей. Может наблюдаться поражение почек и сердца.

Основы лечения. Хотя эффективные способы неизвестны, по аналогии с другими аминокислотными нарушениями рекомендуется с раннего возраста ограничить потребление фенилаланина и тирозина, что должно препятствовать развитию охроноза и суставных нарушений.

Назначают большие дозы аскорбиновой кислоты для снижения связывания гомогентизиновой кислоты в соединительной ткани. Предлагается использовать препарат **нитизинон**, конкурентный ингибитор 4-гидроксифенилпируват-диоксигеназы.

АЛЬБИНИЗМ

Этиология. Заболевание обусловлено полным или частичным дефектом синтеза фермента **тирозиназы** (частота 1:20000), необходимой для синтеза диоксифенилаланина и меланинов в пигментных клетках.

Клиническая картина. При полном отсутствии фермента – тотальная депигментация кожи, волос, глаз, причем окраска одинакова для всех расовых групп и не меняется с возрастом. Кожа не загорает, совершенно отсутствуют невусы, какие-либо пигментные пятна, развиваются фотодерматиты. Сильно выражены нистагм, светобоязнь, дневная слепота (т.к. имеется депигментация сетчатки и ускоренный распад родопсина), красный зрачковый рефлекс.

При частичной недостаточности фермента отмечают светло-желтые волосы, слабопигментированные родинки, очень светлая кожа.

Основы лечения. Рекомендуется использовать различные средства защиты от ультрафиолетовых лучей.

ПАРКИНСОНИЗМ

Этиология. Причиной паркинсонизма (частота после 60 лет 1:200) является низкая активность **тирозин-гидроксилазы** или **ДОФА-декарбоксилазы** в нервной ткани, при этом развивается дефицит нейромедиатора дофамина и накопление тирамина.

Клиническая картина. Наиболее распространенными симптомами являются ригидность мышц, скованность движений, тремор и самопроизвольные движения.

Основы лечения. Требуется систематическое введение лекарственных аналогов дофамина и применение ингибиторов моноаминоксидазы.

КАТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ

К аминокислотам с разветвленной цепью относятся валин, лейцин, изолейцин. Все они являются незаменимыми для человека. Аминокислоты активно участвуют в синтезе белков, особенно в мышечной ткани, играют роль в энергетике и метаболизме нервных клеток.

ЛЕЙЦИНОЗ

(БОЛЕЗНЬ МОЧИ С ЗАПАХОМ КЛЕНОВОГО СИРОПА)

Причины. В основе заболевания лежит аутосомно-рецессивно наследуемый ферментативный блок окислительного декарбоксилирования **кетокислот с разветвленной цепью**, (частота 1:180000) образующихся при распаде лейцина, изолейцина, валина. Эту реакцию осуществляет ферментативный комплекс **дегидрогеназа α -кетокислот с разветвленной цепью**.

Патогенез до сих пор окончательно не выяснен. Но, так как известно, что лейцин активно поглощается нервной тканью, вероятно, нарушается его роль в энергетике нервных клеток и синтезе миелиновой оболочки. Обнаружено также понижение активности глутамат-декарбоксилазы и образования ГАМК в мозге больных под влиянием повышенных количеств разветвлённых кетокислот.

Недоокисленные кетокислоты выделяются с мочой и придают ей специфический запах.

Клиническая картина. Клинически заболевание проявляется на первой неделе жизни рвотой, пронзительным криком и появлением характерного запаха мочи, напоминающего запах кленового сиропа, карамели, пережженного сахара или отвара овощей.

Одновременно появляется **неврологическая симптоматика**: отсутствие сухожильных рефлексов, мышечная гипотония, генерализованные и очаговые судороги, нарушение ритма дыхания. Отмечается замедленное психомоторное развитие, в дальнейшем – умственная отсталость. Возможно развитие коматозного состояния, ранний летальный исход.

Основы лечения. Лечение осуществляется только диетой с исключением соответствующих аминокислот.

ИЗОВАЛЕРАТАЦИДЕМИЯ

Сходную с лейцинозом картину имеет и связанное с дефектом изовалерил-SKoA-дегидрогеназы изолированное нарушение обмена лейцина – **изовалератацидемия**. Некоторым отличием от лейциноза является появление у больных запаха "потных ног", идущего от тела.

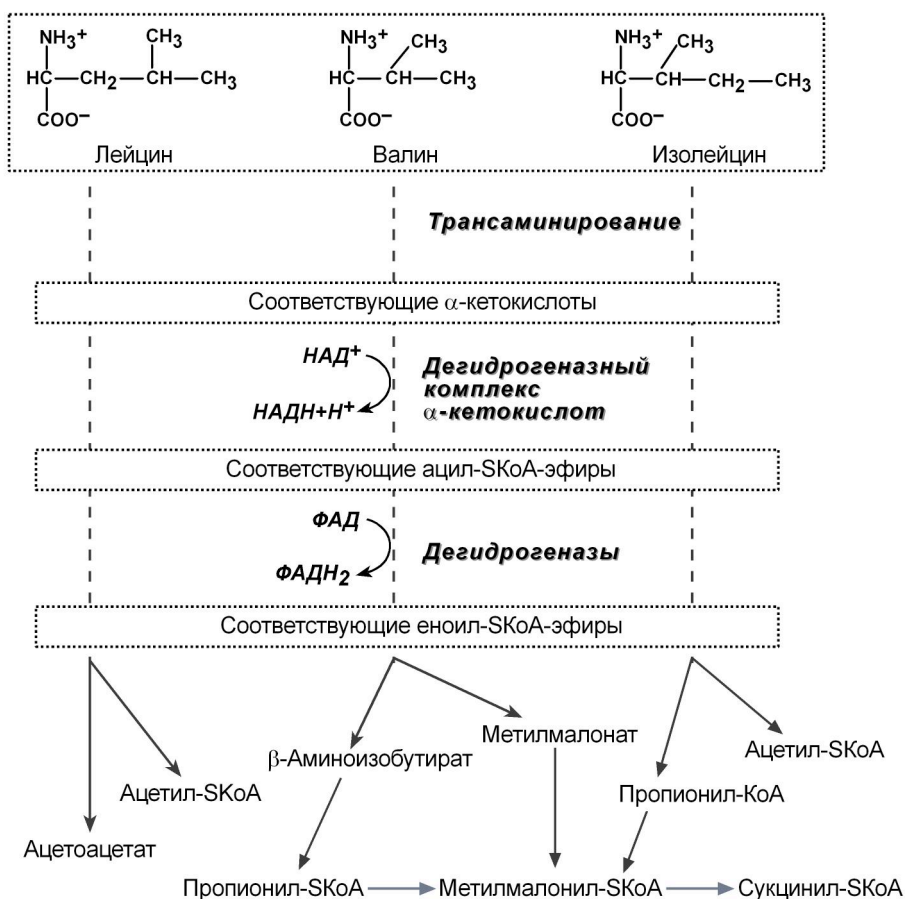


Схема этапов катаболизма аминокислот с разветвленной цепью и конечные продукты процесса

ОБМЕН ТРИПТОФАНА

Поступающий в составе белков пищи триптофан в основном используется для биосинтеза белков организма и гормона мелатонина. Метаболизм остальной части осуществляется в трех направлениях, которые сложны и на некоторых участках перекрещиваются друг с другом. Принципиально можно выделить следующие пути:

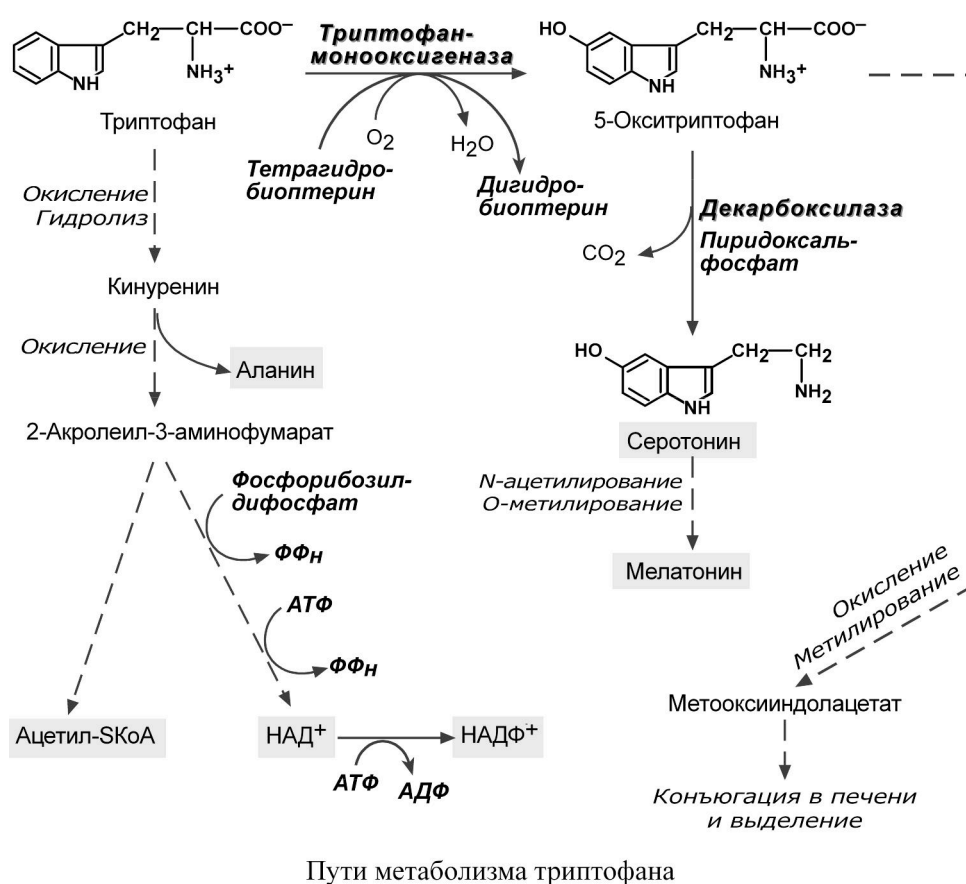
1. **Кинурениновый** (основной) – окисление и разрушение индольного кольца с образованием производных кинуреновой и антраниловой кислот. В одном из ответвлений этого пути одна из 60 молекул триптофана превращается в **никотиновую кислоту**, большая часть триптофана распадается до ацетил-SКоА.
2. **Серотониновый** путь – окисление до 5-окситриптофана и далее превращение в серотонин и мелатонин.
3. **Индольный** путь – образование индольных производных, которые затем конъюгируются и выводятся с мочой.

СИНДРОМ ХАРТНУПА (ТРИПТОФАНОУРИЯ)

Хартнуп – имя больного, родители которого были двоюродными братом и сестрой

Этиология. Аутосомно-рецессивное заболевание, гомозиготы встречаются с частотой примерно 1:16000. При синдроме Хартнупа в результате дефекта транспортных систем клеток возникает снижение всасывания (мальабсорбция) триптофана в кишечнике и уменьшение его реабсорбции в канальцах почек.

Патогенез. Отмечается гипераминоацидемия с отсутствием триптофана в крови, в моче преобладают производные триптофана. Так как триптофан необходим для синтеза эндогенного витамина РР, то клиническая картина характеризуется признаками недостаточности витамина РР.



Клиническая картина. У пациентов наблюдаются дерматологические, неврологические и психические проявления пеллагры, фоточувствительная кожная сыпь, эмоциональная лабильность, возможны энцефалопатия, переходящая мозжечковая атаксия.

Одним из симптомов является симптом голубых пеленок, возникающий из-за того, что избыток триптофана в кишечнике под действием микрофлоры превращается в индикан, который выводится с мочой и окисляется в индиго синего цвета.

Основы лечения. Симптомы болезни уменьшаются или даже исчезают при кормлении ребенка продуктами с высоким содержанием белка (4 г на 1 кг массы тела в день) и добавлением никотиновой кислоты (по 40-200 мг 4 раза в день).

ОБМЕН АРГИНИНА

Аргинин является положительно заряженной и условно незаменимой аминокислотой. Понятие условно-незаменимая используется по той причине, что у детей и подростков, у пожилых людей синтез аргинина не покрывает потребности организма.

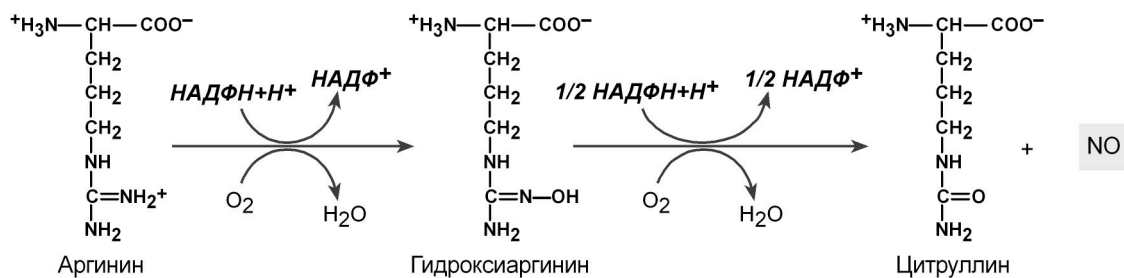
Аргинин в тканях входит в состав белков и, в частности, **гистонов**, регулирующих состояние ДНК. Метаболизм аргинина по **аргиназному** пути ведет к синтезу регуляторных полиаминов **спермина** и **спермидина**. Превращение по **НО-синтазному** пути используется для образования оксида азота (NO), выполняющего функцию мессенджера. Аргинин использует

ся в орнитиновом цикле **мочевины**, при синтезе **креатина**, выполняющего функцию запасного макроэрга.



СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА

Оксид азота образуется при ферментативном окислении L-аргинина. Процесс сложен и катализируется NO-синтазами (NOS), кофакторами в реакции выступают НАДФН, тетрагидробиоптерин, ФАД и ФМН.



Оксид азота обладает широким спектром биологического действия:

- играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса,
- расслабляет гладкую мускулатуру,
- предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию,
- является важным нейромедиатором,
- обладает цитотоксической и микробицидной активностью.

В практическом здравоохранении широко используются нитратсодержащие противоангинальные препараты (**нитроглицерин**, **нитросорбид**, **амилнитрит** и др.), лечебный эффект которых обоснован связывают с их способностью высвобождать в организме оксид азота.

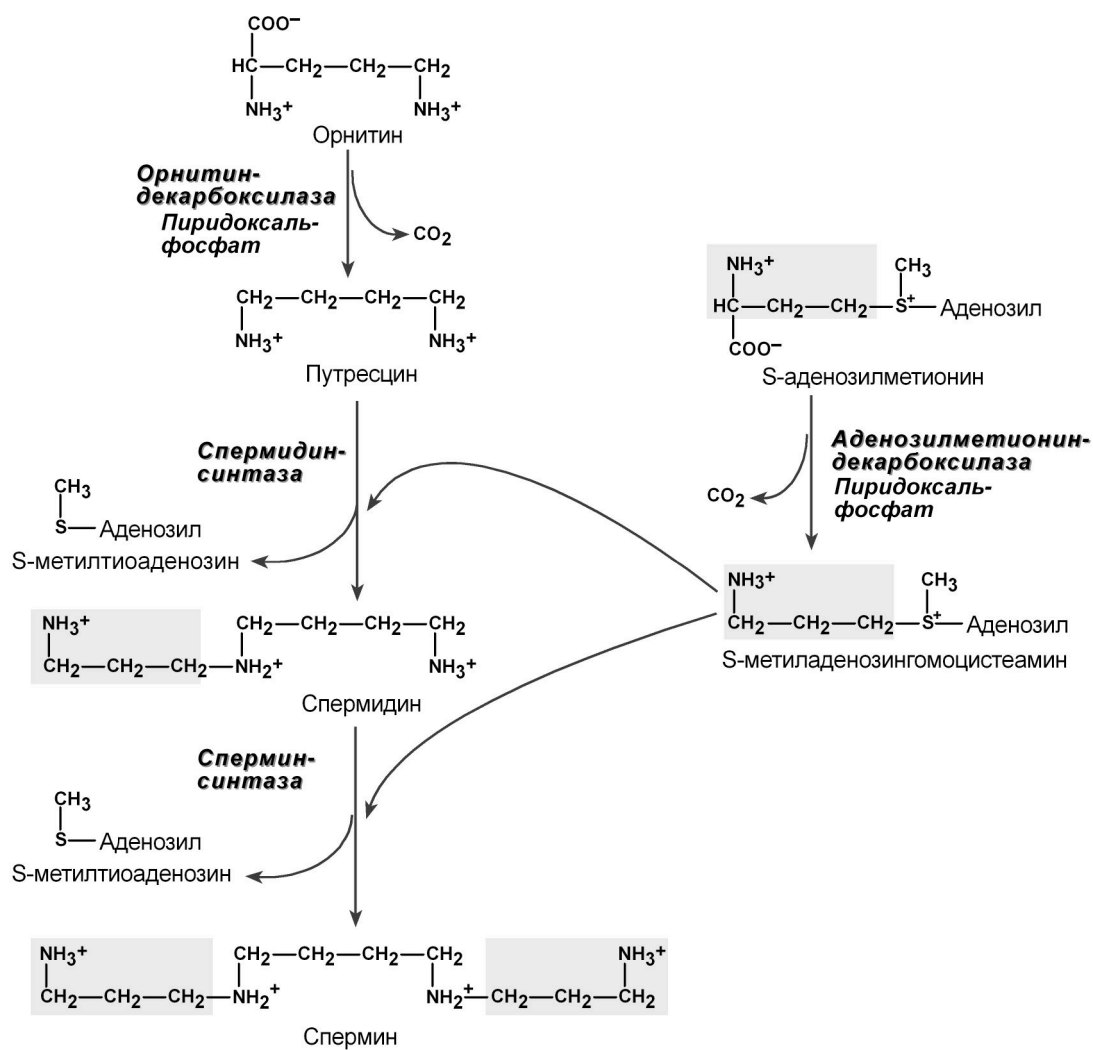
СИНТЕЗ ПОЛИАМИНОВ

Действие аргиназы на молекулу аргинина приводит к образованию мочевины и орнитина. Орнитин декарбоксилируется до путресцина. Путресцин взаимодействует с S-метиладенозин-гомоцистеамином (производное S-аденозилметионина, также называется S-аденозил-метилтиопропиламин) и последовательно получает от него **пропиламин**. В итоге в двух реакциях образуются полиамины **спермидин** и **спермин**. Эти высокоактивные вещества содержатся в клетках всех типов и жизненно необходимы для их нормального роста и пролиферации.

Спермин и спермидин:

- взаимодействуют с ДНК, РНК и нуклеопротеинами,
- служат регуляторами активности ферментов транскрипции, репликации и репарации,
- абсолютно незаменимы при синтезе одного из факторов инициации при трансляции,

- регулируют процесс полимеризации тубулина.
- участвуют в регуляции транспорта ионов Ca^{2+} и ионов K^+ .

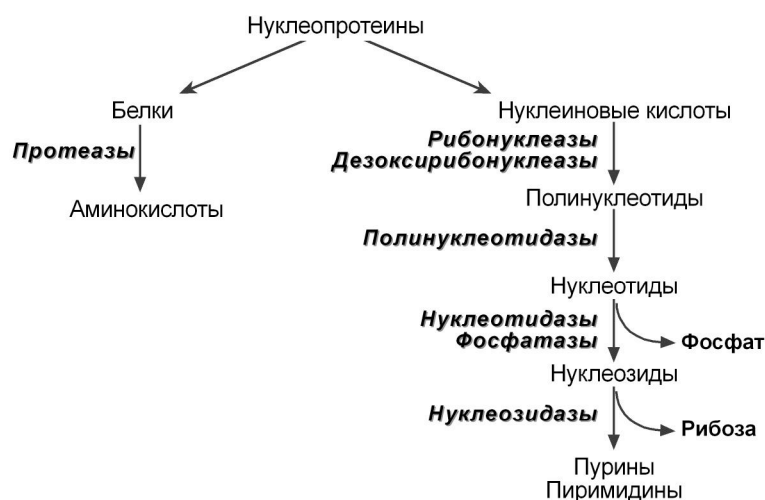


Реакции синтеза полиаминов спермидина и спермина

СТРОЕНИЕ И ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ

ВНЕШНИЙ ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИНОВ

Нуклеотиды поступают в организм с пищей, главным образом, в составе нуклеопротеинов. После воздействия протеолитических ферментов желудка и кишечника из них освобождаются нуклеиновые кислоты и белковая часть. Белки перевариваются обычным порядком, нуклеиновые кислоты с помощью дополнительных ферментов. Панкреатический сок содержит **рибонуклеазы** и **дезоксирибонуклеазы**, гидролизующие нуклеиновые кислоты до полинуклеотидов.



Реакции переваривания нуклеопротеинов и нуклеиновых кислот

После действия панкреатических нуклеаз **полинуклеотидазы** (или **фосфодиэстеразы**) кишечника гидролизуют нуклеиновые кислоты до мононуклеотидов. Далее, под действием **нуклеотидаз** и **фосфатаз** происходит гидролиз нуклеотидов до нуклеозидов, которые либо всасываются, либо под действием **нуклеозидаз** слизистой кишечника деградируют до пуриновых и пиримидиновых оснований.

В просвете кишечника пуриновые основания могут подвергаться окислению до **мочевой кислоты**, которая всасывается и затем выделяется с мочой. Большая часть тех пуринов, что всосались, в энтероцитах также **окисляется** в мочевую кислоту, при этом не происходит их перехода в кровь, в другие клетки и во вновь образующиеся молекулы нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

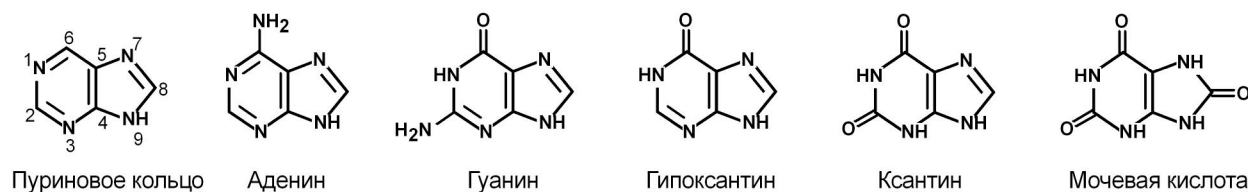
Как и пурины, свободные пиримидины в основном **катаболизируют** и выделяются без их использования в организме.

Таким образом, нуклеиновые кислоты и/или отдельные полинуклеотиды пищевых продуктов не поступают из кишечника в кровоток и не выступают в роли поставщика непосредственных предшественников ДНК и РНК клеток организма. И хотя млекопитающие потребляют значительные количества нуклеиновых кислот и нуклеотидов, их жизнедеятельность и генотип не зависят от всасывания этих веществ или соответствующих продуктов распада.

ПУРИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ

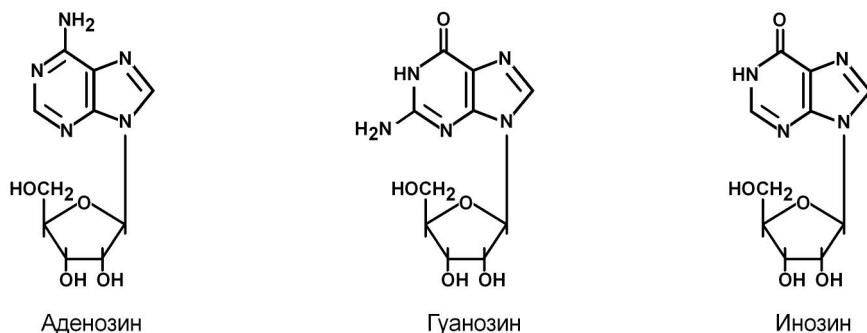
СТРОЕНИЕ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

К пуриновым азотистым основаниям относят аденин и гуанин. Гипоксантин, ксантин и мочевая кислота являются конечными продуктами обмена пуринов в организме человека и большинства млекопитающих и птиц.



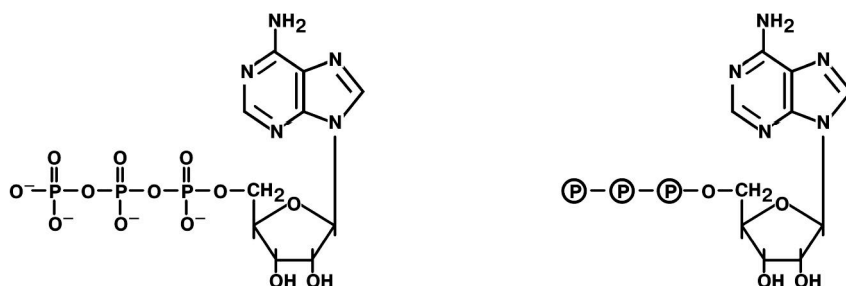
Строение основных представителей пуринов

На основе азотистых оснований синтезируются нуклеозиды, представляющие собой комбинацию азотистого основания и рибозы (или дезоксирибозы).



Строение основных представителей пуриновых нуклеозидов

Присоединением одного, двух или трех остатков фосфорной кислоты к нуклеозиду достигается образование соответственно нуклеозид(моно-,ди-,три)фосфатов.



Строение пуриновых нуклеотидов на примере аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Показаны два варианта написания структуры.

СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

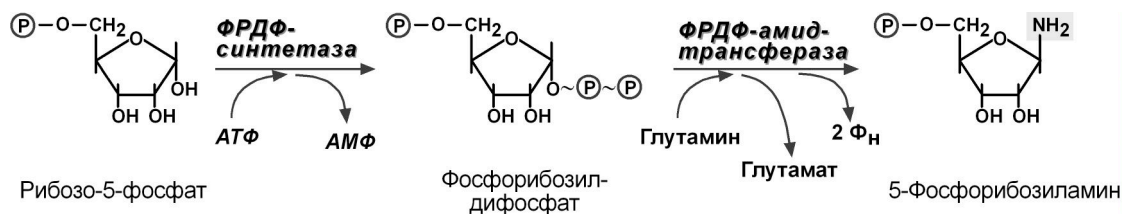
Синтез пуриновых оснований происходит во всех клетках организма, главным образом в печени. Исключение составляют эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты.

Условно все реакции синтеза можно разделить на 4 этапа:

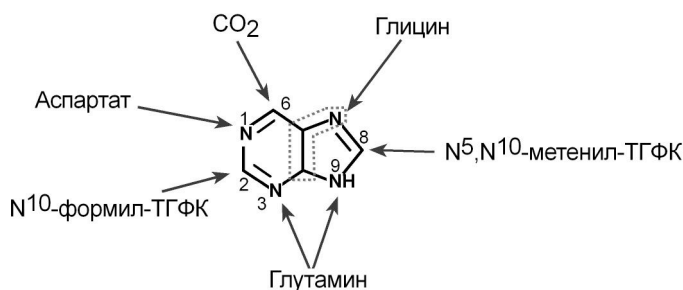
1. Синтез 5'-фосфорибозиламина.

Рибозо-5-фосфат является тем якорем, на основе которого синтезируется сложный пуриновый цикл. Первая реакция синтеза пуринов заключается в активации углерода в первом положении рибозо-5-фосфата, это достигается синтезом 5-фосфорибозил-1-дифосфата (ФРДФ).

Вторая реакция – это перенос NH_2 -группы глутамин на активированный атом C_1 рибозо-5-фосфата с образованием 5-фосфорибозиламина. Указанная NH_2 -группа фосфорибозиламина уже принадлежит будущему пуриновому кольцу и ее азот будет атомом номер 9.



2. **Синтез инозинмонофосфата (ИМФ).** 5-фосфорибозиламин вовлекается в девять реакций, и в результате образуется первый пуриновый нуклеотид – инозинмонофосфорная кислота (ИМФ). В этих реакциях источниками атомов пуринового кольца являются глицин, аспартат, еще одна молекула глутамин, углекислый газ и производные ТГФК. В целом на синтез пуринового кольца затрачивается энергия 6 молекул АТФ.

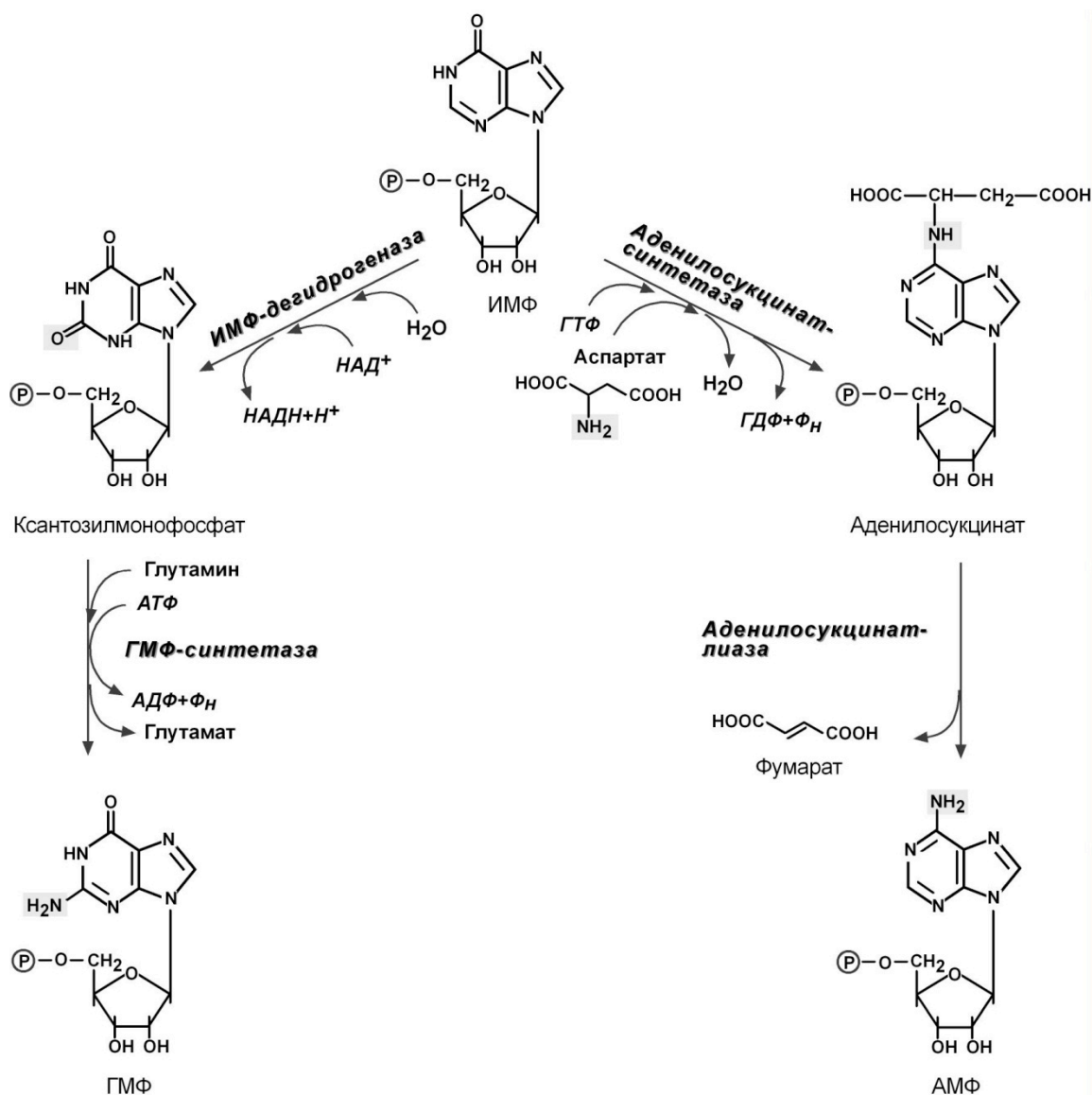


Источники атомов пуринового кольца

3. Синтез аденозинмонофосфата (АМФ) и гуанозинмонофосфата (ГМФ).

ГМФ образуется в двух реакциях – сначала он окисляется **ИМФ-дегидрогеназой** до ксантозилмонофосфата, источником кислорода является вода, акцептором водорода – НАД. После этого работает **ГМФ-синтетаза**, она использует универсальный клеточный донор NH_2 -групп – глутамин, источником энергии для реакции служит АТФ.

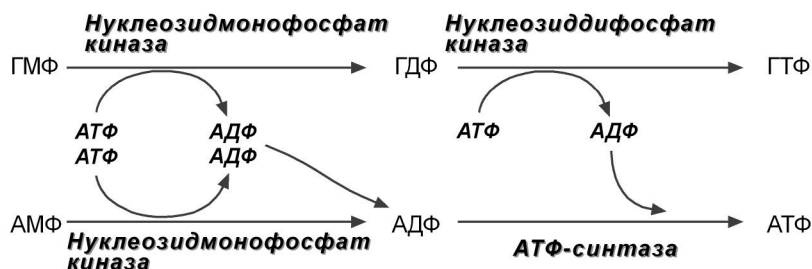
АМФ также образуется в двух реакциях, но в качестве донора NH_2 -группы выступает аспарагиновая кислота. В первой, **аденилосукцинат-синтетазной**, реакции на присоединение аспартата используется энергия распада ГТФ, во второй реакции **аденилосукцинат-лиаза** производит удаление части аспарагиновой кислоты в виде фумарата.



Реакции синтеза АМФ и ГМФ

4. Образование нуклеозидтрифосфатов АТФ и ГТФ.

Синтез ГТФ осуществляется в 2 стадии посредством переноса макроэргических фосфатных групп от АТФ.



Реации фосфорилирования нуклеозидмонофосфатов и нуклеозиддифосфатов

Синтез АТФ происходит несколько иначе. АДФ из АМФ образуется также за счет макроэргических связей АТФ. Для синтеза же АТФ из АДФ в митохондриях есть фермент АТФ-синтаза, образующий АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Внутриклеточная регуляция

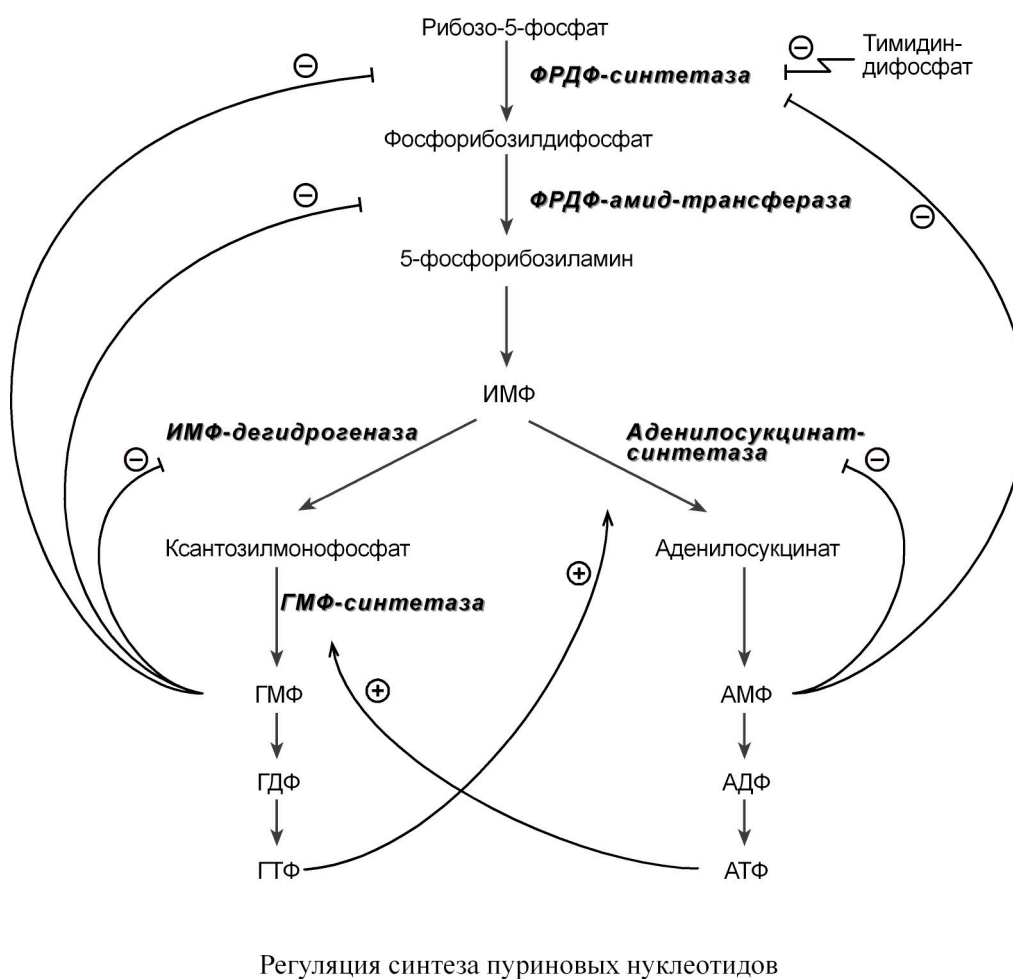
Регуляция синтеза пуринов происходит по механизму **обратной отрицательной** связи, т.е. продукт реакции (или совокупности реакций) ингибирует начальные этапы процесса. Для синтеза пуринов такими ингибиторами являются АМФ и ГМФ. ГМФ блокирует первые две реакции синтеза ИМФ, а также ИМФ-дегидрогеназную реакцию. АМФ блокирует первую реакцию синтеза ИМФ и аденилосукцинатсинтезную реакцию.

Кроме этого, имеется **положительная перекрестная** регуляция со стороны АТФ и ГТФ, а именно – как участник реакций каждый из них оказывает стимулирующее влияние на синтез другого нуклеотида. Это заключается в том, что АТФ, принимая участие в ГМФ-синтезной реакции, облегчает синтез ГМФ; в свою очередь, ГТФ является донором энергии для синтеза АМФ, участвуя в аденилосукцинат-синтезной реакции.

Пиримидиновый нуклеотид тимидиндифосфат (ТДФ) также блокирует фермент **ФРДФ-синтазу**, что снижает синтез ФРДФ, который используется при синтезе пуринов и пиримидинов.

Лекарственная регуляция

При разработке новых противоопухолевых средств были предложены ингибиторы таких ферментов как ФРДФ-амидтрансфераза (**азосерин, диазонорлейцин**), ИМФ-дегидрогеназа (**микофеноловая кислота, 6-меркаптопурин**), аденилосукцинатлиаза (**6-меркаптопурин**).



РАСПАД ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Наиболее активно катаболизм пуринов идет в печени, тонком кишечнике (пищевые пурины) и почках. Реакции распада пуринов можно условно разделить на 5 стадий (см стр.174):

1. Дефосфорилирование АМФ и ГМФ – фермент **5'-нуклеотидаза**.
2. Гидролитическое отщепление аминогруппы от С₆ в аденозине – фермент **деаминаза**. Образуется инозин.
3. Удаление рибозы от инозина (с образованием гипоксантина) и гуанозина (с образованием гуанина) с ее одновременным фосфорилированием – фермент **нуклеозидфосфорилаза**.
4. Окисление С₂ пуринового кольца: гипоксантин при этом окисляется до ксантина (фермент **ксантиноксидаза**), гуанин дезаминируется до ксантина – фермент **деаминаза**.
5. Окисление С₈ в ксантине с образованием мочевой кислоты – фермент **ксантиноксидаза**.

Конечным продуктом распада пуринов мочевая кислота является у человека, приматов, большинства млекопитающих и птиц. У остальных живых организмов мочевая кислота превращается в аллantoин.

Около 20% мочевой кислоты удаляется с желчью через кишечник, где она разрушается микрофлорой до СО₂ и воды. Остальная часть удаляется через почки.

РЕУТИЛИЗАЦИЯ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Реутилизация пуриновых оснований – это процесс повторного их использования. Он особенно актуален в быстрорастущих тканях (эмбриональная, регенерирующая, опухолевая), когда активно идет процесс синтеза нуклеиновых кислот и недопустима потеря их предшественников.

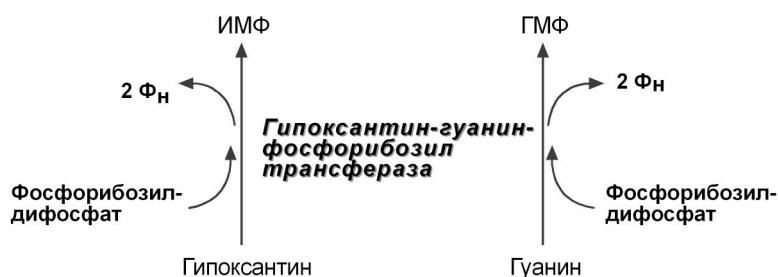
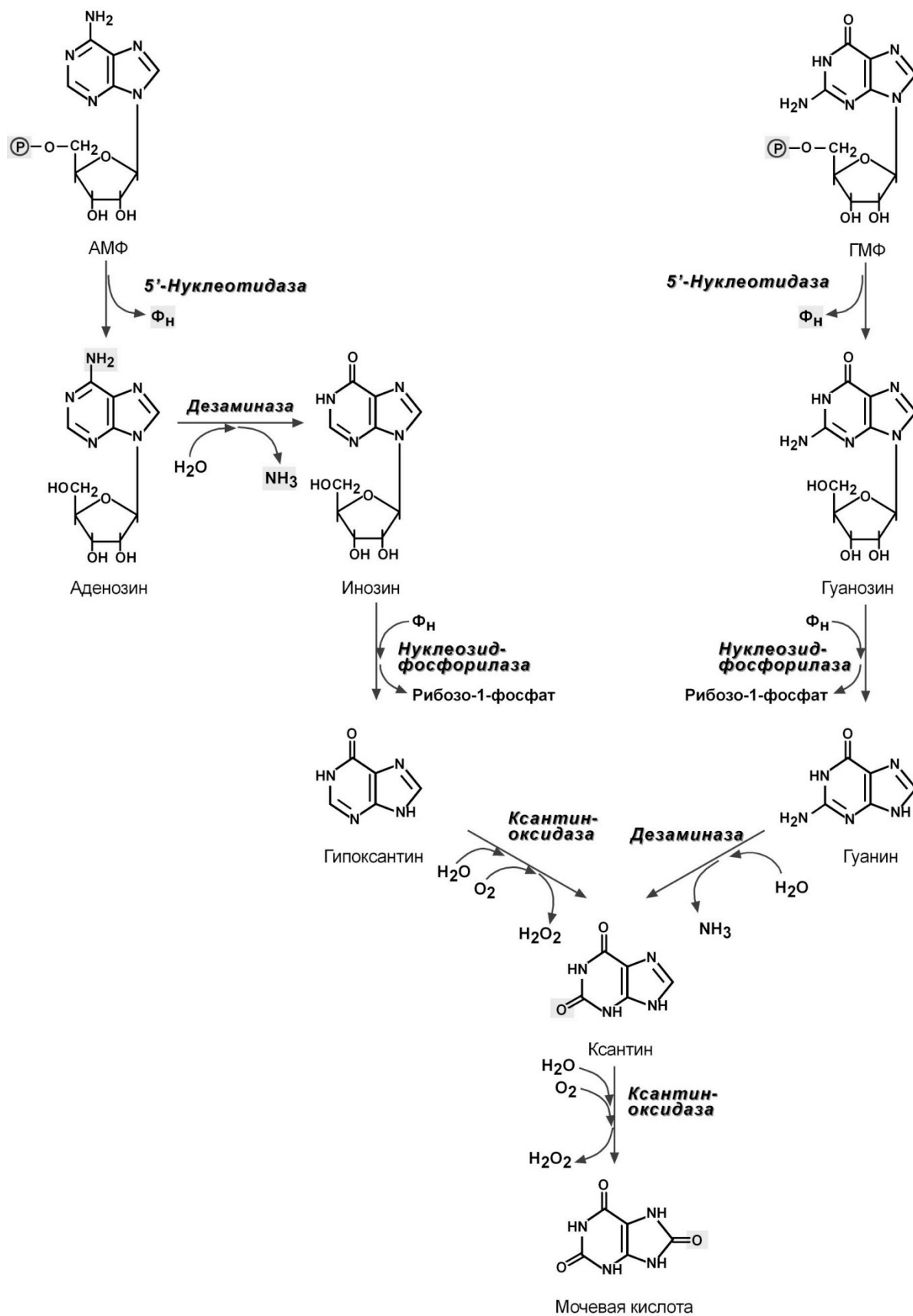


Схема реутилизации гуанина и гипоксантина

Сущность реутилизации заключается в присоединении к аденину, гуанину или гипоксантину рибозо-5-фосфата и образовании АМФ, ГМФ или ИМФ. Эту реакцию осуществляют соответствующие трансферазы. Наиболее характерным примером является реутилизация гипоксантина и гуанина под влиянием фермента **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы**. В качестве источника рибозо-5-фосфата используется фосфорибозилдифосфат.



Реакции катаболизма пуриновых нуклеотидов

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Самым частым нарушением обмена пуринов является повышенное образование мочевой кислоты с развитием **гиперурикемии**. В зависимости от длительности и тяжести гиперурикемия проявляется:

1. Появление тофусов – отложение кристаллов мочевой кислоты в мелких суставах ног и рук, в сухожилиях, хрящах, коже.
2. Нефропатии с поражением почечных канальцев и мочекаменная болезнь.
3. Подагра.

ПОДАГРА

Когда гиперурикемия принимает хронический характер, говорят о развитии **подагры** (греч. *podlos* – нога, *agra* – захват, дословно – "нога в капкане").

В крови мочевая кислота находится в форме ее солей – уратов натрия. Растворимость уратов в плазме крови невелика и при превышении порога растворимости в плазме (около 0,7 ммоль/л) они кристаллизуются в периферических зонах с пониженной температурой, образуя **тофусы** (греч. *tophus* – пористый камень, туф). Накапливающиеся в межклеточном веществе ураты некоторое время фагоцитируются, но фагоциты не способны разрушить пуриновое кольцо. В результате это приводит к гибели самих фагоцитов, к выходу лизосомальных ферментов, активации свободнорадикального окисления и развитию острой воспалительной реакции – развивается **подагрический артрит**. В 50-75% случаев первым признаком заболевания является мучительная ночная боль в больших пальцах ног.

Длительное время подагру считали "болезнью гурманов", однако затем внимание исследователей переместилось к наследственному изменению активности ферментов метаболизма пуринов:

- увеличение активности **ФРДФ-синтетазы** – приводит к избыточному синтезу пуринов,
- уменьшение активности **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы** – из-за этого ФРДФ не используется для реутилизации пуриновых оснований, а участвует в первой реакции их синтеза. В результате возрастает количество разрушающихся пуринов и одновременно повышается их образование.

Оба ферментативных нарушения рецессивны и сцеплены с X-хромосомой. Подагрой страдает 0,3-1,7% взрослого населения земного шара, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 20 : 1.

Основы лечения

Диета – снижение поступления предшественников мочевой кислоты с пищей и уменьшение ее образования в организме. Для этого из рациона исключаются продукты, содержащих много пуриновых оснований – кофе, чай, шоколад, мясные продукты, печень, красное вино, пиво. Предпочтение отдается вегетарианской диете с количеством чистой воды не менее 2 л в сутки.

К **лекарственным средствам** лечения подагры относят **аллопуринол**, по структуре схожий с гипоксантином. Ксантиноксидаза окисляет аллопуринол в аллоксантин, и последний остается прочно связанным с активным центром фермента и ингибирует его. Фермент осуществляет, образно говоря, **самоубийственный катализ**. Как следствие, ксантин не превращается в мочевую кислоту и, поскольку ги-



Превращение аллопуринола в аллоксантин

поксантин и ксантин лучше растворимы в воде, они более легко выводятся из организма с мочой.

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Мочекаменная болезнь заключается в образовании кристаллов (камней) в мочевыводящих путях.

Мочекислые камни в мочевыводящих путях откладываются примерно у **половины** больных подагрой. Наиболее часто они представлены в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Причиной отложения кристаллов мочевой кислоты является гиперурикемия и повышенное выведение уратов натрия с мочой. Главным провоцирующим фактором кристаллизации является усиление кислотности мочи.

При пониженном pH мочи ураты переходят в менее растворимую форму (кетоформу) и кристаллизуются в почечных канальцах. Возрастает образование уратных камней при закислении мочи, что происходит при различных патологиях (см "Кислотно-основное состояние"). Также pH мочи снижается при избыточном питании мясopодуктами, которые содержат большое количество неорганических кислот, аминокислот и нуклеиновых кислот, и это делает такую пищу "кислой" и усугубляет процесс.

Основы лечения

Так же, как при подагре, лечение сводится к беспуриновой диете и использованию **аллопуринола**. В дополнение рекомендуется **растительная диета**, приводящая к защелачиванию мочи, что увеличивает в первичной моче долю более растворимых в воде солей мочевой кислоты – уратов. Вместе с этим, уже имеющиеся кристаллы мочевой кислоты (а также оксалатов) способны растворяться при подщелачивании мочи.

Лекарственное лечение непременно должно сопровождаться соблюдением беспуриновой диеты с большим количеством **воды**, в противном случае неизбежно появление ксантиновых кристаллов в тканях и ксантиновых камней в почках.

СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА

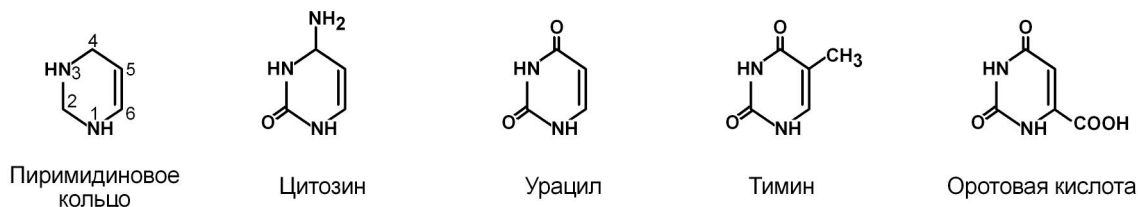
Болезнь Леша-Нихана – это полное врожденное отсутствие активности **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы**, фермента, отвечающего за реутилизацию пуриновых оснований. Признак рецессивный и сцеплен с X-хромосомой, частота 1:300000. Впервые его описали в 1964 г в США студент-медик Майкл Леш и педиатр Уильям Нихан.

Дети рождаются клинически нормальными, только к 4-6 месяцу обнаруживаются отклонения в развитии, а именно – отставание физического развития (с трудом держит голову), повышенная возбудимость, рвота, периодическое повышение температуры. Выделение мочевой кислоты можно обнаружить еще раньше по оранжевой окраске пеленок. К концу первого года жизни симптомы драматически нарастают, развивается нарушение координации движений, хореоатетоз, корковый паралич, спазм мышц ног. Наиболее характерный признак заболевания проявляется на 2-3-м году жизни – **аутоагрессия** или самокалечение – неодолимое стремление детей кусать себе губы, язык, суставы пальцев на руках и ногах.

ПИРИМИДИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ

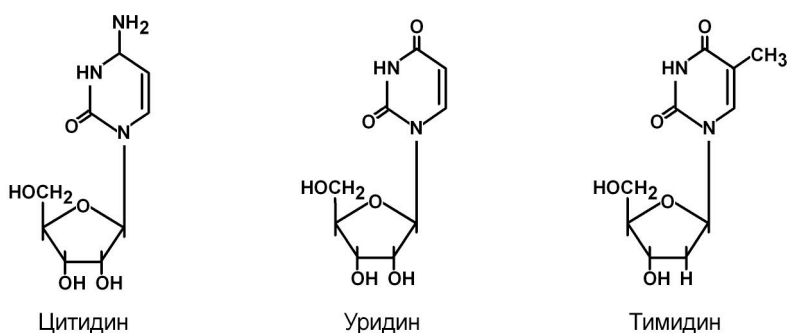
СТРОЕНИЕ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

К пиримидиновым азотистым основаниям относят тимин, цитозин и урацил.



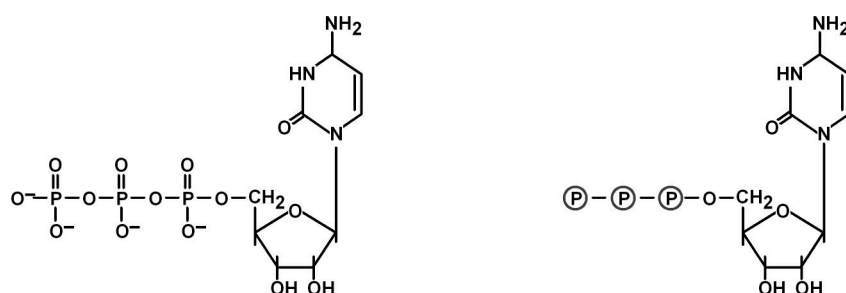
Строение основных представителей пиримидинов

На основе азотистых оснований синтезируются нуклеозиды, представляющие собой комбинацию азотистого основания и рибозы (или дезоксирибозы).



Строение основных пиримидиновых нуклеозидов

Присоединением одного, двух или трех остатков фосфорной кислоты к нуклеозиду достигается образование соответственно нуклеозид(моно-, ди-, три)фосфатов.



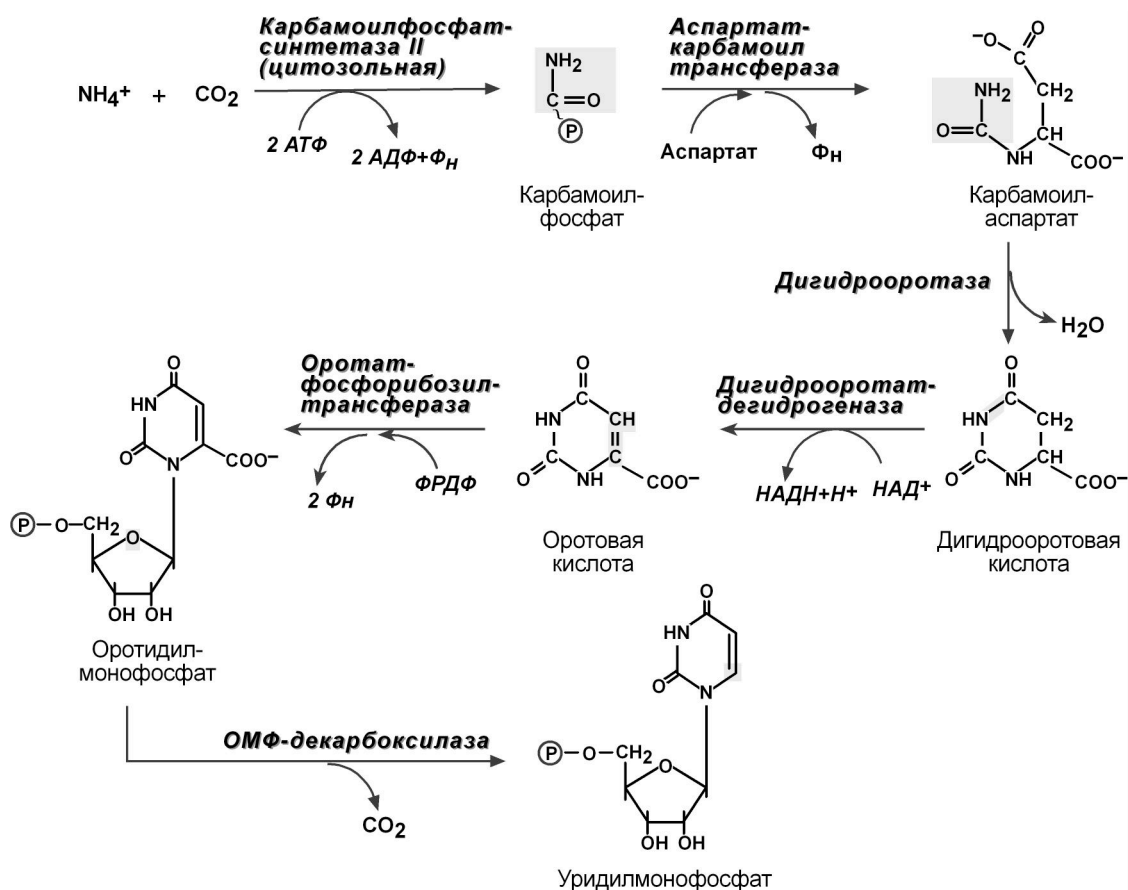
Строение пиримидиновых нуклеотидов на примере ЦТФ (цитидинтрифосфорная кислота). Показаны два варианта написания

СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

Синтез пиримидиновых оснований происходит во всех клетках организма. В реакциях синтеза участвует глутамин, CO_2 , аспарат, затрачивается 2 молекулы АТФ.

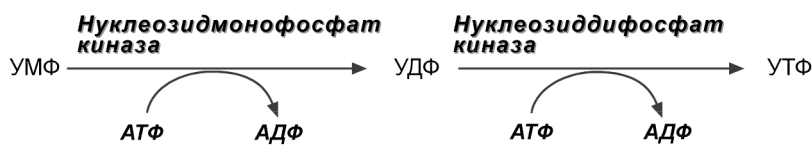
Условно можно выделить этапы синтеза:

1. **Образование карбамоилфосфата**, но в отличие от синтеза мочевины эта реакция идет в цитозоле.



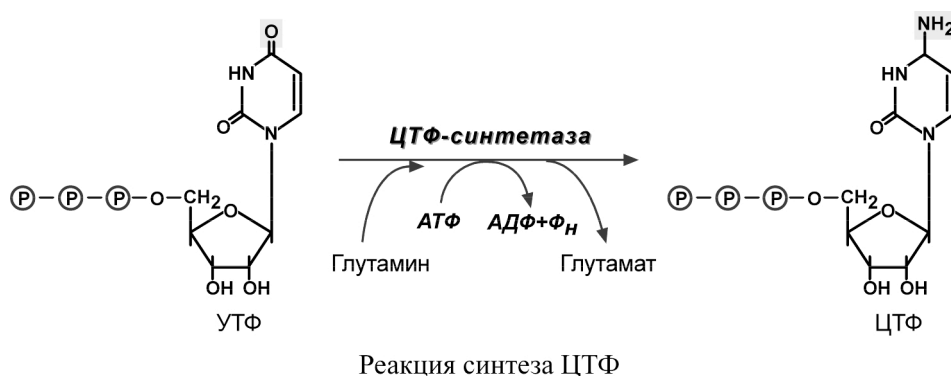
Синтез оротовой кислоты и УМФ

2. **Образование пиримидинового кольца** после присоединения аспарагиновой кислоты и реакции дегидратации. Первым пиримидиновым основанием является **оротовая кислота**.
3. **Синтез оротидилмонофосфата и уридинмонофосфорной кислоты (УМФ)**. В реакции с фосфорибозилдифосфатом (ФРДФ) к оротовой кислоте присоединяется рибозо-5-фосфат и образуется оротидилмонофосфат, непосредственный предшественник УМФ.
4. **Синтез УТФ** осуществляется в 2 стадии посредством переноса макроэргических фосфатных групп от АТФ.



Реакции фосфорилирования УМФ до УТФ

5. **Синтез ЦТФ** происходит из УТФ с затратой энергии АТФ при участии глутамина, являющегося источником NH_2 -группы.



СИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

Особенностью обмена пуринов и пиримидинов является то, что они могут образовывать не только рибонуклеотиды, но и дезоксирибонуклеотиды. Дезоксирибонуклеотидтрифосфаты необходимы клетке для синтеза ДНК. Их образование протекает в три реакции:

1. В начале процесса происходит дефосфорилирование рибонуклеозидтрифосфатов с образованием АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ.

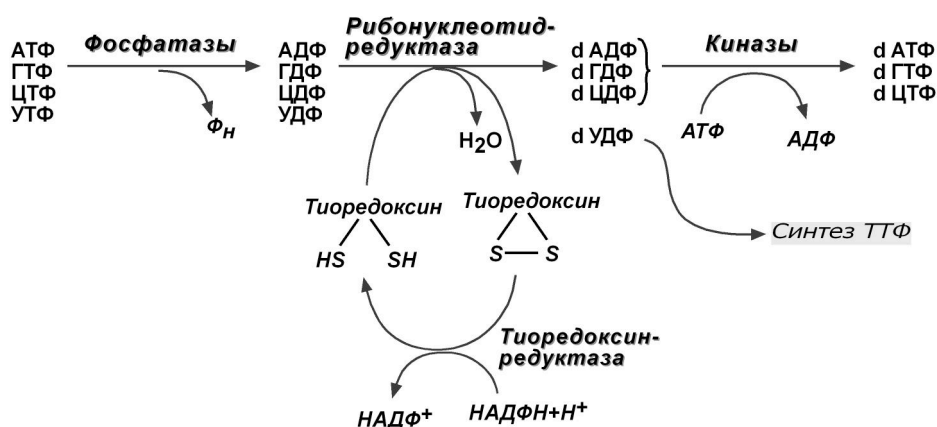


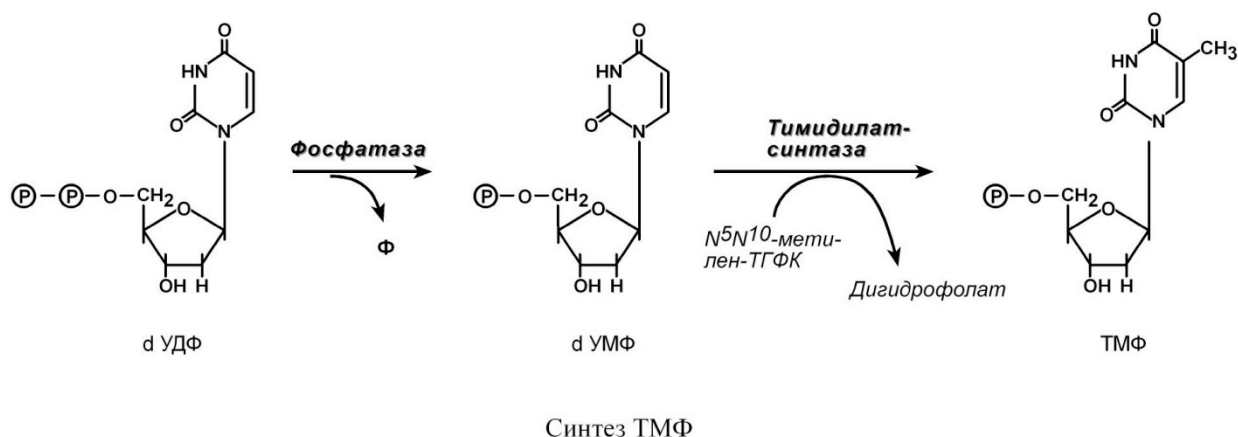
Схема синтеза дезоксирибонуклеотидов

2. Далее фермент **рибонуклеозид-редуктаза** восстанавливает АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ до дезоксирибонуклеозиддифосфатов dАДФ, dГДФ, dЦДФ, dУДФ. Донором водорода для восстановления рибозы является белок **тиоредаксин**, его SH-группы окисляются кислородом рибозы и образуется вода. Последующее восстановление тиоредаксина в рабочее состояние обеспечивается за счет НАДФН.

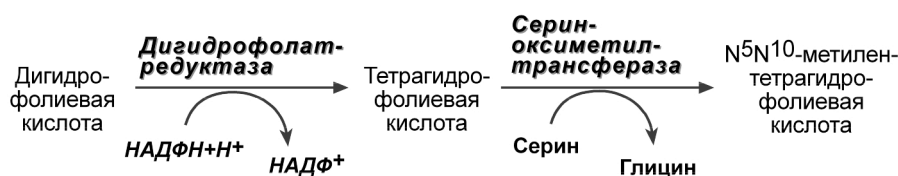
3. После образования dАДФ, dГДФ, dЦДФ фосфорилируются, а dУДФ используется для синтеза тимидилового нуклеотида.

СИНТЕЗ ТИМИДИЛТРИФОСФАТА

Три дезоксинуклеотида – dАТФ, dГТФ, dЦТФ сразу после синтеза используются для синтеза ДНК. Однако известно, что в составе ДНК нет уридиловых нуклеотидов, поэтому dУДФ не превращается в dУТФ, а идет на образование тимидилового нуклеотида. Участие в этом принимает фермент **тимидилатсинтаза**. Донором метильной группы является N^5, N^{10} -метилен-ТГФК.



Восстановление дигидрофолиевой кислоты до N^5N^{10} -метилен-ТГФК происходит при участии двух ферментов – **дигидрофолатредуктазы** и **серин-оксиметилтрансферазы** (см "Пути использования серина и глицина").



Реакции образования N^5N^{10} -метилен-ТГФК

Так как в этой реакции участвует фолиевая кислота, то ее дефицит тормозит образование ТМФ, что приводит к снижению синтеза ДНК в быстроделющихся клетках – костного мозга, эпителиальных тканей, тканях эмбриона. Побочные эффекты сульфаниламидов также связаны с замедлением синтеза ДНК.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПИРИМИДИНОВ

Физиологическая регуляция

Регуляция синтеза пиримидинов происходит по механизму обратной отрицательной связи, т.е. продукт реакции (совокупности реакций) ингибирует начальные этапы процесса. Для синтеза пиримидинов такими ингибиторами являются УТФ и ЦТФ. ЦТФ ингибирует аспараткарбамоилтрансферазу, УТФ – карбамоилфосфатсинтазу.

Синтез пиримидинов отрицательно регулируется также пуриновыми нуклеотидами АМФ и ГМФ.

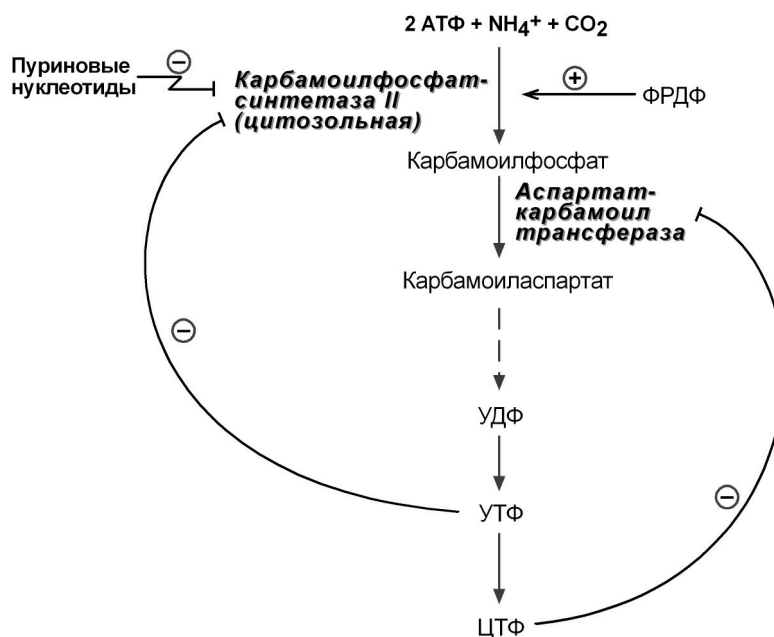
Тимидилатдифосфат (ТДФ), в свою очередь, блокирует синтез ФРДФ ферментом **ФРДФ-синтетазой** (см "Синтез пуриновых оснований и нуклеотидов"), который используется как при синтезе пиримидинов, так и при синтезе пуринов.

Лекарственная регуляция

Исключительная роль **тимидилатсинтазы** в синтезе ТМФ обусловила поиск и использование ее ингибиторов для прекращения синтеза тимидилового нуклеотида и, как следствие, блока синтеза ДНК, что нашло применение в противоопухолевой терапии ("бестиминная смерть").

Фторурацил – противоопухолевое (цитостатическое) средство, механизм его действия определяется превращением в 5-фтор-производные dУМФ и dУТФ, конкурентно ингибирующих фермент **тимидилатсинтазу**, что ведет к блокированию репликации ДНК.

Метотрексат, аминоптерин, триметоприм являются ингибиторами **дигидрофолатредуктазы**, что препятствует ресинтезу ТГФК и лишает реакцию кофермента.



Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов

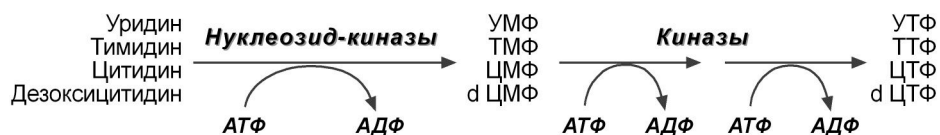
РАСПАД ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Распад пиримидиновых нуклеотидов происходит в ряде реакций:

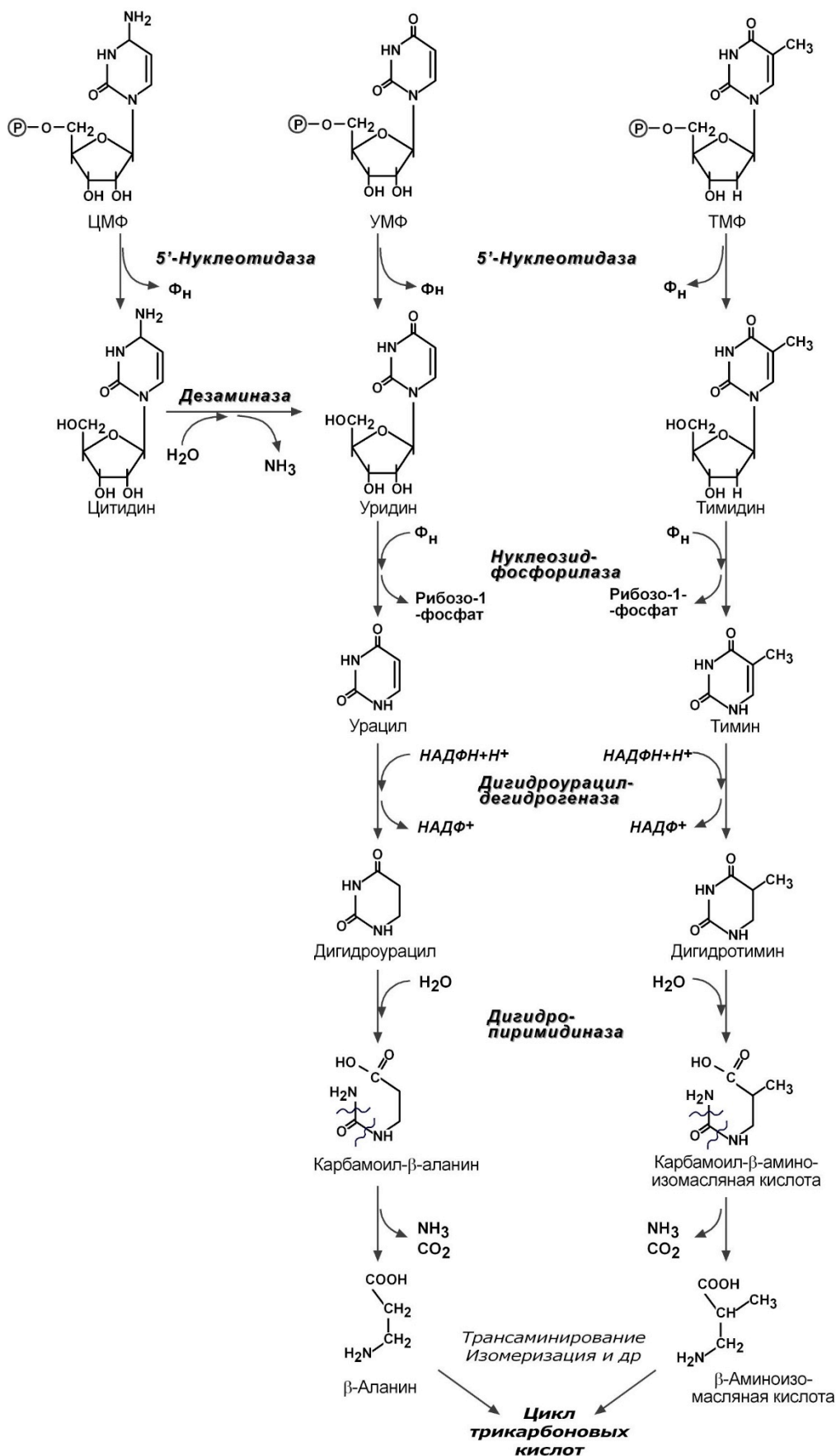
1. Отщепление 5'-фосфатной группы от ЦМФ, УМФ и ТМФ фермент **5'-нуклеотидаза**.
2. Окислительное дезаминирование цитидина – **аденозин-дезаминаза**.
3. Дерибозилирование уридина и тимидина – **нуклеозид-фосфорилаза**.
4. Восстановление урацила и тимина – **дегидрогеназа**.
5. Гидролитическое расщепление пиримидинового кольца **дигидропиримидиназой**.
6. Отщепление аммиака и углекислого газа.
7. Вовлечение β -аминокислот в реакции трансаминирования, изомеризации и далее в ЦТК.

РЕУТИЛИЗАЦИЯ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Реутилизация пиримидиновых оснований сводится к повторному использованию пиримидиновых нуклеозидов. Свободные основания реутилизироваться не способны. Источником фосфатной группы является АТФ.



Реакции реутилизации пиримидиновых оснований



Реакции катаболизма пиримидиновых нуклеотидов

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

β-АМИНОИЗОБУТИРАТАЦИДУРИЯ

Так как продукты катаболизма пиримидинов хорошо растворимы, то они хорошо выводятся с мочой и клинические симптомы патологий слабо выражены.

Примером подобного нарушения является **β-аминоизобутиратацидурия**, при котором имеется дефект соответствующей трансаминазы. Заболевание протекает бессимптомно и встречается, в основном, у японцев и китайцев (около 25%).

ОРОТАТАЦИДУРИЯ

Оротатацидурия (или оранжевая кристаллоурия) может быть наследственной и приобретенной.

Наследственная форма

Наследственная форма оротатацидурии весьма редка связана с одновременным дефектом **оротатфосфорибозилтрансферазы** и **оротидилдекарбоксилазы**, так как эти ферменты являются двумя активными центрами одного белка. Заболевание проявляется на втором полугодии жизни гипохромной мегалобластической анемией, лейкопенией, отставанием умственного и физического развития. Диагноз ставится при обнаружении в охлажденной моче оранжевых игольчатых кристаллов оротовой кислоты. Болезнь осложняется тем, что при недостатке УТФ и ЦТФ активируются первые реакции синтеза оротовой кислоты. При отсутствии лечения гибель наступает в первые годы жизни.

Однако, так как первопричиной заболевания является "пиримидиновый голод", его можно достаточно успешно корректировать с помощью приема уридина, при этом серьезно не опасаясь передозировки.

Приобретенная форма

Эта более частая форма оротатацидурии может наблюдаться:

- при дефекте каких-либо ферментов синтеза мочевины, кроме карбамоилфосфат-синтетазы. При этом карбамоилфосфат митохондрий (в норме используемый для образования мочевины) выходит из них и используется для избыточного синтеза оротовой кислоты. Заболевание обычно сопровождается гипераммониемией.
- при лечении подагры аллопуринолом, который превращается в оксипуринолмононуклеотид, являющийся ингибитором оротатдекарбоксилазы, что опять же ведет к накоплению оротата.

НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Азотистое основание **аллопуринол** используется при лечении подагры, при мочекаменной болезни и синдроме Леша-Нихана.

Лечебный эффект ряда **антивирусных препаратов** основан на их строении – они являются производными азотистых оснований и нуклеозидов. Механизм действия различных нуклеозидов основан на их фосфорилировании в зараженных вирусом клетках с превращением в нуклеотиды, в конкуренции с обычными нуклеотидами за встраивание в вирусные нуклеиновые кислоты, что останавливает размножение вируса.

МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ

Основной фигурой матричных биосинтезов являются нуклеиновые кислоты. Они представляют собой полимерные молекулы, в состав которых входят азотистые основания пяти типов, пентозы двух типов и остатки фосфорной кислоты.

Азотистые основания в нуклеиновых кислотах могут быть пуриновыми (аденин, гуанин) и пиримидиновыми (цитозин, урацил, тимин).

В зависимости от строения углевода выделяют рибонуклеиновые кислоты – содержат рибозу (**РНК**), и дезоксирибонуклеиновые кислоты – содержат дезоксирибозу (**ДНК**).

ОСНОВНОЙ ПОСТУЛАТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

В подавляющем большинстве случаев передача наследственной информации от материнской клетки к дочерней осуществляется при помощи ДНК (**репликация**). Для использования генетической информации самой клеткой необходимы РНК, образуемые на матрице ДНК (**транскрипция**). Далее РНК непосредственно участвуют на всех этапах синтеза белковых молекул (**трансляция**), обеспечивающих структуру и деятельность клетки.

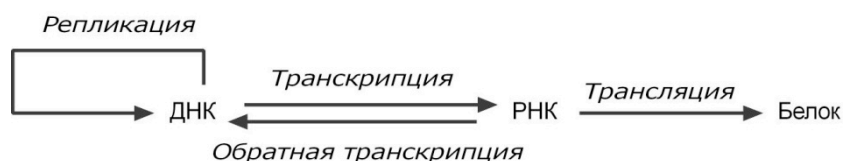


Схема центральной догмы молекулярной биологии

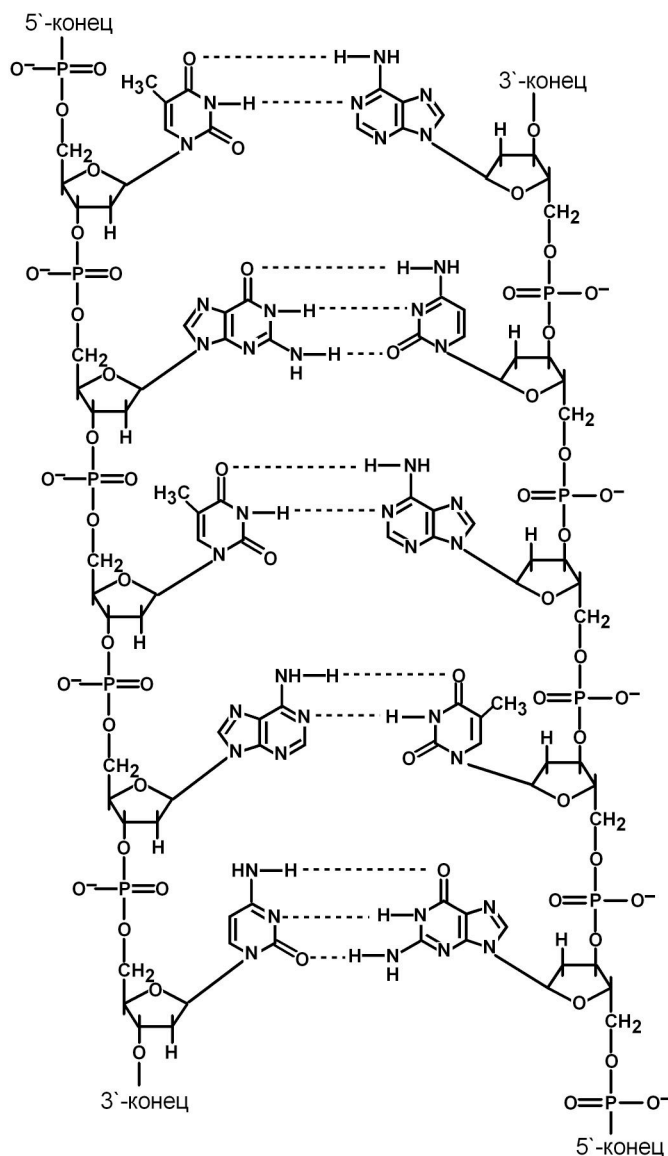
На вышесказанном основана **центральная догма молекулярной биологии**, согласно которой перенос генетической информации осуществляется только от нуклеиновой кислоты (ДНК и РНК). Получателем информации может быть другая нуклеиновая кислота (ДНК или РНК) и белок.

СТРОЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

СТРОЕНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) представляет собой двухцепочечную молекулу, в каждой цепи мономерами выступают дезоксирибонуклеотиды – dАМФ, dГМФ, dЦМФ, dТМФ. Нуклеотиды связаны между собой через фосфатные мостики между 3' и 5' атомами углерода соседних дезоксирибоз. Сахарофосфатный остов в ДНК заряжен **отрицательно** благодаря заряду фосфатных групп. В то же время пуриновые и пиримидиновые основания **гидрофобны**.

Цепи ДНК обладают направленностью, т.е. имеют 3'-конец и 5'-конец, цепи антипаралельны, т.е. направлены в разные стороны. Имеется комплементарность азотистых оснований: аденин комплементарен тимину ($A=T$), гуанин комплементарен цитозину ($G\equiv C$).



Строение ДНК

СТРОЕНИЕ ХРОМАТИНА

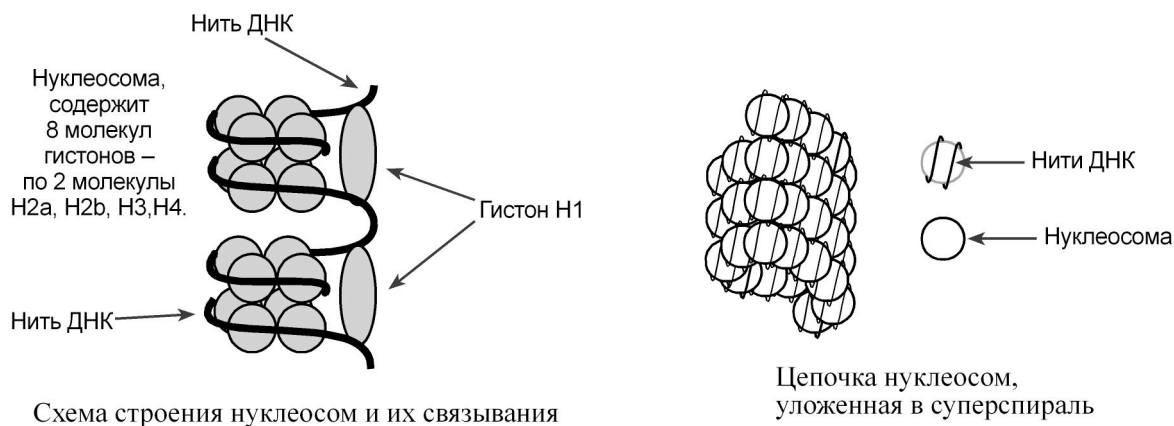
ДНК – наиболее важная часть хромосом: две двухцепочечные молекулы ДНК образуют одну хромосому. Наиболее хорошо хромосомы видны перед митозом и во время него. В покоящихся клетках хромосомный материал выглядит нечетко и распределен по всему ядру. В таком состоянии он получил название "хроматин". В составе хроматина выделяют 60% белка (гистоны и кислые белки), 35% ДНК и около 5% РНК.

Хроматин уложен в виде сферических частиц – нуклеосом, соединенных друг с другом нитью ДНК. Нуклеосома представляет собой комплекс участка молекулы ДНК и восьми молекул гистонов. В составе нуклеосомы находятся по 2 молекулы гистонов H2 α , H2 β , H3, H4. Нить ДНК, последовательно контактируя с гистонами H2 α , H2 β , H4, H3, H3, H4, H2 β , H2 α , наматывается на гистоновое ядро, которое "маскирует" 146 пар оснований ДНК. Гистон H1 связывается с нуклеосомой на участке входа и выхода ДНК, "склеивая" 2 оборота и "маскируя" еще 20 пар оснований. Таким образом, с помощью одной нуклеосомы замаскировано 166 пар оснований.

Кроме нуклеосом, в ядре присутствуют еще 2 уровня укладки ДНК: фибриллы диаметром 10 нм, состоящие из цепочки нуклеосом, и волокна, диаметром 30 нм, образующиеся при закручивании фибрилл в суперспираль. На виток такой спирали приходится 6-7 нукле-

осом. Участок ДНК между нуклеосомами называется спейсерным (англ. *space* – пространство), его длина варьирует в зависимости от вида организма и типа клеток. У человека она составляет около 50 пар нуклеотидов.

Благодаря наличию нуклеосом достигается уменьшение размеров хромосомы в 7 раз, далее происходит укладка в суперспираль фибриллы и „суперсуперспираль" волокна.



СТРОЕНИЕ РИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Рибонуклеиновая кислота (РНК) представляет собой последовательность рибонуклеозидмонофосфатов – АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ, связанных друг с другом 5'-3'-фосфодиэфирными связями. По строению РНК отличается от ДНК одонитевой структурой, значительно меньшей молекулярной массой, наличием урацила вместо тимина и рибозы вместо дезоксирибозы.

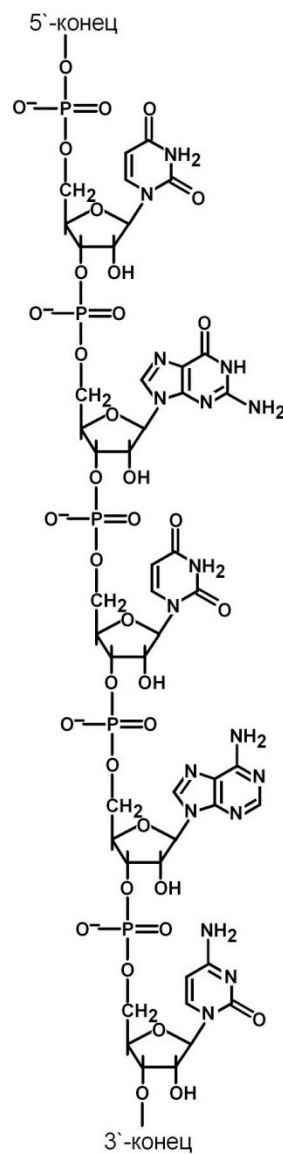
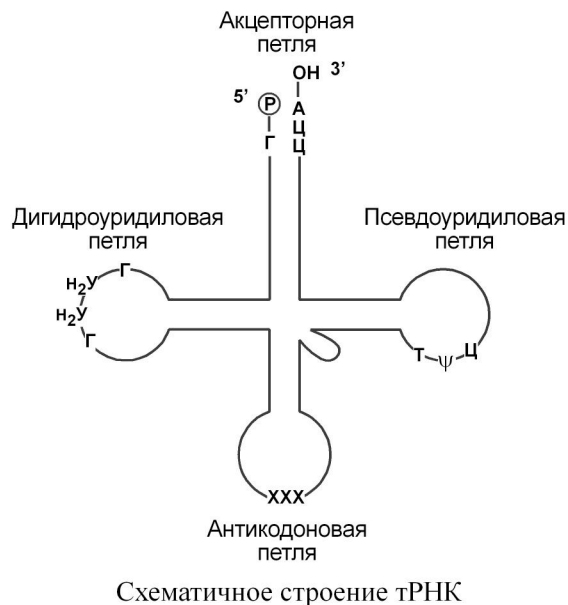
В клетке присутствует четыре типа РНК:

Матричные РНК (мРНК) представляют собой линейную последовательность нуклеотидов. К 5'-концу молекулы присоединен метилгуанозиндифосфат, на 3'-конце имеется полиадениловая последовательность (см ниже). Их функция – информационная, т.е. перенос информации о структуре белков от ДНК к месту их синтеза.

Малые РНК используются для созревания мРНК и некоторых других клеточных процессов.

Рибосомальные РНК (рРНК) прокариот и эукариот различны и отличаются величиной седиментации (скорости оседания молекулы при центрифугировании). Они участвуют в построении рибосом.

У **прокариот** есть три разновидности рРНК: 5S, 16S и 23S. Малую (30S) субчастицу рибосом образуют белки и 16S-рРНК; большую (50S) субъединицу – белки, 23S-рРНК и 5S-рРНК. У **эукариот** – в составе рибосом четыре разновидности рРНК: 5S, 5,8S, 18S и 28S. Малую (40S) субчастицу образуют белки и 18S-рРНК, большую (60S) – белки и 5S-, 5,8S-, 28S-рРНК.



Транспортные РНК (тРНК) бактерий и эукариот включают 73-93 нуклеотида. Они переносят аминокислоты из цитозоля к рибосомам. На 5'-конце тРНК находится гуаниловый нуклеотид, на 3'-конце – триплет Ц-Ц-А. Вторичная структура тРНК напоминает клеверный лист, а третичная – латинскую букву **L**. В "клеверном листе" выделяют четыре участка (или ветви, петли), каждый из которых имеет собственную функцию:

- **антикодоновый** – соединяется с кодоном матричной РНК в рибосоме,
- **псевдоуридиловый** – отвечает за связывание с рибосомой,
- **дигидроуридиловый** – отвечает за связывание с аминоацил-тРНК-синтазой,
- **акцепторный** – связывает переносимую аминокислоту.

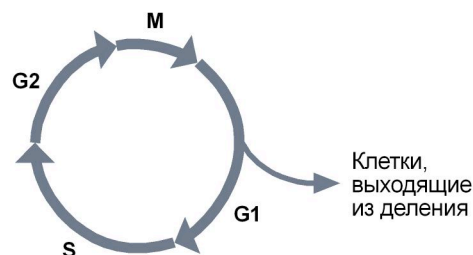
СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

Синтез ДНК происходит не беспорядочно, а в строго определенный период жизни клетки. Всего выделяют 4 фазы клеточного цикла: митоз (М), синтетическую (S), пресинтетическую (G1, от англ. *gap* – интервал), постсинтетическую (G2).

Важное участие в регуляции смены фаз клеточного цикла занимают **циклины** – белки массой 35-90 кДа, уровень которых меняется в ходе клеточного цикла. По функции циклины – это активаторные субъединицы ферментов **циклин-зависимых киназ (ЦЗК)**. Активные комплексы циклин-ЦЗК фосфорилируют внутриклеточные белки, изменяя их активность. Этим обеспечивается продвижение по клеточному циклу.

Синтез (репликация, удвоение) ДНК происходит в S-фазу клеточного цикла, когда клетка готовится к делению. Механизм репликации, как установили Мэтью Мезельсон и Франклин Сталь в 1957 г, **полуконсервативный**, т.е. на каждой нити материнской ДНК синтезируется дочерняя копия.



Клеточный цикл

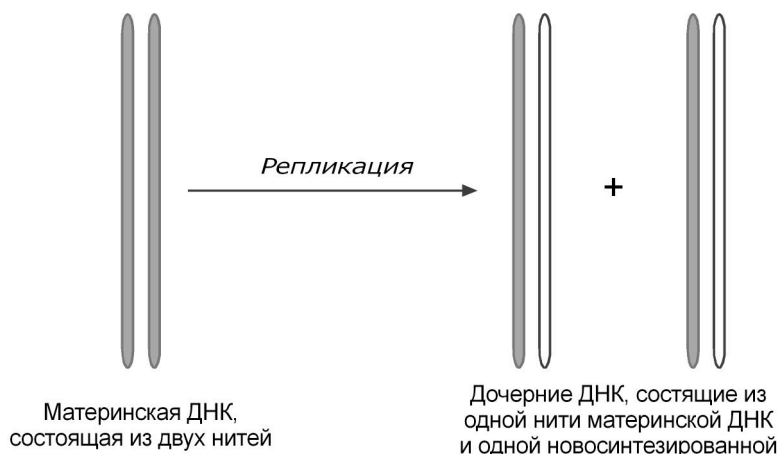


Схема полуконсервативного способа репликации

Как любой матричный биосинтез, репликация требует наличия нескольких компонентов:

- матрица – в ее роли выступает материнская нить ДНК,
- растущая цепь – дочерняя нить ДНК,
- субстраты для синтеза – dАТФ, dГТФ, dЦТФ, ТТФ,
- источник энергии – dАТФ, dГТФ, dЦТФ, ТТФ,
- ферменты.

Синтез ДНК начинается в определенных участках, получивших название точка **ori** (англ. *origin* – начало). На каждой ДНК млекопитающих точек **ori** насчитывается около 100. Репликация распространяется от этих участков в обе стороны по нитям ДНК с образованием **репликативных "пузырей"**. В каждом таком "пузыре" имеются две **репликативные "вилки"**, в которых происходит расплетание, раскручивание и непосредственный синтез ДНК. При этом репликативные вилки удаляются друг от друга. В целом вся репликация ДНК у эукариот заканчивается за 9 часов.

Синтез новой цепи ДНК идет в направлении от 5'-конца к 3'-концу, т.е. 5'-конец новой ДНК остается свободным, следующие нуклеотиды присоединяются к 3'-гидроксильной группе предыдущего нуклеотида.

В репликативной вилке в направлении 5'→3' **непрерывно** (т.е. обычным присоединением последующих нуклеотидов к предыдущим через C_3 и C_5) синтезируется только **одна** нить, а именно та, для которой направление синтеза совпадает с направлением движения репликативной вилки и соответствует направлению материнской нити 3' → 5'. По мере расплетания ДНК и движения репликативной вилки на этой материнской нити открываются участки, где возможно **безостановочное** удлинение **ведущей дочерней** нити.

Направление 5'→3' для **другой** дочерней нити ДНК противоположно движению репликативной вилки. Поэтому синтез этой отстающей нити (в направлении 5'→3') возможен только после расплетания части ДНК и освобождения участка для синтеза.

Таким образом, синтез дочерней ДНК идет фрагментарно. По имени японского исследователя синтезируемые на **отстающей** цепи отрезки ДНК назвали **фрагменты Оказаки**.

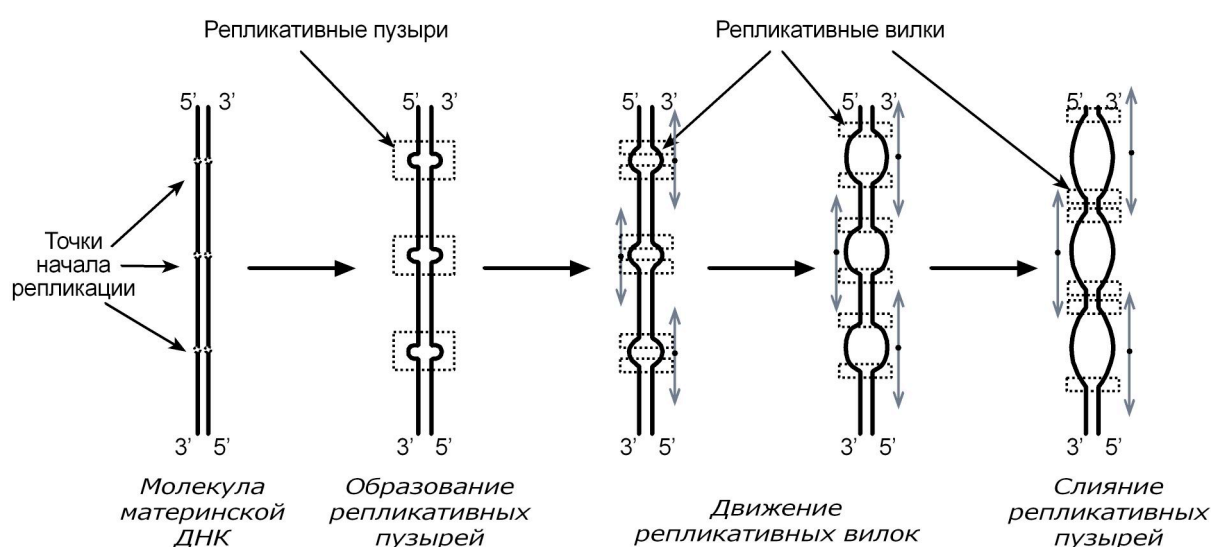


Схема возникновения репликативных пузырей и движения репликативных вилок (нити дочерней ДНК не показаны). Стрелки - направление движения репликативных вилок

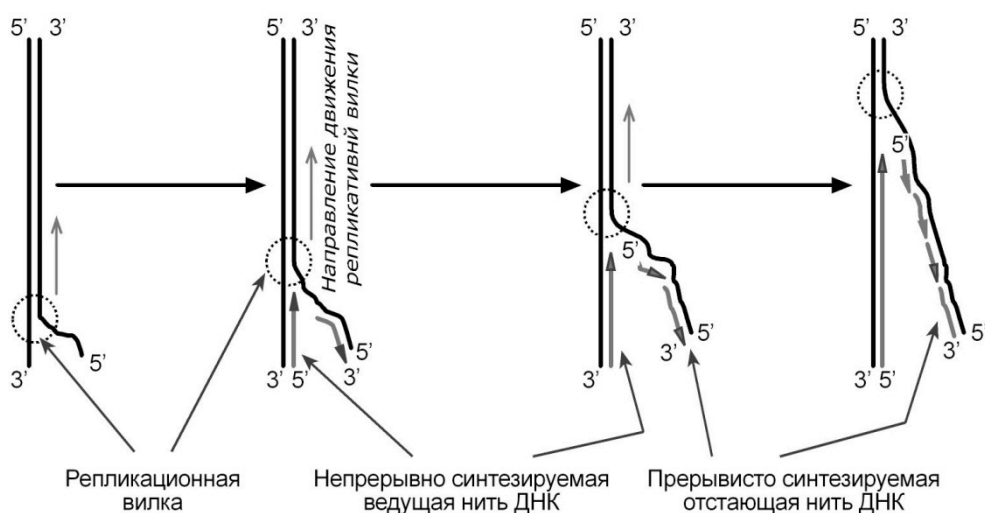
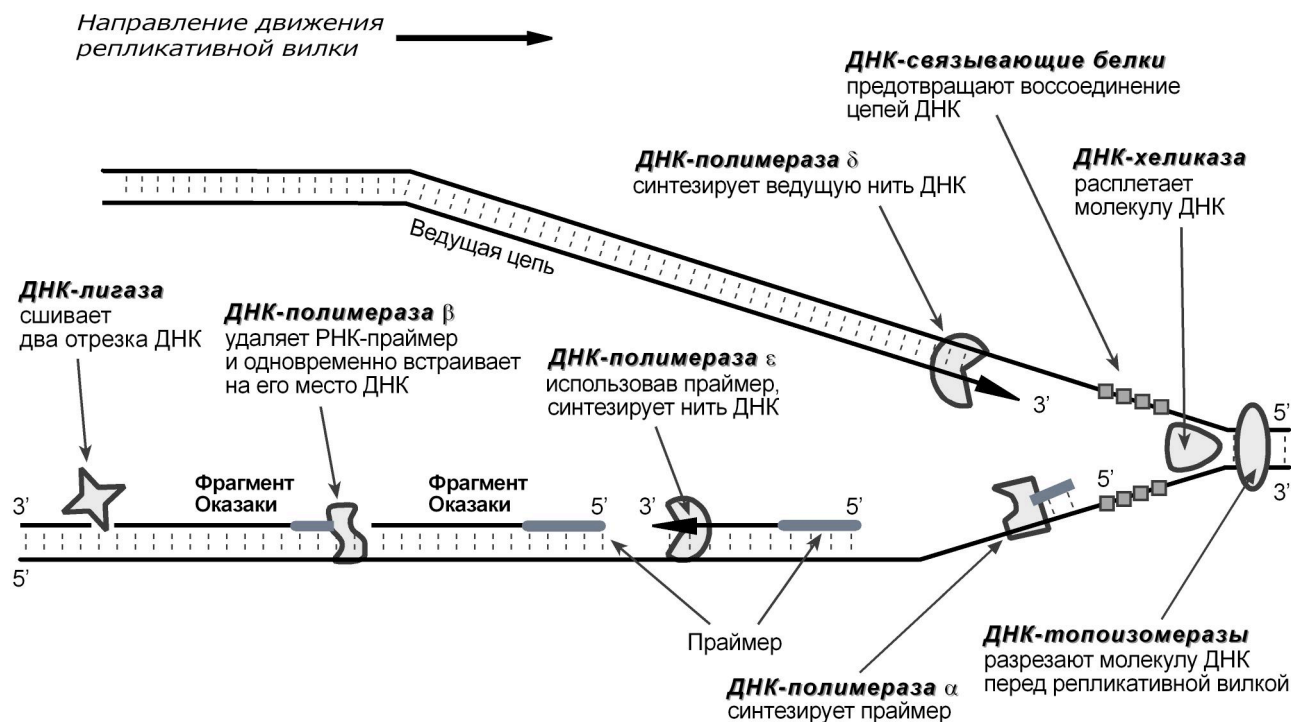


Схема движения репликативной вилки и синтеза ведущей и отстающей нитей ДНК

В хронологическом порядке события репликации разворачиваются примерно следующим образом:

1. **ДНК-топоизомеразы**, находясь перед репликативной вилкой, разрезают молекулу ДНК для облегчения ее расплетания и раскручивания.
2. **ДНК-хеликазы**, следуя за топоизомеразами, раскручивают и расплетают молекулу ДНК.
3. **ДНК-связывающие белки** (ДСБ) связывают расплетенные нити ДНК и стабилизируют их, не допуская обратного "слипания" друг с другом.
4. **ДНК-полимераза δ** (греч.: δ – дельта), согласовано со скоростью движения репликативной вилки, осуществляет элонгацию **ведущей** цепи дочерней ДНК в направлении $5' \rightarrow 3'$ на матрице одной из нитей материнской ДНК (скорость 100 пар нуклеотидов в секунду).
5. **ДНК-полимераза α** присоединяется к другой нити ДНК сразу после расплетания и в направлении $5' \rightarrow 3'$ синтезирует **праймер** (РНК-затравку) – последовательность РНК на матрице ДНК длиной от 10 до 200 нуклеотидов. После этого фермент удаляется с нити ДНК.
6. **ДНК-полимераза ϵ** проводит синтез фрагмента (длина 150-200 нуклеотидов) **отстающей** цепи дочерней ДНК в продолжение праймера. Она работает до тех пор, пока не встретит праймер предыдущего фрагмента Оказаки (синтезированного **ранее**). После этого данный фермент удаляется с цепи.
7. **ДНК-полимераза β** встает вместо ДНК-полимеразы ϵ , движется в том же направлении ($5' \rightarrow 3'$) и удаляет **рибонуклеотиды** праймера, одновременно встраивая **дезоксирибонуклеотиды** на их место. Фермент работает до полного удаления праймера, после чего сходит с цепи.
8. **ДНК-лигаза** производит сшивку отрезка, синтезированного ДНК-полимеразой ϵ , и участка отстающей цепи дочерней ДНК, встроенного ДНК-полимеразой β , (**фрагментов Оказаки**).



Основные этапы репликации ДНК и функции ферментов репликации

РЕГУЛЯЦИЯ РЕПЛИКАЦИИ

Лекарственная регуляция

1. **Дауномицин** и **актиномицин D** интеркалируют, т.е. встраиваются между нитей ДНК и препятствуют продвижению ферментов репликации.
2. **Новобиоцин** снижает активность ДНК-гиразы у бактерий, подавляя их размножение.
3. **Мелфалан** и **циклофосфамид** превращаются в организме в соединения, которые вызывают присоединение группы CH_3 или C_2H_5 к атому N^7 гуанозина обеих цепочек молекулы ДНК, что приводит к перекрестной сшивке двух спиралей ДНК и остановке репликации.

ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИЯ ДНК

Так как на геном любой неделящейся клетки постоянно оказывает влияние окружающая среда, то вполне вероятны повреждения в составе нуклеотида, также возможно встраивание неправильного нуклеотида при репликации. Такие нарушения быстро определяются специальными ферментами, пораженный участок удаляется **экзонуклеазами**, заполняется **ДНК-полимеразой β** и сшивается **ДНК-лигазой**.

В случае изменения структуры основания (например, его дезаминирование) это основание удаляется **ДНК-N-гликозидазой**, затем другими ферментами удаляется дезоксирибоза и на ее место **ДНК-полимеразой β** и **ДНК-лигазой** встраивается нужный нуклеотид.

ГИБРИДИЗАЦИЯ ДНК-ДНК И ДНК-РНК

Если нагреть раствор ДНК выше температуры 90°C или сдвинуть pH в резко щелочную или резко кислую стороны, то водородные связи между нитями ДНК разрушаются и двойная спираль расплетается. Происходит денатурация ДНК или, по-другому, **плавление**. Если удалить агрессивный фактор, то происходит ренатурация или **отжиг**. При отжиге нити ДНК "отыскивают" комплементарные участки друг у друга и, в конце концов, вновь сворачиваются в двойную спираль.

Если в одной "пробирке" провести плавление и отжиг смеси ДНК человека и мыши, то некоторые участки цепей ДНК мыши будут воссоединяться с комплементарными участками цепей ДНК человека с образованием **гибридов**. Число таких участков зависит от степени родства видов. Чем ближе виды между собой, тем больше участков комплементарности нитей ДНК. Это явление называется **гибридизация ДНК-ДНК**.

Если в растворе присутствует РНК, то можно осуществить **гибридизацию ДНК-РНК**. Такая гибридизация помогает установить близость определенных последовательностей ДНК с какой-либо РНК.

Гибридизация ДНК-ДНК и ДНК-РНК используется как эффективное средство в молекулярной генетике.

СИНТЕЗ РНК – ТРАНСКРИПЦИЯ

Прежде чем начнут синтезироваться белки, информацию об их строении необходимо "достать" из ДНК и доставить ее к месту синтеза белков. Этим занимаются **информационные** или **матричные РНК**. Одновременно клетке нужны транспортеры аминокислот – **транспортные РНК** и структурные компоненты органелл, синтезирующих белок, – **рибосомальные РНК**. Вся информация о строении транспортных и рибосомальных РНК также находится в ДНК.

Поэтому существует процесс переписывания или **транскрипции** данных с ДНК на РНК (англ. *transcription* – переписывание) – биосинтез РНК на матрице ДНК.

Как в любом матричном биосинтезе в транскрипции выделяют 5 необходимых элементов:

- матрица – одна из цепей ДНК,
- растущая цепь – РНК,

- субстрат для синтеза – рибонуклеотиды (УТФ, ГТФ, ЦТФ, АТФ),
- источник энергии – УТФ, ГТФ, ЦТФ, АТФ.
- ферменты РНК-полимеразы и белковые факторы транскрипции.

Биосинтез РНК происходит в участке ДНК, который называется **транскриптон**, с одного края он ограничен **промотором** (начало), с другого – **терминатором** (конец).

РНК-полимеразы эукариот имеют по две больших субъединицы и несколько малых субъединиц.

СТАДИИ ТРАНСКРИПЦИИ

Выделяют три стадии транскрипции: инициация, элонгация и терминация.

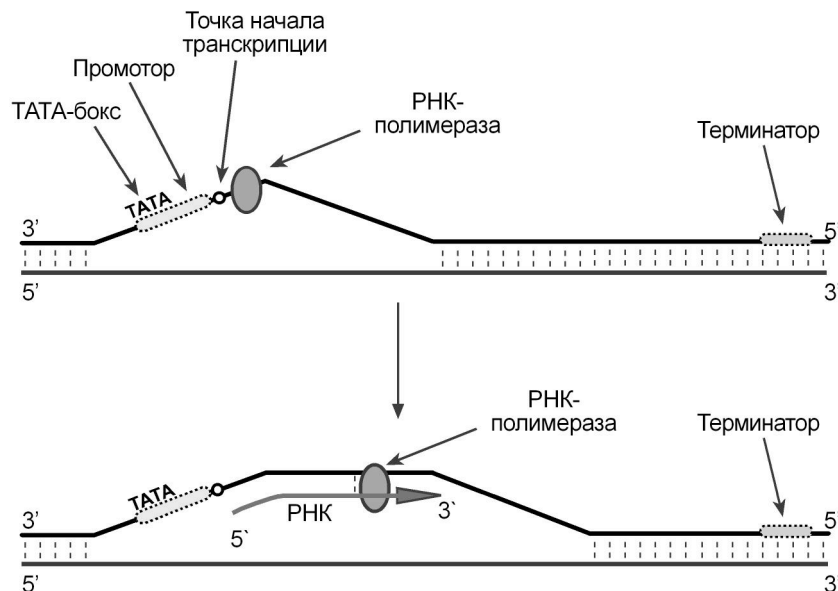
Инициация

Промотор содержит стартовый сигнал транскрипции – **ТАТА-бокс** – определенную последовательность нуклеотидов ДНК, связывающую первый фактор инициации **ТАТА-фактор**. Этот ТАТА-фактор обеспечивает присоединение **РНК-полимеразы** к той нити ДНК, которая будет использоваться в качестве шаблона для транскрипции (**матричная нить ДНК**). Так как промотор ассиметричен ("ТАТА"), то он связывает РНК-полимеразу только в одной ориентации, что определяет направление транскрипции от 5'-конца к 3'-концу (5'→3'). Для связывания РНК-полимеразы с промотором необходим еще один фактор инициации – **σ-фактор** (греч. σ – "сигма"), но сразу после синтеза затравочного фрагмента РНК (длиной 8-10 рибонуклеотидов) σ-фактор отрывается от фермента.

Другие факторы инициации раскручивают спираль ДНК перед РНК-полимеразой.

Элонгация

Белковые факторы элонгации обеспечивают продвижение РНК-полимеразы вдоль ДНК и расплетают молекулу ДНК на протяжении примерно 17 нуклеотидных пар. РНК-полимераза продвигается со скоростью 40-50 нуклеотидов в секунду в направлении 5'→3'. Фермент использует АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ одновременно в качестве субстрата и в качестве источника энергии.



Основные элементы и процесс транскрипции

Терминация

РНК-полимераза остановится, когда достигнет терминирующих кодонов. С помощью белкового фактора терминации, так называемого **ρ-фактора** (греч. ρ – "ро"), от матрицы ДНК отделяются фермент и синтезированная молекула РНК, которая является **первичным транскриптом**, предшественником мРНК или тРНК или рРНК.

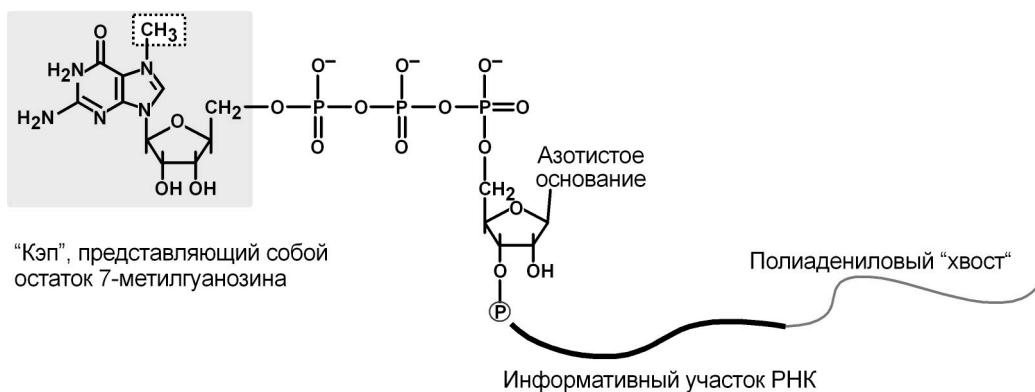
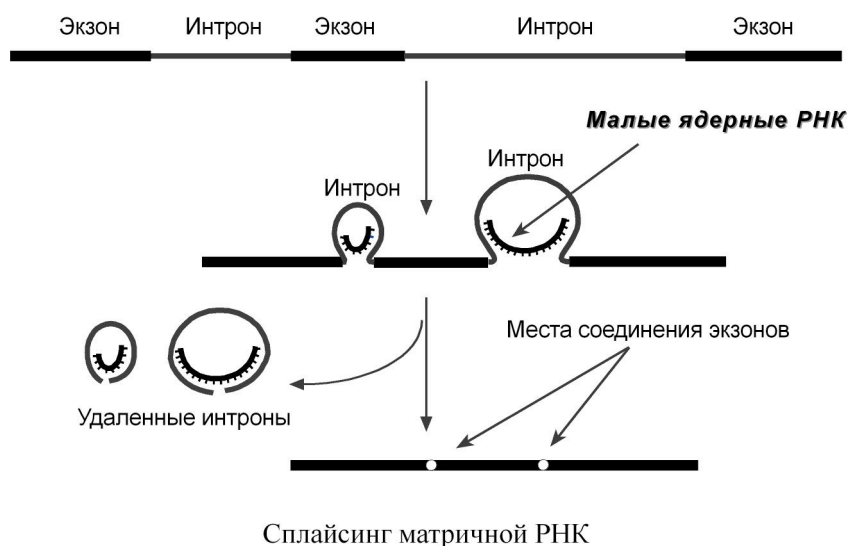
ПРОЦЕССИНГ РНК

Сразу после синтеза первичные транскрипты РНК по разным причинам еще не имеют активности, являются "незрелыми" и в дальнейшем претерпевают ряд изменений, которые называются **процессинг**. У эукариот процессингу подвергаются все виды пре-РНК, у прокариот – только предшественники рРНК и тРНК.

ПРОЦЕССИНГ ПРЕДШЕСТВЕННИКА мРНК

При транскрипции участков ДНК, несущих информацию о белках, образуются **гетерогенные** ядерные РНК, по размеру намного превосходящие мРНК. Дело в том, что из-за мозаичной структуры генов эти гетерогенные РНК включают в себя информативные (**экзоны**) и неинформативные (**интроны**) участки.

1. **Сплайсинг** (англ. *splice* - склеивать встык) – особый процесс, в котором при участии малых ядерных РНК происходит удаление интронов и сохранение экзонов.



Схематичное представление матричной РНК эукариот

2. **Кэпирование** (англ. *cap* – шапка) – происходит еще во время транскрипции. Процесс состоит в присоединении к 5'-трифосфату концевому нуклеотиду пре-мРНК 5'-углерода

N^7 -метил-гуанозина. "Кэп" необходим для защиты молекулы РНК от экзонуклеаз, работающих с 5'-конца, а также для связывания мРНК с рибосомой и для начала трансляции.

3. **Полиаденилирование** – при помощи полиаденилат-полимеразы с использованием молекул АТФ происходит присоединение к 3'-концу РНК от 100 до 200 адениловых нуклеотидов, формирующих поли (А)-хвост. Поли (А)-хвост необходим для защиты молекулы РНК от экзонуклеаз, работающих с 3'-конца.

ПРОЦЕССИНГ ПРЕДШЕСТВЕННИКА РРНК

Предшественники рРНК являются более крупными молекулами по сравнению со зрелыми рРНК. Их созревание сводится к разрезанию прерибосомной РНК на более мелкие формы, которые уже непосредственно участвуют в формировании рибосомы. У эукариот существуют 5S-, 5,8S-, 18S-, и 28S-рРНК. При этом 5S-рРНК синтезируется отдельно, а большая прерибосомная 45S-РНК расщепляется специфичными нуклеазами с образованием 5,8S-рРНК, 18S-рРНК, и 28S-рРНК.

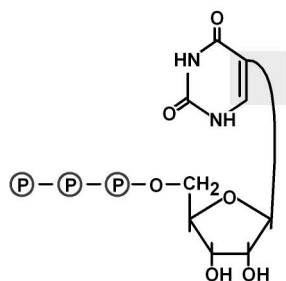
У прокариот молекулы рибосомальной РНК совсем иные по своим свойствам (5S-, 16S-, 23S-рРНК), что является основой изобретения и использования ряда антибиотиков в медицине.

ПРОЦЕССИНГ ПРЕДШЕСТВЕННИКА тРНК

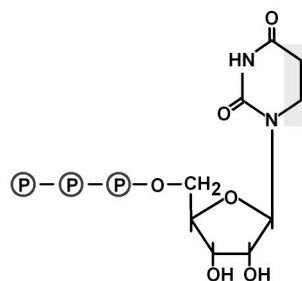
1. **Формирование** на 3'-конце последовательности Ц-Ц-А. Для этого у одних пре-тРНК с 3'-конца удаляются лишние нуклеотиды до "обнажения" триплета Ц-Ц-А, у других идет присоединение этой последовательности.

2. **Формирование антикодоновой петли** происходит путем сплайсинга и удаления интрона в средней части пре-тРНК.

3. **Модификация нуклеотидов** в молекуле путем дезаминирования, метилирования, восстановления. Например, образование псевдоуридина и дигидроуридина.



Псевдоуридиловый нуклеотид



Дигидроуридиловый нуклеотид

Строение некоторых модифицированных нуклеотидов в составе тРНК

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

Так как транскрипция связывает ядро – "мозг" клетки, ее "банк знаний" и белки, "рабочих лошадей" клетки, то от качества и активности транскрипции зависит объем синтеза тех или иных белков, жизнедеятельность клетки, ее способность адаптироваться к окружающей обстановке.

У прокариот и эукариот регуляция транскрипции происходит, естественно, по-разному, хотя некоторые моменты похожи.

Прокариоты

Регуляция биосинтеза белка у прокариот осуществляется на уровне транскрипции мРНК. В настоящее время принята теория оперона, сформулированная Франсуа Жакобом и Жаком Моно. В основе теории лежат следующие понятия:

- **оперон** – группа тесно связанных между собой генов, которые программируют образование структурных белков и ферментов в клетке,
- **конституитивные** гены – те, которые активны в клетках всегда, независимо от ее активности,
- **индуцибельные** гены – те, которые считываются при необходимости,
- **ген-регулятор** – ген, регулирующий работу оперона, но не входящий в его состав. Он синтезирует белок-регулятор (чаще называемый белок-**репрессор**), который может быть в **активной** или **неактивной** форме,
- **ген-оператор** – участок ДНК, способный связываться с белком-регулятором, и "решающий" нужно работать РНК-полимеразе или нет.

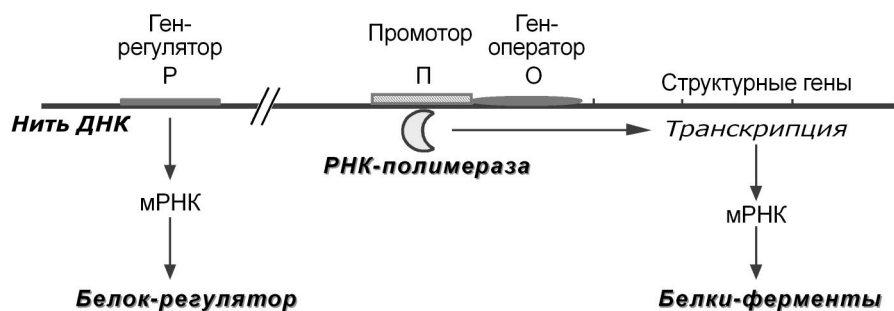


Схема строения оперона

Лактозный оперон

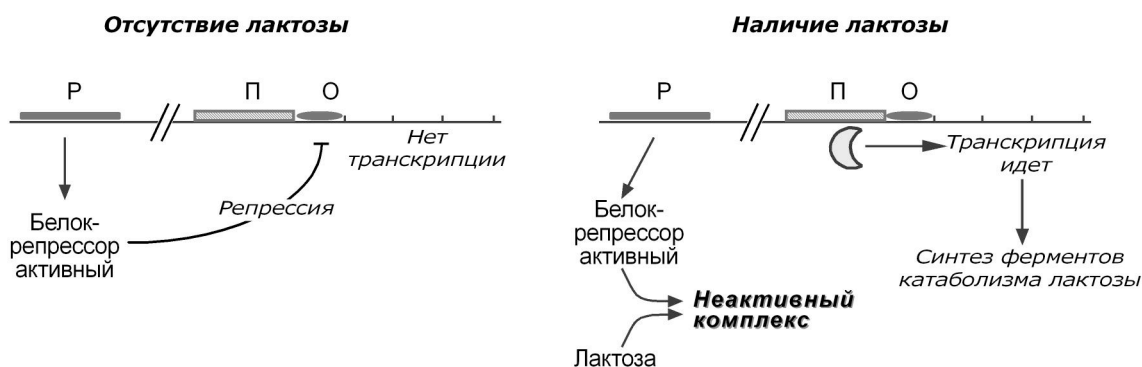
Лактозный оперон в целом отвечает за катаболизм лактозы.

При изучении *E.coli* было замечено, что в клетке может быть две взаимоисключающие ситуации:

- активность одного из ферментов катаболизма лактозы **низка**, если в среде **имеется глюкоза**.
- но активность этого фермента резко **повышается** в обратной ситуации, т.е. при **отсутствии глюкозы** и при **наличии лактозы**.

На основании этих наблюдений была предложена схема регуляции оперона по **механизму индукции**:

1. В отсутствие лактозы **активный белок-репрессор** связывается с оператором и блокирует синтез мРНК, кодирующей ферменты катаболизма лактозы. В результате эти ферменты **не образуются**.



Строение и работа лактозного оперона

2. Если глюкозы нет, а **лактоза есть**, то последняя связывается с белком-репрессором и ингибирует его, не давая связаться с геном-оператором. Это позволяет РНК-полимеразе

считывать информацию, отвечающую за **синтез ферментов** катаболизма лактозы, и синтезировать мРНК.

Таким образом, **лактоза является индуктором транскрипции**.

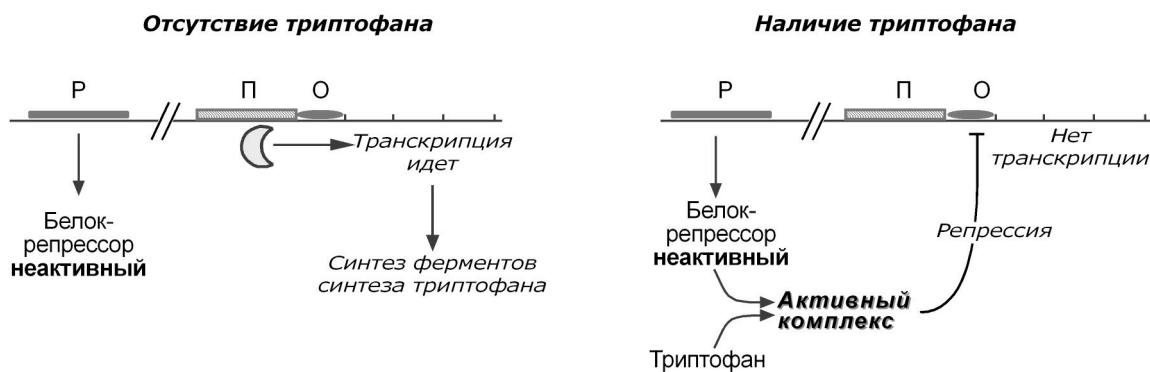
Триптофановый оперон

Триптофановый оперон в целом отвечает за синтез триптофана.

Функционирование триптофанового оперона в некотором смысле противоположно лактозному. Регуляция осуществляется по **механизму репрессии**.

1. В отличие от лактозного оперона, белок-репрессор синтезируется в **неактивном** состоянии и не может заблокировать транскрипцию генов, кодирующих ферменты синтеза триптофана. Синтез этой аминокислоты будет в клетке продолжаться до тех пор, пока в питательной среде не появится триптофан.
2. Триптофан соединяется с белком-репрессором и **активирует** его. Далее такой активный комплекс присоединяется к гену-оператору и блокирует транскрипцию. Таким образом, **при наличии** триптофана в среде **прекращается** его внутриклеточный синтез, экономятся ресурсы и энергия бактериальной клетки.

В этом случае **триптофан является репрессором транскрипции**.



Строение и работа триптофанового оперона

Эукариоты

Внутриклеточная регуляция

Существенное усложнение эукариотических организмов повлекло за собой появление новых способов регуляции активности транскрипции.

Амплификация – это увеличение количества генов, точнее многократное копирование одного гена. Естественно, все полученные копии равнозначны и одинаково активно обеспечивают транскрипцию.

Энхансеры (англ. *to enhance* - усиливать) – это участки ДНК в 10-20 пар оснований, способные значительно **усиливать** экспрессию генов той же ДНК. В отличие от промоторов они значительно удалены от транскрипционного участка и могут располагаться от него в любом направлении (к 5'-концу или к 3'-концу). Сами энхансеры не кодируют какие-либо белки, но способны связываться с регуляторными белками (подавляющими транскрипцию).

Сайленсеры (англ. *silence* – молчание) – участки ДНК, в принципе схожие с энхансерами, но они способны **замедлять** транскрипцию генов, связываясь с регуляторными белками (которые ее активируют).

Перестройка генов. К подобным процессам относится **кроссинговер** – обмен участками гомологичных хромосом, и более сложный процесс – **сайт-специфичная рекомбинация**, которая изменяет положение и порядок нуклеотидных последовательностей в геноме.

Процессинг мРНК – некоторые пре-мРНК подвергаются разным вариантам сплайсинга (**альтернативный сплайсинг**) в результате чего образуются разные мРНК, и соответственно, белки с разной функцией.

Изменение стабильности мРНК – чем выше продолжительность жизни мРНК в цитозоле клетки, тем больше синтезируется соответствующего белка.

Лекарственная регуляция

Ингибирование

1. Гетероциклические соединения **доксорибуцин, дауномицин и актиномицин D** обладают способностью **интеркалировать** (встраиваться между нитей молекулы ДНК) между двумя соседними парами оснований Г-Ц. В результате возникает препятствие для движения РНК-полимеразы ("заедание молнии") и остановка транскрипции.

2. **Рифампицин** связывается с β -субъединицей РНК-полимеразы **прокариот** и ингибирует ее. Благодаря такой избирательности действия рифампицин действует только на бактерии и является препаратом для лечения туберкулеза.

3. **α -Аманитин**, октапептид бледной поганки (*Amanita phalloides*) блокирует РНК-полимеразу II **эукариот** и предотвращает продукцию мРНК.

Активация

Активация транскрипции используется в клинике намного реже и заключается в применении аналогов стероидных гормонов для достижения анаболического эффекта в организме (см "Гормоны"/"Механизм действия стероидных гормонов").

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Генетический (биологический) код – это способ перевода четырехзначного (А, Г, У, Ц) языка нуклеотидов в двадцатизначный язык аминокислотной последовательности.

Свойства биологического кода

Триплетность – три нуклеотида формируют **кодон**, кодирующий аминокислоту. Всего насчитывают 61 смысловой кодон.

Специфичность (или однозначность) – каждому кодону соответствует только одна аминокислота.

Вырожденность – одной аминокислоте может соответствовать несколько кодонов.

Универсальность – биологический код одинаков для всех видов организмов на Земле (однако в митохондриях млекопитающих есть исключения).

Колинеарность – последовательность кодонов соответствует последовательности аминокислот в кодируемом белке.

Неперекрываемость – триплеты не накладываются друг на друга, располагаясь рядом.

Отсутствие знаков препинания – между триплетами нет дополнительных нуклеотидов или каких-либо иных сигналов.

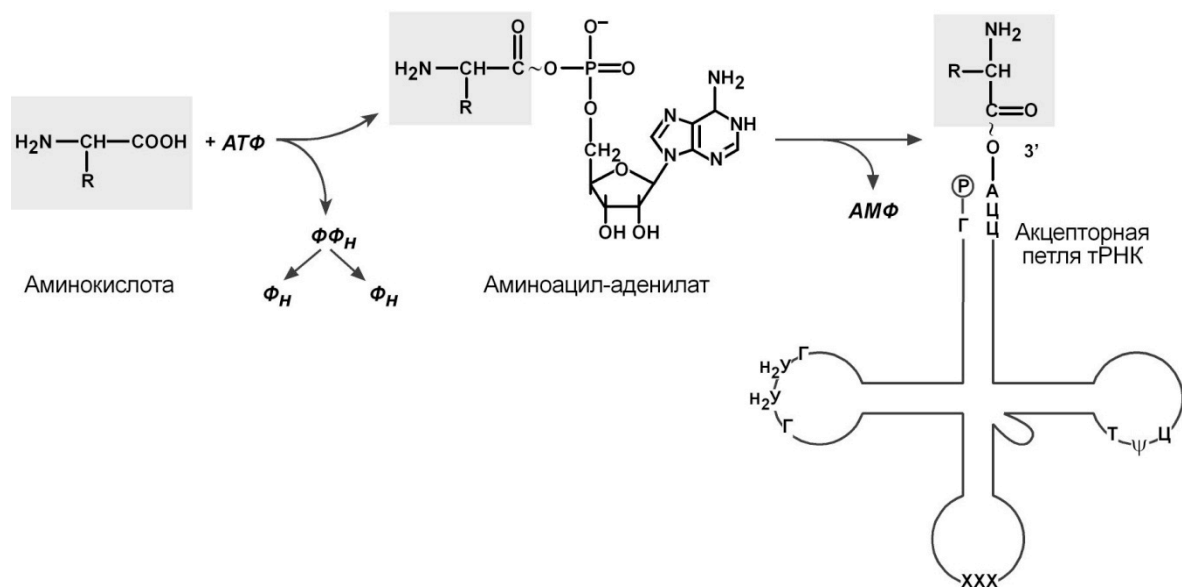
Однонаправленность – при синтезе белка считывание кодонов идет последовательно, без пропусков или возвратов назад.

АДАПТОРНАЯ РОЛЬ ТРАНСПОРТНЫХ РНК

Транспортные РНК являются единственным посредником между 4-х буквенной последовательностью нуклеиновых кислот и 20-ти буквенной последовательностью белков. Именно от наличия того или иного антикодона в тРНК зависит, какая аминокислота включится в белковую молекулу, т.к. ни рибосома, ни мРНК не узнают аминокислоту. Таким образом, адапторная роль тРНК заключается: 1) в специфичном связывании с аминокислотами, 2) во включении аминокислот в белковую цепь в соответствии с матрицей мРНК.

Избирательное присоединение аминокислоты к тРНК осуществляется ферментом **аминоацил-тРНК-синтетазой**, имеющей специфичность одновременно к двум соединениям: какой-либо аминокислоте и соответствующей ей тРНК. Для реакции требуется две макроэргические связи АТФ. Аминокислота присоединяется к 3'-концу акцепторной петли тРНК через α -карбоксильную группу, и связь между аминокислотой и тРНК становится **макроэргической**. α -Аминогруппа остается свободной.

Так как существует около 60 различных тРНК, то некоторым аминокислотам соответствует по две или более тРНК. Различные тРНК, присоединяющие одну аминокислоту, называют **изоакцепторными**.



СИНТЕЗ БЕЛКА – ТРАНСЛЯЦИЯ

Трансляция (англ. *translation* – перевод) – это биосинтез белка на матрице мРНК.

После переноса информации с ДНК на матричную РНК начинается синтез белков. Каждая зрелая мРНК несет информацию только об **одной** полипептидной цепи. Если клетке необходимы другие белки, то необходимо транскрибировать мРНК с иных участков ДНК.

Биосинтез белков или **трансляция** происходит на рибосомах, внутриклеточных белок-синтезирующих органеллах, и включает 5 ключевых элементов:

- матрица – матричная РНК,
- растущая цепь – полипептид,
- субстрат для синтеза – 20 протеиногенных аминокислот,
- источник энергии – ГТФ,
- рибосомальные белки, рРНК и белковые факторы.

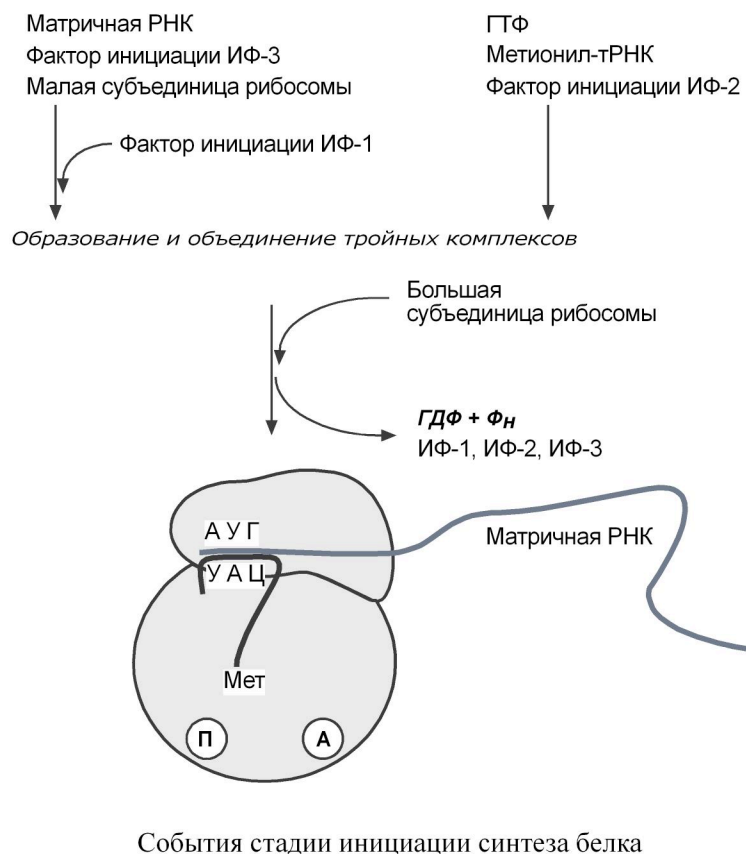
Выделяют три основных стадии трансляции: инициация, элонгация, терминация.

ИНИЦИАЦИЯ

Для инициации необходимы **мРНК**, **ГТФ**, **малая** и **большая** субъединицы рибосомы, три белковых фактора инициации (**ИФ-1**, **ИФ-2**, **ИФ-3**), метионин и тРНК для метионина.

В начале этой стадии формируются два тройных комплекса:

- **первый комплекс** – мРНК + малая субъединица + ИФ-3,
- **второй комплекс** – метионил-тРНК + ИФ-2 + ГТФ.



После формирования тройные комплексы объединяются с большой субъединицей рибосомы. В этом процессе активно участвуют белковые факторы инициации, источником энергии служит ГТФ. После сборки комплекса иницирующая **метионил-тРНК** связывается с **первым кодоном АУГ** матричной РНК и располагается в **П-центре** (пептидный центр) большой субъединицы. **А-центр** (аминоацильный центр) остается свободным, он будет задействован на стадии элонгации для связывания аминоксил-тРНК.

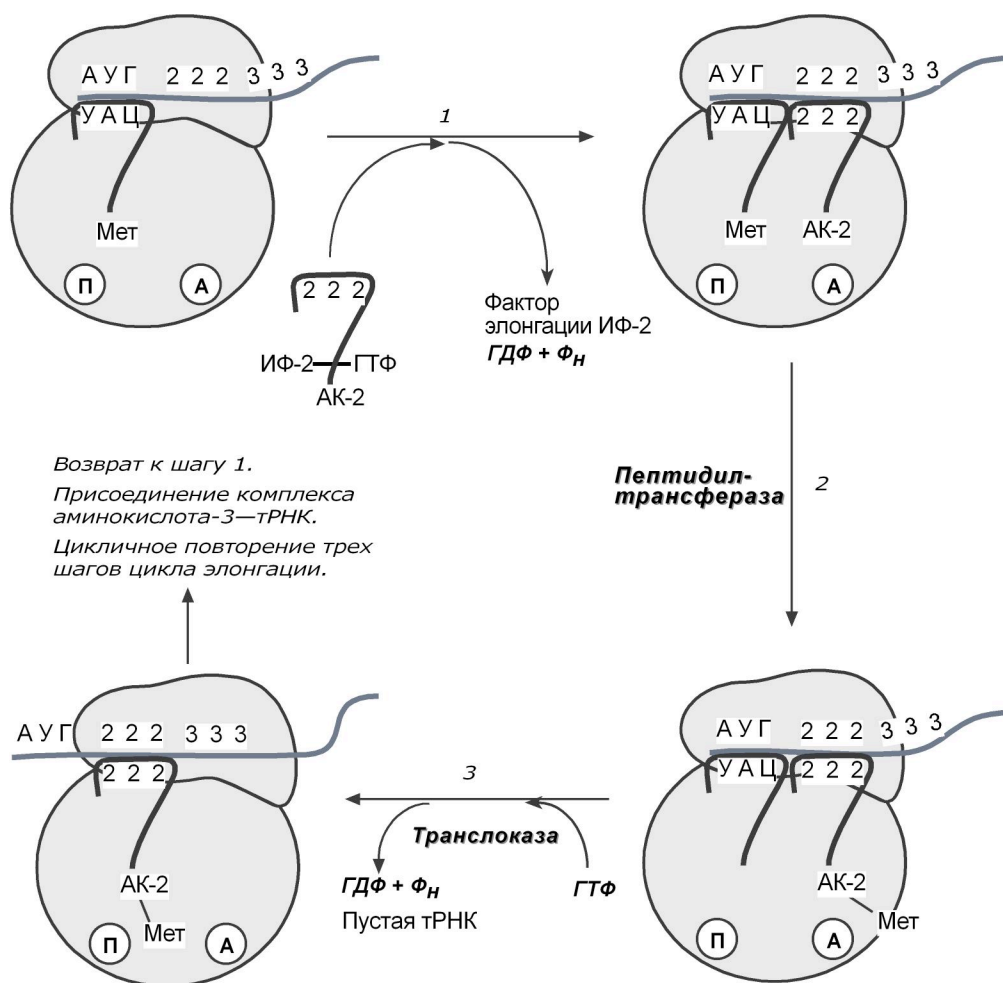
После присоединения большой субъединицы начинается стадия элонгации.

ЭЛОНГАЦИЯ

Для этой стадии необходимы все 20 аминокислот, тРНК для всех аминокислот, белковые факторы элонгации, ГТФ. Удлинение цепи происходит со скоростью примерно 20 аминокислот в секунду.

Элонгация представляет собой **циклический процесс**. Второй цикл (и следующие циклы) элонгации включает три шага:

1. Присоединение аминоксил-тРНК (еще второй) к кодону мРНК (еще второму) – аминокислота при этом встраивается в А-центр рибосомы. Источником энергии служит ГТФ.
2. Фермент **пептидилтрансфераза** осуществляет перенос метионина с метионил-тРНК (из П-центра) на вторую аминоксил-тРНК (в А-центре) с **образованием пептидной связи** между метионином и второй аминокислотой. При этом уже активированная COOH -группа метионина связывается со свободной NH_2 -группой второй аминокислоты. Здесь источником энергии служит макроэргическая связь между аминокислотой и тРНК.



События первого цикла стадии элонгации синтеза белка

3. Фермент **транслоказа перемещает мРНК** относительно рибосомы таким образом, что первый кодон АУГ оказывается вне рибосомы, второй кодон становится напротив П-центра, напротив А-центра оказывается третий кодон. Для этих процессов необходима затрата энергии **ГТФ**. Так как вместе с мРНК перемещаются закрепленные на ней тРНК, то иницирующая первая тРНК выходит из рибосомы, вторая тРНК с дипептидом помещается в П-центр.
 4. **Второе повторение цикла** – начинается с присоединения **третьей** аминоацил-тРНК к **третьему** кодону мРНК, аминокислота-3 становится в А-центр. Далее трансферазная реакция повторяется и образуется **трипептид**, занимающий **А-центр**, после чего он смещается в П-центр в транслоказной реакции.
 5. В **пустой А-центр** входит **четвертая** аминоацил-тРНК и все повторяется.
- Цикл элонгации (реакции 1,2,3) повторяется столько раз, сколько аминокислот необходимо включить в полипептидную цепь.

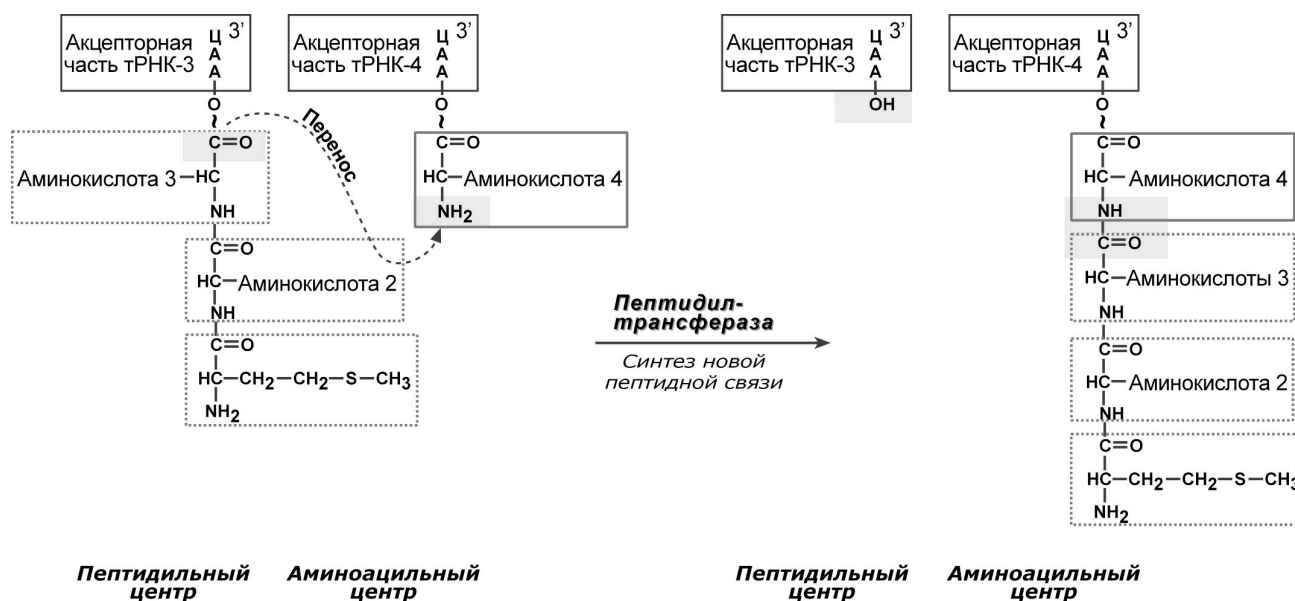


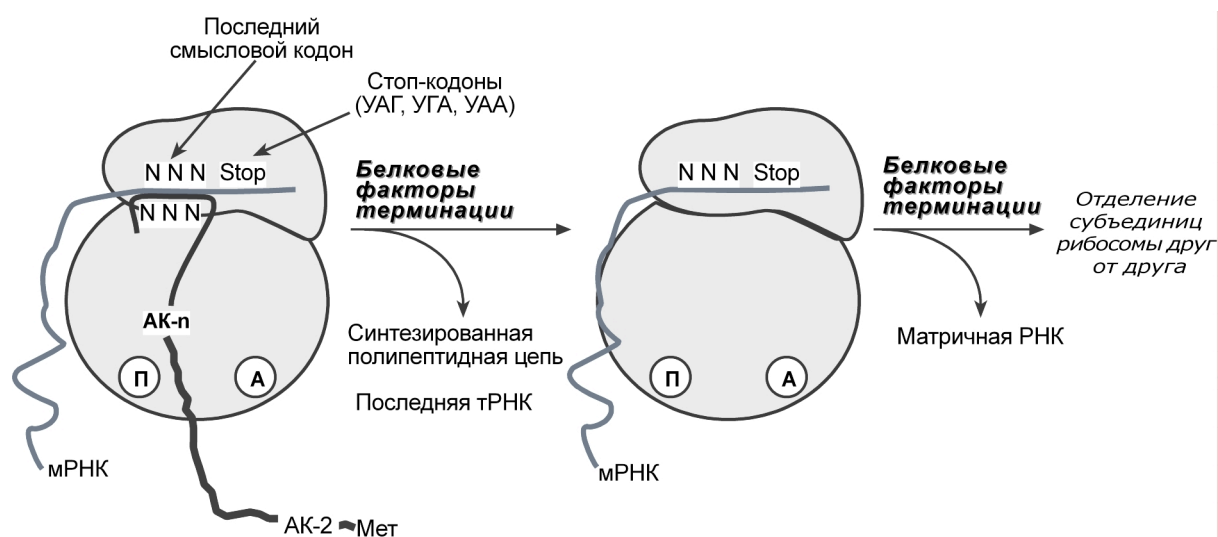
Схема образования пептидной связи в третьем цикле стадии элонгации при встраивании четвертой аминокислоты в пептид (субъединицы рибосомы, большая часть тРНК и мРНК не показаны)

ТЕРМИНАЦИЯ

Синтез белка продолжается до тех пор, пока рибосома не достигнет на мРНК особых терминирующих кодонов – **стоп-кодонов** УАА, УАГ, УГА. Данные триплеты не кодируют ни одной из аминокислот, их также называют нонсенс-кодонами. При вхождении этих кодонов внутрь рибосомы происходит активация белковых факторов терминации, которые последовательно катализируют:

1. Гидролитическое отщепление полипептида от конечной тРНК.
2. Отделение от П-центра последней, уже пустой, тРНК.
3. Диссоциацию рибосомы.

Источником энергии для завершения трансляции является ГТФ.



События стадии терминации синтеза белка

ПОЛИРИБОСОМЫ

По причине того, что продолжительность жизни матричной РНК невелика, перед клеткой стоит задача использовать ее максимально эффективно, т.е. получить максимальное количество "белковых копий". Для достижения этой цели на каждой мРНК может располагаться не одна, а несколько рибосом, встающих последовательно друг за другом и синтезирующих пептидные цепи. Такие образования называются **полирибосомы**.

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

Чаще всего в результате трансляции полипептидные цепи образуются в неактивной форме, поэтому необходимы дополнительные изменения – **процессинг**.

К реакциям процессинга относятся:

1. Удаление с N-конца **метионина** или даже нескольких аминокислот специфичными аминопептидазами.
2. Образование **дисульфидных** мостиков между остатками цистеина.
3. Частичный протеолиз – удаление **части пептидной цепи**, как в случае с инсулином или протеолитическими ферментами ЖКТ.
4. Присоединение **химической группы** к аминокислотным остаткам белковой цепи:
 - **фосфорной** кислоты – например, фосфорилирование по Сер, Тре, Тир используется при регуляции активности ферментов или для связывания ионов кальция,
 - **карбоксильной** группы – например, при участии витамина К происходит γ -карбоксилирование глутамата в составе протромбина, проконвертина, фактора Стюарта, Кристмаса, что позволяет связывать ионы кальция при инициации свертывания крови,
 - **метильной** группы – например, метилирование аргинина и лизина в составе гистонов используется для регуляции активности генома,
 - **гидроксильной** группы – например, образование гидроксипролина и гидроксилизина необходимо для созревания молекул коллагена при участии витамина С,
 - **йода** – например, в тиреоглобулине присоединение йода необходимо для образования предшественников тиреоидных гормонов йодтиронинов,
5. Включение **простетической группы**:
 - **углеводных** остатков – например, гликирование требуется при синтезе гликопротеинов.
 - **гема** – например, при синтезе гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы,
 - **витаминных** коферментов – биотина, ФАД, пиридоксальфосфата и т.п.
6. **Объединение** протомеров в единый олигомерный белок, например, гемоглобин, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа.

ФОЛДИНГ БЕЛКОВ

Фолдинг – это процесс укладки вытянутой полипептидной цепи в правильную трехмерную пространственную структуру. Для обеспечения фолдинга используется группа вспомогательных белков под названием **шапероны** (*chaperon*, франц. – спутник, нянька). Они предотвращают взаимодействие новосинтезированных белков друг с другом, изолируют гидрофобные участки белков от цитоплазмы и "убирают" их внутрь молекулы, правильно располагают белковые домены. В целом шапероны способствуют переходу структуры белков от первичного уровня до третичного и четвертичного.

При нарушении функции шаперонов и отсутствии фолдинга в клетке формируются белковые отложения – развивается **амилоидоз**. Насчитывают 15 вариантов амилоидоза.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ

1. Инактивация факторов инициации
 - **интерферон** активирует внутриклеточные протеинкиназы, которые, в свою очередь, фосфорилируют белковый фактор инициации ИФ-2 и подавляют его активность.
2. Нарушение кодон-антикодонного взаимодействия
 - **стрептомицин** присоединяется к малой субъединице и вызывает ошибку считывания первого основания кодона.
3. Блокада стадии элонгации
 - **тетрациклины** блокируют А-центр рибосомы и лишают ее способности связываться с аминоацил-тРНК,
 - **левомицетин** связывается с 50S-частицей рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазу,
 - **эритромицин** связывается с 50S-частицей рибосомы и ингибирует транслоказу,
 - **пурамицин** по структуре схож с тирозил-тРНК, входит в А-центр рибосомы и участвует в пептидилтрансферазной реакции, образуя связь с имеющимся пептидом. После этого комплекс пурамицин-пептид отделяется от рибосомы, что останавливает синтез белка.

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

В результате того, что каждый ген у человека имеется в двух копиях (аллелях) и может подвергаться мутациям (замена, делеция, вставка) и рекомбинациям, серьезно не затрагивающим функцию кодируемого белка, то возникает полиморфизм генов, и, соответственно, **полиморфизм белков**. Возникают целые семейства родственных белков, обладающих схожими, но неодинаковыми свойствами и функцией.

Например, существует около 300 разных типов **гемоглобина**, часть из них является необходимой на разных этапах онтогенеза: например, HbP – эмбриональный, образуется в первый месяц развития, HbF – фетальный, необходим на более поздних сроках развития плода, HbA и HbA₂ – гемоглобин взрослых. Разнообразие обеспечивается полиморфизмом глобиновых цепей: в гемоглобине P присутствуют 2 α и 2 ϵ цепи, в HbF – 2 α - и 2 γ - цепи, в HbA – 2 α - и 2 β -цепи, в HbA₂ – 2 α - и 2 δ -цепи.

Группы крови АВ0 зависят от строения особого углевода на мембране эритроцитов. Лица с группой крови А0 на эритроците имеют олигосахарид с присоединенным к нему N-ацетилгалактозамином, с группой крови В0 – олигосахарид с галактозой, 00 – имеют только "чистый" олигосахарид, с группой крови АВ – олигосахарид и с N-ацетилгалактозамином, и с галактозой. Такие различия обусловлены разной специфичностью и активностью фермента **гликозил-трансферазы**, способного модифицировать исходный олигосахарид.

Белки главного комплекса гистосовместимости обеспечивают трансплантационную несовместимость тканей. Они обладают чрезвычайно высоким полиморфизмом, в целом насчитывают несколько миллионов аллелей этих белков. Благодаря такому разнообразию каждый человек обладает практически уникальным набором аллелей.

СТРОЕНИЕ И ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Углеводы являются наиболее распространенным классом органических соединений природы.

ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ

Резервно-энергетическая – глюкоза является моносахаридом, способным откладываться в виде крахмала (растительные клетки) или в виде гликогена (животные клетки). Большое преимущество углеводов (по сравнению с жирными кислотами) состоит в их способности окисляться как в аэробных, так и в анаэробных условиях (гликолиз),

Защитно-механическая – основное вещество трущихся поверхностей суставов, находится в сосудах и слизистых оболочках (гиалуроновая кислота и другие гликозаминогликаны),

Опорно-структурная – целлюлоза в растениях, гликозаминогликаны в составе протеогликанов, например, хондроитинсульфат в соединительной ткани,

Гидроосмотическая и ионрегулирующая – гетерополисахариды обладают высокой гидрофильностью, отрицательным зарядом и, таким образом, удерживают H_2O , ионы Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^{+} в межклеточном веществе, обеспечивают тургор кожи, упругость тканей,

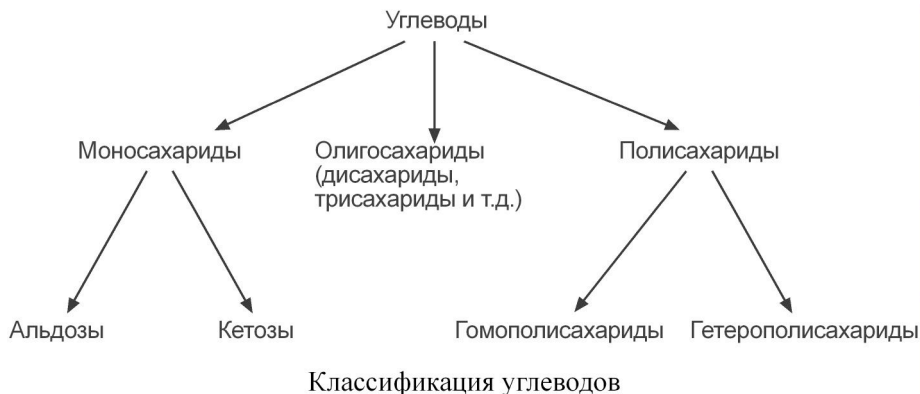
Кофакторная – гепарин является кофактором липопротеинлипазы плазмы крови (участие в обмене липопротеинов) и фермента антикоагулянтной системы крови - антитромбина III.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно современной классификации углеводы подразделяются на три основные группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды.

Моносахариды подразделяются на альдозы и кетозы в зависимости от наличия альдегидной или кетогруппы. Альдозы и кетозы, в свою очередь, разделяются в соответствии с числом атомов углерода в молекуле: триозы, тетрозы, пентозы, гексозы и т.д.

Олигосахариды делятся по числу моносахаридов в молекуле: дисахариды, трисахариды и т.д.

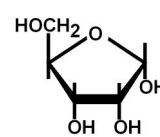
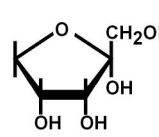
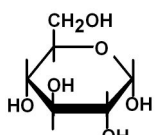
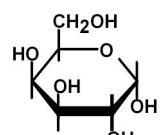
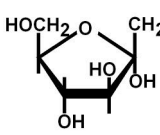
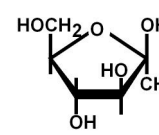


Полисахариды подразделяют на гомополисахариды, т.е. состоящие из одинаковых моносахаров, и гетерополисахариды, состоящие из различных моносахаров.

МОНОСАХАРИДЫ

Моносахариды – это углеводы, которые не могут быть гидролизрованы до более простых форм углеводов. В свою очередь они подразделяются:

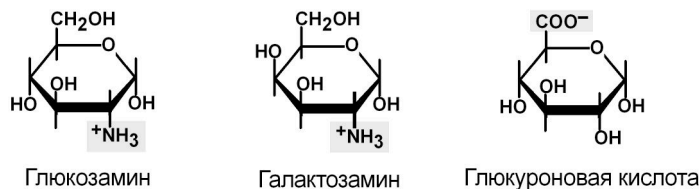
- на стереоизомеры по конформации асимметричных атомов углерода – например, L- и D-формы,
- в зависимости от расположения НО-группы первого атома углерода – α - и β -формы,
- в зависимости от числа содержащихся в их молекуле атомов углерода – триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы,
- в зависимости от присутствия альдегидной или кетонной группы – кетозы и альдозы.

	Альдозы	Кетозы
Триозы	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ Глицеральдегид	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ Диоксиацетон
Тетрозы	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ Эритроза	
Пентозы	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ α -Рибоза  α -Рибоза	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ α -Рибулоза  α -Рибулоза
Гексозы	 α -Глюкоза $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ D-Глюкоза  α -Галактоза $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{CH} \\ \\ \text{HO}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ D-Галактоза	 α -Фруктоза  β -Фруктоза $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ D-Фруктоза

ПРОИЗВОДНЫЕ МОНОСАХАРИДОВ

В природе существуют многочисленные производные как перечисленных выше моносахаров, так и других. К ним, например, относятся:

Уроновые кислоты – дериваты гексоз, имеющие в 6 положении карбоксильные группы, например, глюкуроновая, галактуроновая, идуоновая, аскорбиновая кислоты.

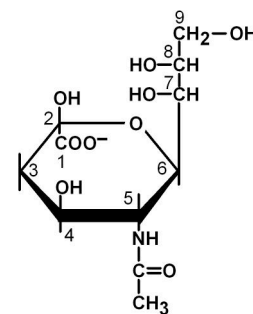


Строение производных некоторых гексоз

Аминосакхара – производные моносахаров, содержащие аминогруппы, например, глюкозамин или галактозамин. Эти производные обязательно входят в состав дисахаридных компонентов **гетерополисахаридов**. Ряд антибиотиков (**эритромицин, карбомицин**) содержат в своем составе аминосахары.

Сиаловые кислоты являются N- или O-ацил-производными нейраминовой кислоты, которую можно рассматривать как производное глюкозы. Они, наряду с аминосахарами, входят в состав гликопротеинов и гликолипидов (ганглиозидов).

Гликозиды – соединения, образующиеся путем конденсации моносахарида (свободного или в составе полисахарида) с гидроксильной группой другого соединения, которым может быть любой моносахарид или вещество неуглеводной природы (агликон), например, метанол, глицерол, стерол, фенол.



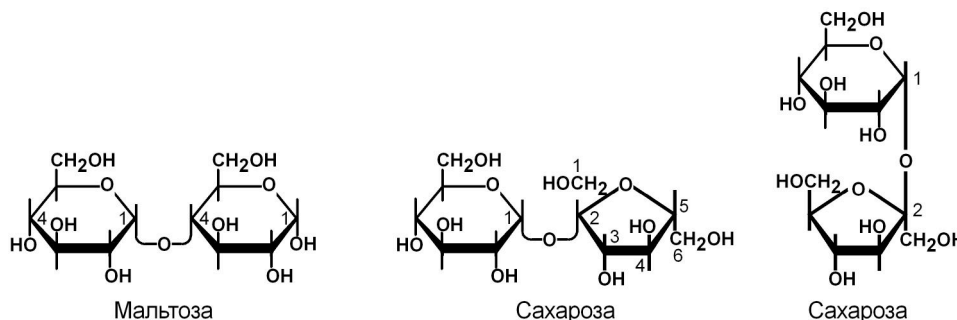
N-Ацетилнейраминавая кислота
(сиаловая кислота)

ДИСАХАРИДЫ

Дисахариды – это углеводы, которые при гидролизе дают две одинаковые или различные молекулы моносахарида.

Сахароза – пищевой сахар, в которой остатки α -глюкозы и β -фруктозы связаны α 1,2-гликозидной связью. Присутствует в большинстве фруктов, в ягодах и в некоторых овощах, в наибольшем количестве содержится в сахарной свекле и сахарном тростнике, в моркови, ананасах, сорго.

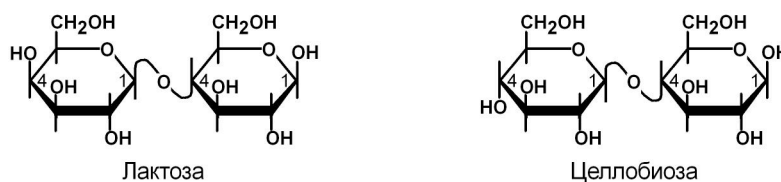
Мальтоза – промежуточный продукт гидролиза крахмала и гликогена, в ней два остатка α -глюкозы связаны α 1,4-гликозидной связью, содержится в солоде, проростках злаков.



Строение мальтозы и сахарозы (два способа написания)

Лактоза – содержится в молоке (до 4-6%), в ней остаток β -галактозы связан с α - или β -глюкозой β 1,4-гликозидной связью. В некоторых ситуациях (например, беременность) может появляться в моче.

Целлобиоза – промежуточный продукт гидролиза целлюлозы в кишечнике, в ней остатки β -глюкозы связаны β 1,4-гликозидной связью. Здоровая микрофлора кишечника способна гидролизовать до 3/4 поступающей сюда целлюлозы до свободной глюкозы, которая либо потребляется самими микроорганизмами, либо всасывается в кровь.



Строение лактозы и целлобиозы

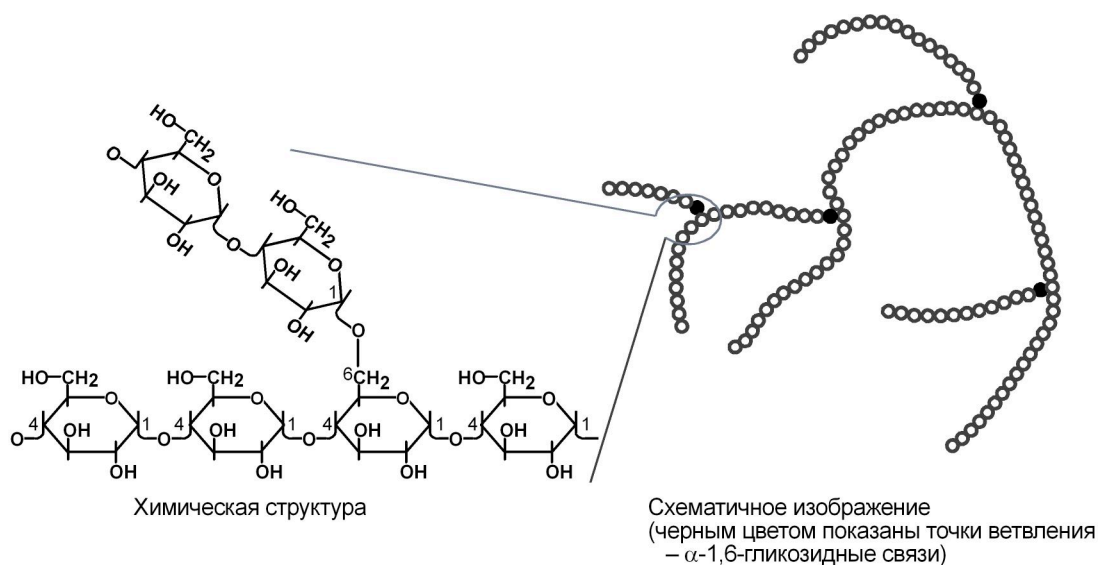
Полисахариды

Выделяют **гомополисахариды**, состоящие из одинаковых остатков моносахаров (крахмал, гликоген, целлюлоза) и **гетерополисахариды** (гиалуроновая кислота, хондроитин-сульфаты), включающие разные моносахара.

Гомополисахариды

Крахмал – гомополимер α D-глюкозы. Находится в злаках, бобовых, картофеле и некоторых других овощах. Синтезировать крахмал способны почти все растения.

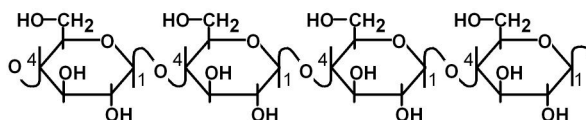
Двумя основными компонентами крахмала являются **амилоза** (15-20%) и **амилопектин** (80-85%). Амилоза представляет собой неразветвленную цепь с молекулярной массой от 5 до 500 кДа, в которой остатки глюкозы соединены исключительно α 1,4-гликозидными связями. **Амилопектин** содержит α 1,4- и α 1,6-гликозидные связи, имеет массу не менее 1 млн Да и является разветвленной молекулой, причем ветвление происходит за счет присоединения небольших глюкозных цепочек к основной цепи посредством α 1,6-гликозидных связей. Каждая ветвь имеет длину 24-30 остатков глюкозы, веточки возникают примерно через 14-16 остатков глюкозы в цепочке.



Общие элементы строения крахмала и гликогена

Гликоген – резервный полисахарид животных, находится в цитоплазме многих типов клеток, но в наибольшей мере в гепатоцитах и миоцитах. Структурно он схож с амилопектином, но, во-первых, длина веточек меньше – 11-18 остатков глюкозы, и во-вторых, он более разветвлен – через каждые 8-10 остатков. За счет этих особенностей гликоген более компактно уложен, что немаловажно для животной клетки.

Целлюлоза состоит из остатков β -глюкозы, единственной связью в целлюлозе является β 1,4-гликозидная связь. Она является наиболее распространенным органическим соединением биосферы, около половины всего углерода Земли находится в ее составе. В отличие от предыдущих полисахаридов целлюлоза является внеклеточной молекулой, имеет волокнистую структуру и абсолютно нерастворима в воде.



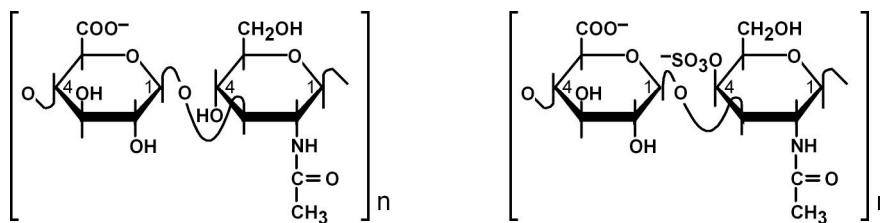
Строение целлюлозы

ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

Основными представителями **гликозаминогликанов** является гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты и дерматансульфаты, гепарин. Большинство из них характеризуется наличием повторяющихся дисахаридных остатков.

Гиалуроновая кислота состоит из повторяющихся дисахаридных звеньев: глюкуроновая кислота и N-ацетилглюкозамин, соединенные β 1,3-гликозидной связью. **Хондроитин-4-сульфат** включает повторяющееся дисахаридное звено: глюкуроновая кислота и 4-сульфат-N-ацетилгалактозамин, соединенные β 1,3-гликозидной связью.

Дисахариды включают в себя уоновую кислоту и аминсахар. Дублируясь, дисахариды образуют олиго- и полисахаридные цепи – **гликаны**. В биохимии используются синонимы – **кислые гетерополисахариды** (имеют много кислотных групп) и **гликозаминогликаны** (производные глюкозы, содержат аминогруппы). Эти молекулы входят в состав **протеогликанов** (мукополисахаридов) – сложных белков, функцией которых является заполнение межклеточного пространства и удержание здесь воды, также они выступают как смазочный и структурный компонент суставов, хрящей, кожи. В частности, гиалуроновая кислота находится в стекловидном теле глаза, в синовиальной жидкости, в межклеточном пространстве.



Гиалуроновая кислота

Хондроитин-4-сульфат

Строение основных гликозаминогликанов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

1. **Экспериментальная биология:** для хроматографии используются **декстраны** – резервный полисахарид дрожжей и бактерий, состоящий из остатков α -глюкозы. В декстранах основным типом связи является α 1,6-гликозидная, а в местах ветвления – α 1,2-, α 1,3-, α 1,4-гликозидные связи.
2. **Лабораторная диагностика:** полисахарид фруктозы **инулин**, содержащийся в корнях георгинов, артишоков, одуванчиков, является легко растворимым соединением. В медицинской практике используется для определения очистительной способности почек – **клиренса**.
3. **Клиническая медицина:**
 - **декстраны** используются как компонент кровезаменителей, например, в виде вязкого раствора на 0,9% NaCl – реополиглюкина,
 - **сердечные гликозиды** применяются в кардиологии, в качестве агликона они содержат стероиды,
 - при заболеваниях позвоночника и суставов широкое применение нашли препараты, содержащие **хондроитинсульфат** и **глюкозамины**,
 - при нарушении функции кишечника используются кристаллическая **целлюлоза**, **лактозула**, **хитин** (полимер β 1,4-N-ацетилглюкозамина) как стимуляторы перистальтики, целлюлоза и хитин могут использоваться и в качестве адсорбента,
 - **гепарин** и его производные назначаются в качестве антикоагулянтов при сосудистых проблемах,
 - инфекционные заболевания лечатся гликозидными антибактериальными средствами, например, **стрептомицин**, **эритромицин**.

ВНЕШНИЙ ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Потребность в углеводах взрослого организма составляет 350-400 г в сутки, при этом целлюлозы и других пищевых волокон должно быть не менее 30-40 г.

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

Ротовая полость

Здесь находится кальций-содержащий фермент **α -амилаза**. Оптимум ее pH 7,1-7,2, активируется ионами Ca^{2+} . Являясь **эндогликозидазой**, она беспорядочно расщепляет внутренние α 1,4-гликозидные связи и не влияет на другие типы связей.

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

Желудок

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

Кишечник

Для переваривания полисахаридов в **полости** тонкого кишечника работают совместно панкреатические ферменты: **α -амилаза**, разрывающая внутренние α 1,4-связи, **изомальтаза**, разрывающая α 1,6-связи изомальтозы, **олиго-1,6-глюкозидаза**, действующая на точки ветвления крахмала и гликогена.

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

- **сахаразо-изомальтазный** комплекс (устаревшее название **сахараза**) – в тощей кишке гидролизует α 1,2-, α 1,4-, α 1,6-гликозидные связи, расщепляет сахарозу, мальтозу мальтотриозу, изомальтозу,
- **гликоамилазный** комплекс – находится в нижних отделах тонкого кишечника и расщепляет α 1,4-гликозидные связи в олигосахаридах,
- **β -гликозидазный комплекс** (устаревшее название **лактаза**) – гидролизует β 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.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ УГЛЕВОДОВ У ДЕТЕЙ

У детей первого года жизни из-за недостаточной кислотности желудка **слюнная α -амилаза** способна попадать в тонкую кишку и участвовать в пищеварении. Поэтому, несмотря на то, что активность **α -амилазы поджелудочной железы** у новорожденных довольно низкая, младенцы удовлетворительно способны переваривать полисахариды, в том числе и молочных смесей. К концу первого года жизни активность панкреатической α -амилазы возрастает в 25 раз, к периоду половой зрелости – в 50 раз.

Еще одной особенностью переваривания углеводов у младенцев является **разная скорость гидролиза α -лактозы и β -лактозы**. **β -Лактоза**, присутствующая в **женском** молоке, не полностью гидролизруется в тонкой кишке и не вызывает сильной гипергликемии. Часть β -лактозы достигает нижних отделов тонкой кишки и толстого кишечника и предопределяет, в числе других достоинств грудного вскармливания, развитие оптимальной кишечной микрофлоры. В **коровьем** молоке преобладает **α -лактоза**, которая легко расщепляется уже в верхних отделах тонкого кишечника и полученные моносахара быстро всасываются, что приводит к более высокой гипергликемии.

НАРУШЕНИЯ ПЕРЕВАРИВАНИЯ ДИСАХАРИДОВ

Существуют две наиболее встречающиеся формы нарушения переваривания дисахаридов в кишечнике – дефект **лактазы** и **сахаразы**.

Приобретенные формы недостаточности переваривания углеводов возникают в результате заболеваний стенок ЖКТ: энтериты, колиты, когда нарушается образование ферментов и их размещение на щеточной каемке энтероцитов. К тому же ухудшается всасывание моносахаров.

При наследственной патологии лактазы симптомы проявляются после первых кормлений; патология **сахаразы** обнаруживается позднее, при введении в рацион сладкого.

Недостаточность **лактазы** может быть не только у младенцев, но также у подростков и взрослых в результате естественного процесса снижения синтеза фермента в **онтогенезе**.

Патогенез. Отсутствие гидролиза соответствующих дисахаридов приводит к осмотическому эффекту и задержке воды в просвете кишечника. Кроме этого, сахара активно потребляются микрофлорой толстого кишечника и метаболизируют с образованием органических кислот (масляная, молочная) и газов. Из-за этого симптомами лактазной или сахаразной недостаточности являются диарея, рвота, метеоризм, вздутие живота, его спазмы и боли.

Диагностика. Дифференциальная диагностика нарушений **переваривания и всасывания** заключается в контроле уровня глюкозы крови после отдельного приема дисахаридов и эквивалентного количества моносахаридов. Незначительный подъем концентрации глюкозы крови в первом случае указывает на нехватку ферментов, во втором – на нарушение всасывания.

Основы лечения. Исключение из рациона молока или продуктов с добавлением сахара в зависимости от типа непереносимого углевода.

РОЛЬ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ПИЩЕВАРЕНИИ

Целлюлоза ферментами человека не переваривается, т.к. не синтезируются соответствующие ферменты. Но в толстом кишечнике под действием микрофлоры до 75% ее количества способно гидролизоваться 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.

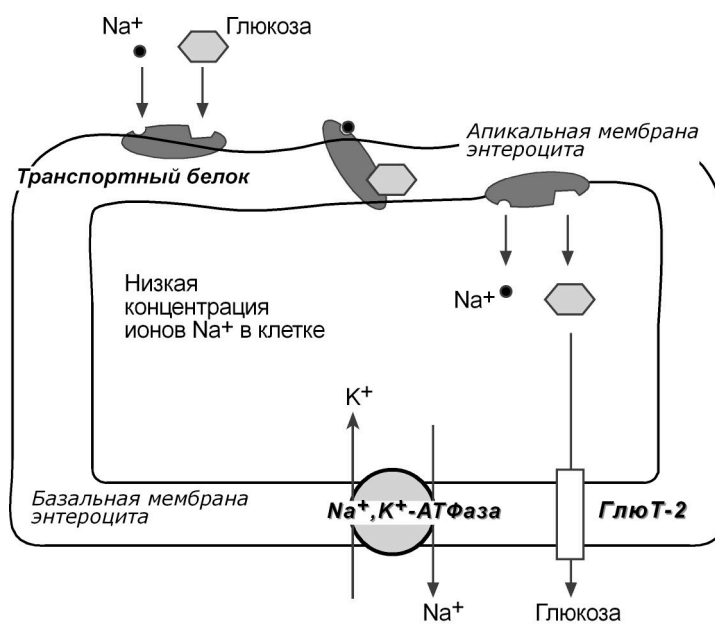
Основная роль целлюлозы для человека:

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

ПЕРЕНОС ГЛЮКОЗЫ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

ВСАСЫВАНИЕ В КИШЕЧНИКЕ

Всасывание моносахаридов происходит по механизму **вторичного активного транспорта**. Это значит, что затрата энергии при переносе сахаров происходит, но тратится она не непосредственно на транспорт сахара, а на создание градиента концентрации другого вещества. В случае глюкозы таким веществом являются ионы натрия.



Механизм всасывания глюкозы

Фермент базолатеральной мембраны Na^+, K^+ -АТФаза постоянно, в обмен на ионы калия, выкачивает ионы натрия из клетки, именно этот транспорт требует затрат энергии. В просвете кишечника содержание натрия относительно высоко, и он связывается со специфическим мембранным белком, имеющим два центра связывания: один для ионов натрия, другой для моносахарида. Примечательно то, что моносахарид связывается с белком только после того, как с ним свяжется ион Na^+ . Далее белок-транспортёр свободно мигрирует в толще мембраны. При контакте белка с цитоплазмой натрий быстро отделяется от него по градиенту концентрации и сразу отделяется моносахарид. Результатом является накопление моносахарида в клетке, а ионы натрия выкачиваются Na^+, K^+ -АТФазой.

Выход глюкозы из клетки в межклеточное пространство и далее кровь происходит благодаря **облегченной диффузии**.

ТРАНСПОРТ ИЗ КРОВИ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

Из крови внутрь клеток глюкоза попадает при помощи **облегченной диффузии** – по градиенту концентрации с участием белков-переносчиков (глюкозных транспортеров "ГлюТ"). Различают 12 типов транспортеров глюкозы, расположенных на мембранах различных клеток.

В **печени** и **эпителии кишечника** присутствует **ГлюТ-2**, всегда присутствующий на мембране и обладающий способностью пропускать глюкозу в обе стороны – как внутрь клетки, так и наружу.

В **мышцах** и **жировой ткани** находится **ГлюТ-4**, только эти транспортеры являются чувствительными к влиянию инсулина – при действии **инсулина** на клетку они поднимаются к поверхности мембраны и переносят глюкозу внутрь. Именно поэтому данные ткани получили название **инсулинзависимых**.

Некоторые ткани совершенно нечувствительны к действию инсулина, их называют **инсулиннезависимыми**. К ним относятся нервная ткань, стекловидное тело, хрусталик, сетчатка, клубочковые клетки почек, эндотелиоциты, семенники и эритроциты.

Большинство клеток занимает промежуточное положение, т.е. на их мембранах находятся разные типы транспортеров.

РЕАКЦИИ ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ САХАРОВ

Поскольку в кишечнике всасываются все поступающие с пищей моносахариды (фруктоза, галактоза, манноза и т.п.), то перед организмом встает задача превратить полученные гексозы в глюкозу для ее дальнейшего использования в реакциях метаболизма. Этот процесс получил название **взаимопревращение сахаров**. Цель его – создание только одного субстрата для реакций метаболизма, а именно α -D-глюкозы, что позволяет экономить ресурсы, не образовывать множество ферментов для каждого вида сахара. Реакции протекают в эпителии **кишечника** и в **гепатоцитах**.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ГАЛАКТОЗЫ В ГЛЮКОЗУ

Галактоза сначала подвергается фосфорилированию по **1-му атому углерода**. Далее в реакции с УДФ-глюкозой происходит перемещение УМФ на галактозо-1-фосфат и получается УДФ-галактоза, которая впоследствии эпимеризуется в УДФ-глюкозу. УДФ-глюкоза отдает УМФ на привносимый галактозо-1-фосфат и превращается в глюкозо-1-фосфат, глюкозо-6-фосфат и глюкозу.

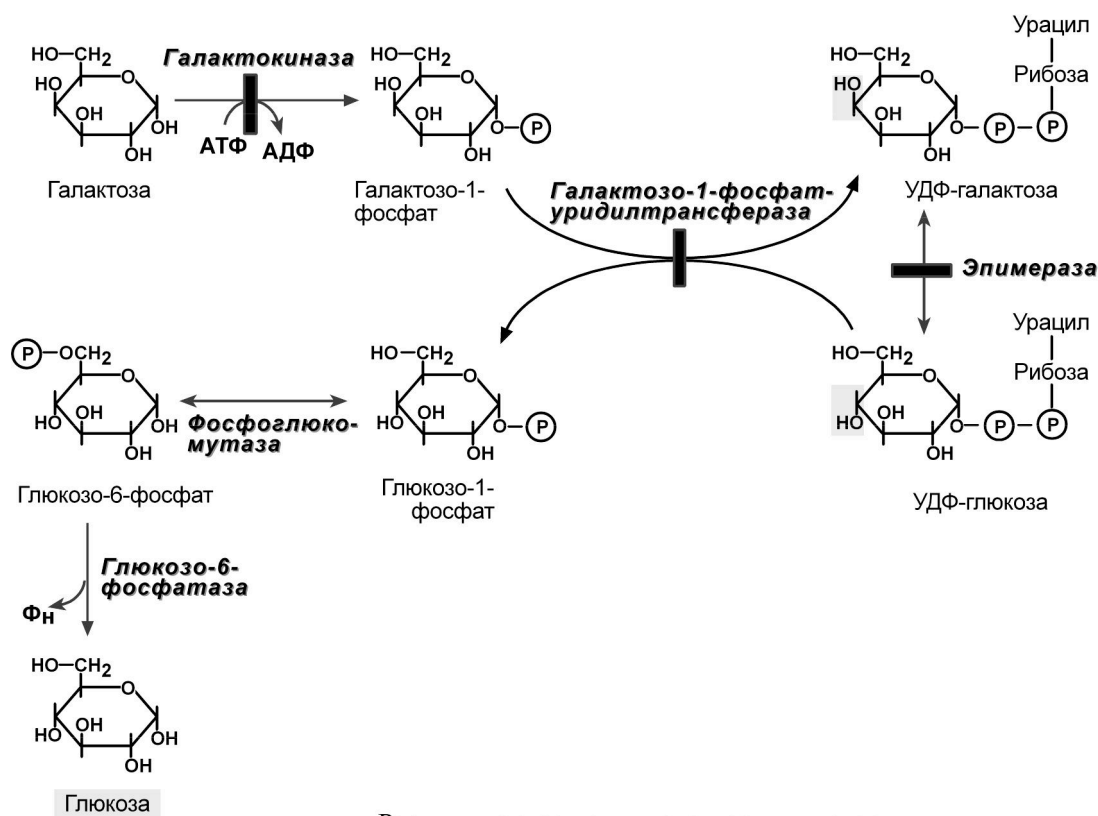
НАРУШЕНИЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГАЛАКТОЗЫ

Нарушения обмена галактозы у детей могут быть вызваны генетическим дефектом одного из ферментов:

- галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, частота дефекта 1:40000,
- галактокиназы, частота дефекта 1:500000,
- эпимеразы, частота дефекта реже 1:1000000.

Заболевание, возникающее при этих нарушениях, получило название **галактоземия**.

Диагностика. Дети отказываются от еды. Концентрация галактозы в крови возрастает до 11,1-16,6 ммоль/л (норма 0,3-0,5 ммоль/л), в крови появляется галактозо-1-фосфат. К лабораторным критериям относятся также билирубинемия, галактозурия, протеинурия, гиперраминоацидурия, накопление гликозилированного гемоглобина.



Реакции превращения галактозы в глюкозу

Патогенез. Избыток галактозы превращается в спирт **галактитол** (дульцитол), накапливающийся в хрусталике и осмотически привлекающий сюда воду. Изменяется солевой состав, нарушается конформация белков хрусталика, что приводит к катаракте в молодом возрасте. Катаракта возможна даже у плодов матерей, которые больны галактоземией и употреблявших молоко во время беременности.

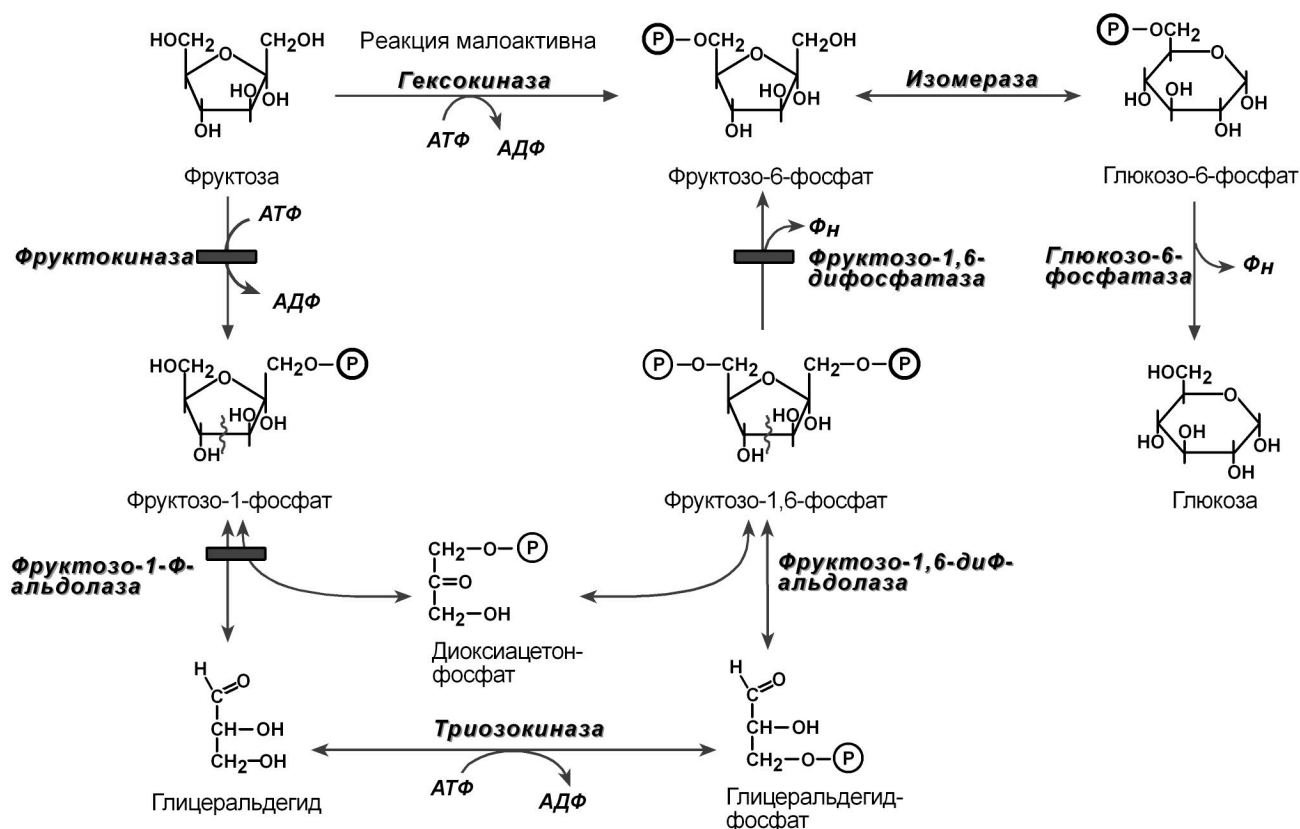
При дефекте галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы АТФ постоянно расходуется на фосфорилирование галактозы и дефицит энергии угнетает активность многих ферментов, "токсически" действуя на все клетки, особенно на нейроны, гепатоциты, нефроциты. Как результат, возможны задержка психомоторного развития, умственная отсталость, некроз гепатоцитов и цирроз печени. В почках и кишечнике избыток галактозы и ее метаболитов ингибирует всасывание аминокислот.

Основы лечения. Исключение из рациона молока и других источников галактозы позволяет предотвратить развитие патологических симптомов. Однако сохранность интеллекта может быть достигнута только при ранней, не позднее первых 2 месяцев жизни, диагностике и вовремя начатом лечении.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ФРУКТОЗЫ В ГЛЮКОЗУ

Реакции перехода фруктозы в глюкозу достаточно просты. Сначала происходит активация фруктозы посредством фосфорилирования: **6-го** атома углерода при помощи **гексокиназы** или **1-го** атома углерода при участии **фруктокиназы**. При этом гексокиназа имеет гораздо более низкое сродство к фруктозе. Фруктозо-6-фосфат далее изомеризуется и глюкозо-6-фосфатаза отщепляет уже ненужный фосфат.

Если образуется **фруктозо-1-фосфат**, то он при участии **альдолазы** разделяется на глицеральдегид и диоксиацетонфосфат. Далее глицеральдегид фосфорилируется **триозокиназой**.



Реакции превращения фруктозы и возможные дефекты ферментов

У полученных триозофосфатов есть альтернатива:

- либо использоваться в гликолизе,
- либо объединяться во фруктозо-1,6-дифосфат, дефосфорилироваться в фруктозо-6-фосфат, изомеризоваться в глюкозо-6-фосфат и далее превращаться в свободную глюкозу.

При первом варианте фруктоза используется в печени как энергетический субстрат или для синтеза жиров. Второй вариант подразумевает получение глюкозо-6-фосфата или глюкозы и их использование в каких-либо целях.

Особенностью **мышц** является отсутствие фруктокиназы, поэтому фруктоза в них превращается сразу в фруктозо-6-фосфат и поступает в реакции гликолиза или синтеза гликогена.

Особенностью метаболизма фруктозы является то, что фермент **фруктокиназа** является **инсулин-независимым**. В результате в печени превращение фруктозы в пировиноградную кислоту и ацетил-SКоА происходит быстрее, чем для глюкозы. Это объясняется "игнорированием" лимитирующей реакции метаболизма глюкозы, катализируемой **фосфофруктокиназой**. Дальнейший метаболизм ацетил-SКоА в данном случае может привести к избыточному образованию жирных кислот и триацилглицеролов.

НАРУШЕНИЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ФРУКТОЗЫ

Эссенциальная фруктозурия

Генетический дефект **фруктокиназы** приводит к доброкачественной эссенциальной фруктозурии, протекающей безо всяких отрицательных симптомов.

Наследственная фруктозурия

Заболевание формируется вследствие наследственных аутосомно-рецессивных дефектов других ферментов обмена фруктозы.

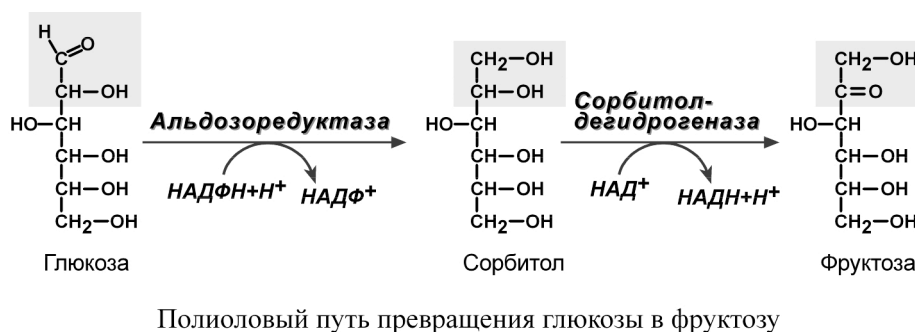
Дефект **фруктозо-1-фосфат альдолазы**, которая в норме присутствует в печени, кишечнике и корковом веществе почек, проявляется после введения в рацион младенца соков и фруктов, содержащих фруктозу и сахарозу. Патогенез связан со **снижением мобилизации гликогена** из-за ингибирования гликогенфосфорилазы фруктозо-1-фосфатом и **ослаблением глюконеогенеза**, т.к. дефектный фермент способен участвовать в реакциях аналогично **фруктозо-1,6-дифосфат альдолазе**. Проявляется заболевание снижением концентрации фосфатов в крови, гиперфруктоземией, тяжелой послепищевой гипогликемией. Отмечается вялость, нарушения сознания, почечный канальцевый ацидоз.

Дефект **фруктозо-1,6-дифосфатазы** проявляется сходно с предыдущим, но не так тяжело.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ В ФРУКТОЗУ

Превращение глюкозы в фруктозу происходит в **полиоловом пути** метаболизма глюкозы. Для обеспечения реакций этого пути в клетках присутствует фермент **альдозоредуктаза**, которая превращает глюкозу в сорбитол. Обычно в данную реакцию попадает не более 1% глюкозы, и она используется для получения фруктозы в процессе синтеза **глюкозаминов**.

Отдельное значение путь имеет в семенных пузырьках, которые синтезируют фруктозу для **семенной жидкости**. Сперматозоиды, находящиеся здесь, используют фруктозу в качестве основного энергетического субстрата, но при переходе в женские половые пути переключаются на глюкозу. Считается, что использование фруктозы повышает стабильность и предотвращает преждевременное разрушение акросомы спермия.



Полиоловый путь превращения глюкозы в фруктозу

Клиническая значимость полиолового пути проявляется в **инсулиннезависимых** тканях, в которые глюкоза поступает **неконтролируемо** по градиенту концентрации – эндотелий, хрусталик глаза, клетки клубочков почек, но, в первую очередь, нейроны. Путь активируется при **гипергликемиях**, когда поток глюкозы в клетки увеличивается и скорость синтеза **сорбитола** резко возрастает.

Накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез циклического спирта **инозитола**, входящего в состав фосфолипидов и используемого при передаче гормонального сигнала, и снижает активность **Na⁺, K⁺-АТФазы**, что нарушает проведение нервного импульса. Избыток в клетке **осмотически активных** сорбитола и фруктозы удерживает воду, изменяет форму клеток и их функциональную активность.

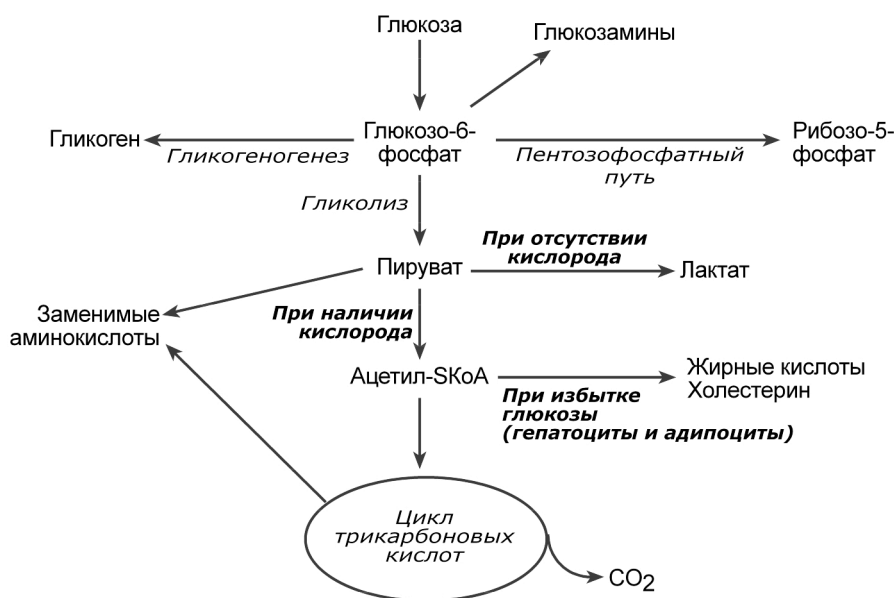
Также избыточная работа альдозоредуктазы приводит к расходованию НАДФН в клетках, что снижает активность ряда процессов, например, восстановление **глутатиона** в работе антиоксидантных систем, синтез вазодилатора **оксида азота (NO)**, нейтрализация **аммиака** в реакции восстановительного аминирования α-кетоглутарата, **микросомальное окисление**.

СУДЬБА И ИСТОЧНИКИ ГЛЮКОЗЫ В КЛЕТКЕ

Наличие глюкозы в клетке обеспечивается, в первую очередь, проникновением ее **из крови**. Также почти все клетки имеют **запасы гликогена**, который используется как внутриклеточный резерв глюкозы. В то же время печеночные клетки и почки обладают способностью синтезировать глюкозу из неуглеводных компонентов (**глюконеогенез**).

После проникновения в клетку глюкоза способна превращаться по различным направлениям:

- часть глюкозы обязательно используется в энергетическом обмене, она сгорает в реакциях **катаболизма** для синтеза АТФ,
- при достаточно большом количестве в клетке глюкоза запасается в виде **гликогена**, к синтезу гликогена способны большинство тканей,
- в гепатоцитах (при высокой концентрации) и в адипоцитах глюкоза перенаправляется на **синтез триацилглицеролов** и, например, в печени, на **синтез холестерина**,
- при определенных условиях часть глюкозы идет в **реакции пентозофосфатного пути**, в котором образуются рибозо-5-фосфат и НАДФН,
- некоторая доля глюкозы используется для **синтеза гликозаминов** и далее структурных или иных гетерополисахаридов.

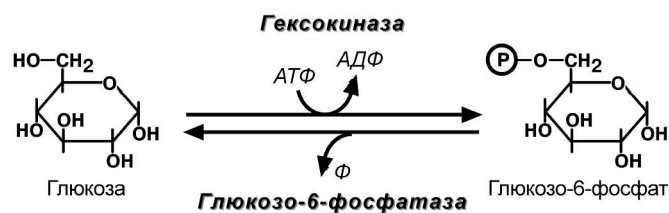


Пути использования глюкозы в клетке

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ-ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Попав в любую клетку, глюкоза немедленно фосфорилируется ферментом **гексокиназой** и уже не может выйти из клетки. Поэтому гексокиназа получила название "ловушка для глюкозы". Фосфорилирование глюкозы решает сразу несколько задач:

- фосфатный эфир глюкозы **не в состоянии выйти из клетки**, так как молекула отрицательно заряжена и отталкивается от фосфолипидной поверхности мембраны,
- наличие заряженной группы обеспечивает **правильную ориентацию** молекулы в активном центре фермента,
- **уменьшается концентрация свободной** (нефосфорилированной) **глюкозы**, что способствует диффузии новых молекул из крови.



Реакции фосфорилирования и дефосфорилирования глюкозы

Дефосфорилирование глюкозы осуществляется **глюкозо-6-фосфатазой**. Этот фермент есть только в печени и почках. В эпителии канальцев почек работа фермента тесно связана с реабсорбцией глюкозы и разных аминок- и кетокислот (см "Глюконеогенез"). В гепатоцитах фермент необходим, т.к. печень поддерживает постоянство концентрации глюкозы в крови при голодании и мышечных нагрузках.

Особенности гексокинаазы

Существуют принципиальные отличия метаболизма глюкозы в **печени** от других тканей. Это объясняется рядом причин и, в частности, наличием в тканях различных изоферментов **гексокиназы**. Для **печени** характерен особый изофермент **гексокиназа IV**, получивший собственное название – **глюкокиназа**. Отличиями этого фермента от гексокиназ других тканей являются:

- **низкое сродство** к глюкозе (в 1000 раз меньше), что ведет к захвату глюкозы печенью только при ее высокой концентрации в крови (после еды). Иными словами, печень не будет использовать глюкозу, если её концентрация в крови невысока (в нормальном диапазоне).
- **продукт** реакции (глюкозо-6-фосфат) **не ингибирует** фермент, в то время как в других тканях гексокиназа чувствительна к такому влиянию. Это позволяет гепатоциту в единицу времени захватывать глюкозы больше, чем он может сразу же утилизировать,
- чувствительность к действию **инсулина** – фермент активируется этим гормоном.

Благодаря таким отличиям гепатоцит может эффективно захватывать глюкозу после еды, накапливать глюкозо-6-фосфат и, "не торопясь", метаболизировать его в любом направлении – синтез гликогена, пентозофосфатный путь, окисление до ацетил-SКоА, CO_2 и H_2O , и синтез липидов.

МЕТАБОЛИЗМ ГЛИКОГЕНА

Наибольшие запасы гликогена имеются в **печени** и **скелетных мышцах**, но вообще гликоген способен синтезироваться почти во всех тканях. Резервы гликогена в клетках используются в зависимости от их функциональных особенностей.⁷

В **мышцах** количество гликогена **снижается** обычно только во время физической нагрузки – длительной и/или напряженной. **Накопление** гликогена здесь отмечается в период восстановления, особенно, если восстановление сопровождается приемом богатой углеводами пищи. И, конечно, количество гликогена в миоците снижается (как и во всех других клетках) во время голодания.

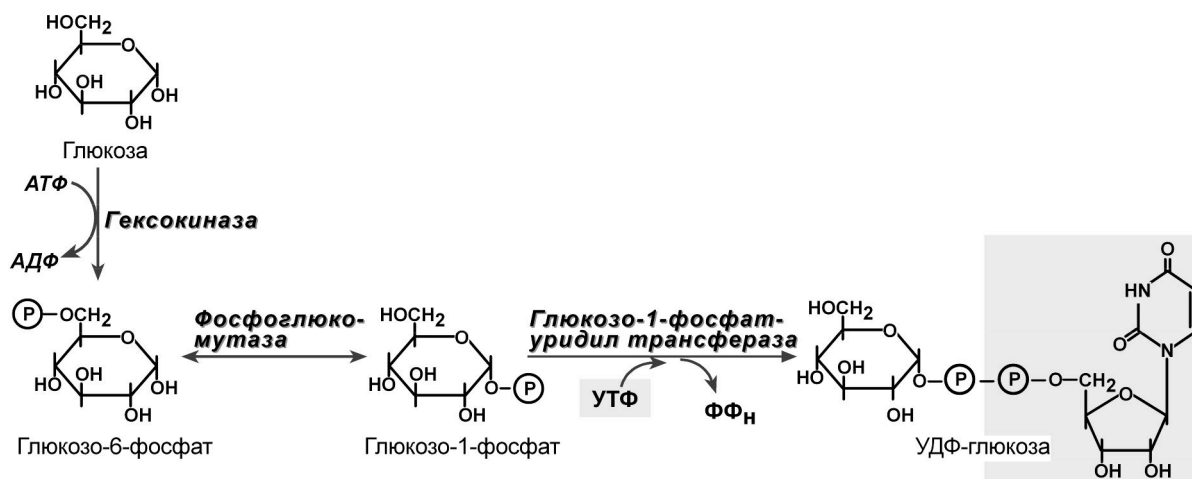
Гликоген **печени** расщепляется при снижении концентрации глюкозы в крови, прежде всего между приемами пищи. Через 12-18 часов голодания запасы гликогена в печени полностью истощаются. Накапливается гликоген в **печени** только после еды, при гипергликемии. Это объясняется особенностями глюкокиназы, которая имеет низкое сродство к глюкозе и может работать исключительно при ее высоких концентрациях в крови.

СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА

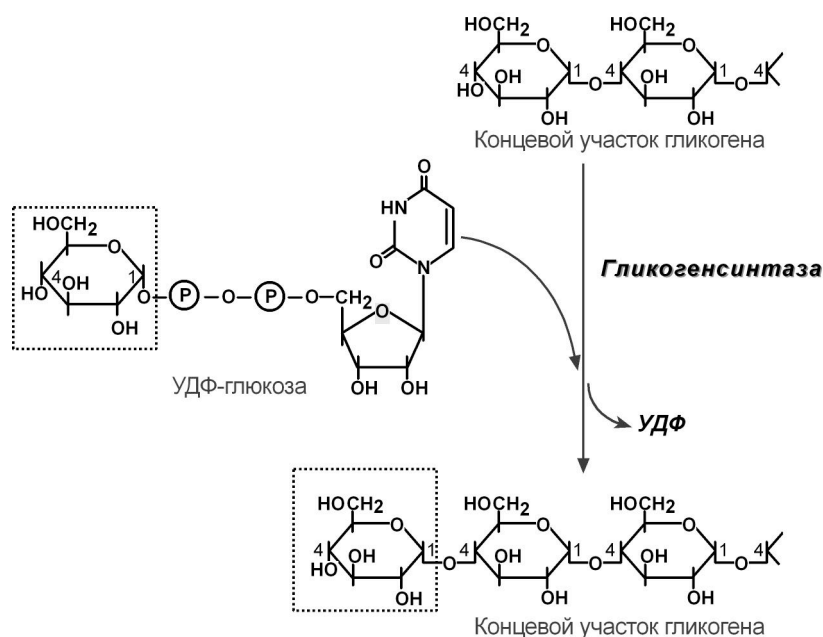
Синтез гликогена начинается с образования глюкозо-6-фосфата под действием **глюкокиназы** в печени или других **гексокиназ** в остальных тканях. Как уже говорилось, глюкокиназа обладает низким сродством к глюкозе, и в гепатоцитах глюкоза будет задерживаться только при ее высоких концентрациях.

Непосредственно синтез гликогена осуществляют следующие ферменты:

1. **Фосфоглюкомутаза** – превращает глюкозо-6-фосфат в глюкозо-1-фосфат.
2. **Глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза** – фермент, осуществляющий ключевую реакцию синтеза. Необратимость этой реакции обеспечивается гидролизом образующегося дифосфата.



3. **Гликогенсинтаза** – образует α 1,4-гликозидные связи и удлиняет гликогеновую цепочку, присоединяя активированный C₁ УДФ-глюкозы к C₄-глюкозы на концевом участке гликогена.



4. **Амил- α 1,4- α 1,6-гликозилтрансфераза**, "гликоген-ветвящий" фермент – переносит фрагмент с минимальной длиной в 6 остатков глюкозы на соседнюю цепь с образованием α 1,6-гликозидной связи.

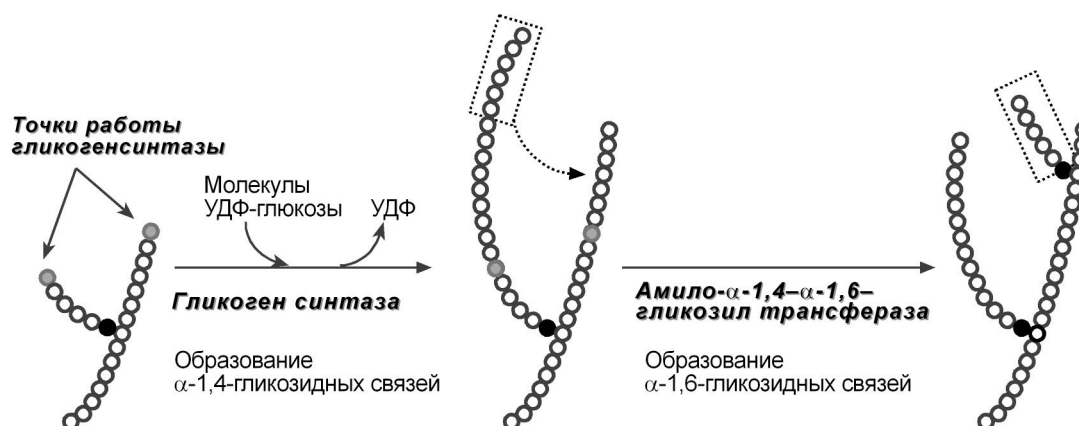


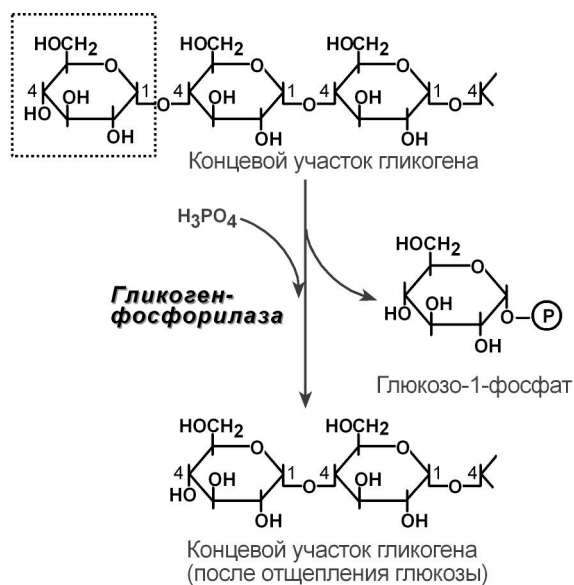
Схема реакций удлинения и ветвления молекул гликогена

МОБИЛИЗАЦИЯ ГЛИКОГЕНА

Мобилизация гликогена (**гликогенолиз**) в тканях активируется при недостатке свободной глюкозы в клетке, а значит и в крови (голодание, мышечная работа). При этом уровень глюкозы крови "целенаправленно" поддерживает только **печень**, в которой имеется глюкозо-6-фосфатаза, гидролизующая фосфатный эфир глюкозы. Образованная при этом свободная глюкоза выходит через плазматическую мембрану в кровь. Остальные органы используют гликоген только для собственных нужд.

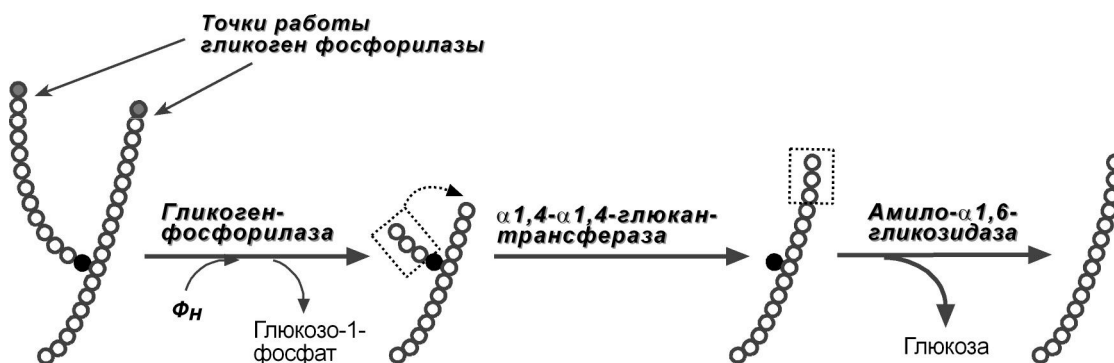
В гликогенолизе непосредственно участвуют три фермента:

1. **Фосфорилаза гликогена** (кофермент **пиридоксальфосфат**) – расщепляет α 1,4-гликозидные связи с образованием глюкозо-1-фосфата. Фермент работает до тех пор, пока до точки ветвления α (1-6) не останется 4 остатка глюкозы.



Реакция, осуществляемая гликогенфосфорилазой

2. **$\alpha(1-4)\text{-}\alpha(1-4)$ -Глюкантрансфераза** – фермент, переносящий фрагмент из трех остатков глюкозы на другую цепь с образованием новой $\alpha 1,4$ -гликозидной связи. При этом на прежнем месте остается один остаток глюкозы и "открытая" доступная $\alpha 1,6$ -гликозидная связь.



Общая схема реакций расщепления гликогена

3. **Амило- $\alpha 1,6$ -гликозидаза**, "деветвящий" фермент – гидролизует $\alpha 1,6$ -гликозидную связь с высвобождением свободной (нефосфорилированной) глюкозы. В результате образуется цепь без ветвлений, служащая субстратом для фосфорилазы.

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ГЛИКОГЕНА

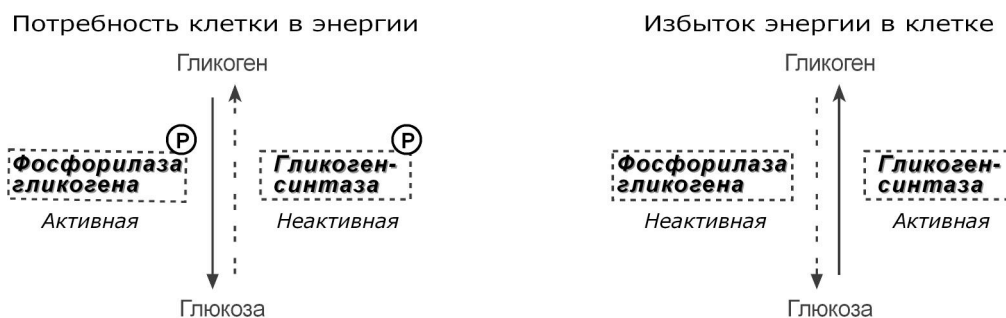
Метаболизм гликогена в печени регулируется несколькими гормонами, одни из которых активируют ферменты **синтеза** гликогена, а другие – ферменты **распада** гликогена. Основные ферменты метаболизма гликогена активны либо в фосфорилированной, либо в дефосфорилированной форме.

Присоединение фосфатов к ферментам производят **протеинкиназы**, источником фосфата является АТФ:

- **фосфорилаза** гликогена **активируется** после присоединения фосфатной группы,
- **синтаза** гликогена после присоединения фосфата **инактивируется**.

Фосфорилирование указанных ферментов начинается после воздействия на клетку адреналина, глюкагона и некоторых других гормонов. В результате **адреналин** и **глюкагон** вызывают **гликогенолиз**, активируя фосфорилазу гликогена.

Дефосфорилирование этих ферментов осуществляют **протеинфосфатазы**. Активатором протеинфосфатаз, через сложный внутриклеточный механизм передачи сигнала, выступает **инсулин**. Таким способом инсулин запускает синтез гликогена за счет **быстрой** активации гликогенсинтазы и инактивации гликогенфосфорилазы.



Активность основных ферментов обмена гликогена в зависимости от условий (промежуточные метаболиты и другие ферменты не показаны)

Одновременно **инсулин** и **глюкокортикоиды** увеличивают синтез гликогена, увеличивая **количество** молекул гликогенсинтазы.

Для регуляции активности фосфорилазы и синтазы гликогена используется особый каскадный аденилатциклазный механизм (см ниже).

АКТИВАЦИЯ ФОСФОРИЛАЗЫ ГЛИКОГЕНА

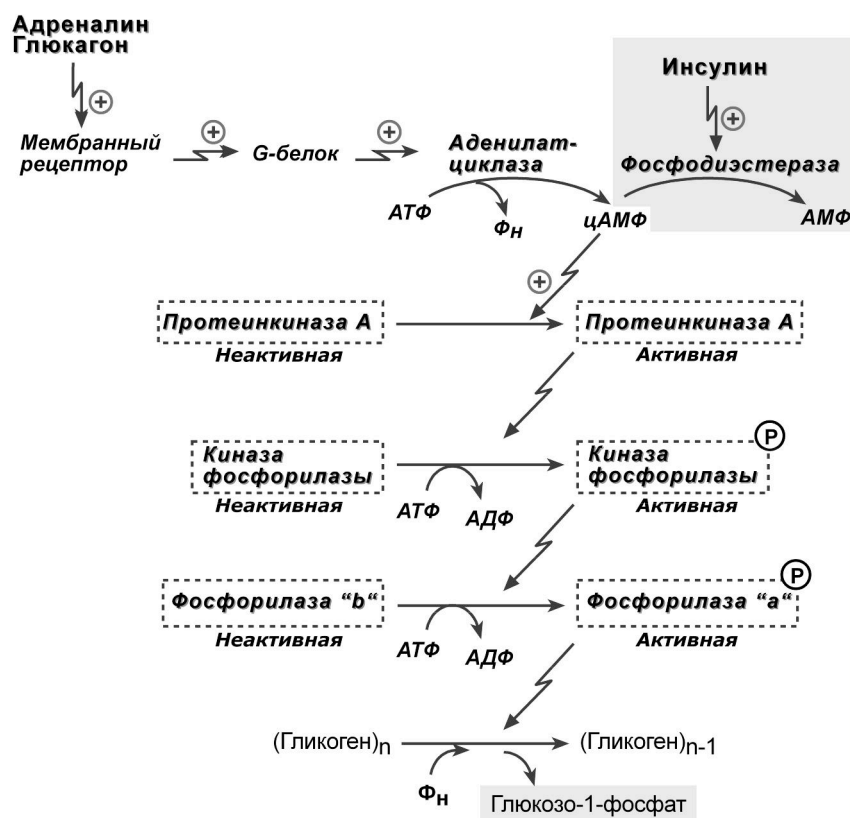
Скорость гликогенолиза лимитируется только скоростью работы **фосфорилазы** гликогена. Ее активность может изменяться тремя способами:

- ковалентная модификация,
- кальций-зависимая активация,
- аллостерическая активация с помощью АМФ.

Ковалентная модификация

При действии некоторых гормонов на клетку происходит активация фермента через **аденилатциклазный механизм**, который является так называемым каскадным регулированием. Последовательность событий в данном механизме включает:

1. Молекула **гормона** (адреналин, глюкагон) взаимодействует со своим **рецептором**;
2. Активный гормон-рецепторный комплекс воздействует на мембранный **G-белок**;
3. G-белок активирует фермент **аденилатциклазу**;
4. Аденилатциклаза превращает АТФ в циклический АМФ (**цАМФ**) – вторичный посредник (мессенджер);
5. цАМФ аллостерически активирует фермент **протеинкиназу А**;
6. Протеинкиназа А фосфорилирует различные внутриклеточные белки. Одним из этих белков является **синтаза гликогена**, ее активность угнетается, другим белком – **киназа фосфорилазы**, которая при фосфорилировании активируется;
7. Киназа фосфорилазы фосфорилирует **фосфорилазу "b"** гликогена, последняя в результате превращается в активную фосфорилазу "a";



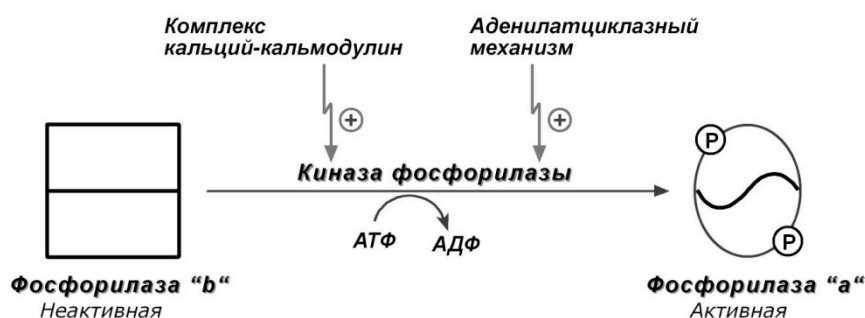
Аденилатциклазный механизм активации фосфорилазы

8. Активная **фосфоорилаза "а"** гликогена расщепляет α 1,4-гликозидные связи в гликогене с образованием глюкозо-1-фосфата.

Кроме гормонов, влияющих на активность аденилатциклазы через G-белки, существуют иные способы регуляции этого механизма. Например, после воздействия **инсулина** активируется фермент **фосфодиэстераза**, которая гидролизует цАМФ и, следовательно, ликвидирует развитие аденилатциклазного механизма действия глюкагона и адреналина, со всеми вытекающими последствиями.

Кальций-зависимая активация

Активация ионами кальция заключается в активации **киназы фосфоорилазы** не протеинкиназой, а **ионами Ca^{2+}** и **кальмодулином**. Этот путь работает при инициации кальций-фосфолипидного механизма (см "Гормоны") либо при отсутствии стимуляции аденилатциклазы. Это оправдывает себя, например, в мышцах при умеренной нагрузке, когда влияние адреналина через аденилатциклазу еще не произошло или недостаточно, но в цитоплазму под влиянием нервных импульсов поступают ионы Ca^{2+} .



Схематическое изображение двух способов активации киназы фосфоорилазы гликогена

Алlostерическая активация

Также существует активация фосфоорилазы гликогена с помощью АМФ – алlostерическая активация благодаря присоединению АМФ к молекуле фосфоорилазы "b". Способ работает в любой клетке – при увеличении расхода АТФ и накоплении продуктов его распада АДФ и АМФ.

ГЛИКОГЕНОВЫЕ БОЛЕЗНИ

Это наследственные заболевания, обусловленные недостаточностью каких-либо ферментов, отвечающих за метаболизм гликогена. Средняя частота встречаемости составляет 1:40000.

Гликогенозы

Синдром гликогеноза возникает в результате дефекта фермента синтеза или мобилизации гликогена, что приводит к **накоплению** или **изменению структуры** гликогена в разных тканях, чаще в печени и мышцах. В настоящее время гликогенозы делят по патогенетическому признаку на **печеночные**, **мышечные** и **смешанные** формы.

Всего существует 12 типов гликогенозов. По патогенетическому признаку гликогенозы делят:

- **печеночные** – 0, I, III, IV, VI, VIII, IX, X, XI типов,
- **мышечные** – V и VII типов,
- **смешанные** – II типа.

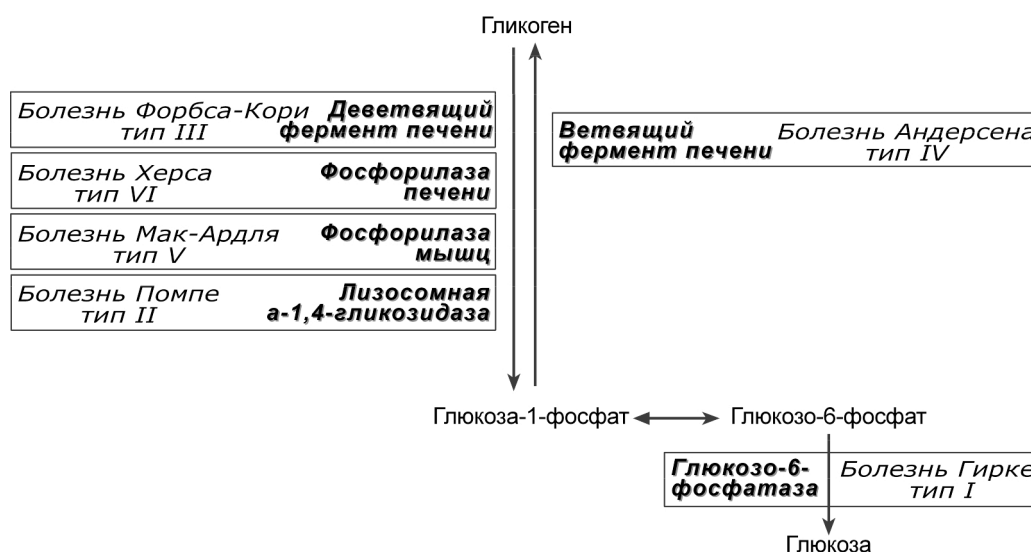
Печеночные гликогенозы

Гликогеноз I типа или **болезнь фон Гирке** обусловлен аутосомно-рецессивным дефектом **глюкозо-6-фосфатазы**. Из-за того, что этот фермент есть только в печени и почках, преимущественно страдают эти органы, и болезнь носит еще одно название – **гепаторенальный гликогеноз**. Даже у новорожденных детей наблюдаются гепатомегалия и нефромегалия, обусловленные накоплением гликогена не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток. Кроме этого, активируется синтез липидов с возникновением стеатоза печени. Так как фермент необходим для дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата с последующим выходом глюкозы в кровь, у больных отмечается гипогликемия, и, как следствие, ацетонемия, метаболический ацидоз, ацетонурия.

Гликогеноз III типа или **болезнь Форбса-Кори** или **лимит-декстриноз** – это аутосомно-рецессивный дефект **амило- α 1,6-глюкозидазы**, "деветвящего" фермента, гидролизующего α 1,6-гликозидную связь. Болезнь имеет более доброкачественное течение, и частота ее составляет примерно 25% от всех гликогенозов. Для больных характерна гепатомегалия, умеренная задержка физического развития, в подростковом возрасте возможна небольшая миопатия.

При **гликогенозе IV типа** (болезнь Андерсена, 1% всех гликогенозов), связанного с дефектом **ветвящего фермента**, образуется гликоген с короткими цепочками и резко уменьшается скорость гликогенолиза.

Гликогеноз VI типа (болезнь Херса, 25% всех гликогенозов), связан с дефицитом печеночной **фосфорилазы** гликогена. При этом отсутствует мобилизация гликогена, развивается гепатомегалия и гипогликемия.



Некоторые гликогенозы и связанные с ними ферменты

Мышечные гликогенозы

Для этой группы гликогенозов характерны изменения ферментов мышечной ткани. Это приводит к нарушению энергообеспечения мышц при физической нагрузке, к болям в мышцах, судорогам.

Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардля, 1% всех гликогенозов) – отсутствие мышечной **фосфорилазы**. При тяжелой мышечной нагрузке возникают судороги, миоглобинурия, хотя легкая работа не вызывает каких-либо проблем.

Смешанные гликогенозы

Эти заболевания касаются и печени, и мышц, и других органов.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе, 10% всех гликогенозов) – поражаются **все** гликогенсодержащие клетки из-за отсутствия **лизосомальной α 1,4-глюкозидазы**. Происходит накопление гликогена в лизосомах и в цитоплазме. Заболевание является наиболее злокачественным. Больные умирают в грудном возрасте из-за кардиомегалии и тяжелой сердечной недостаточности.

Агликогенозы

Агликогенозы – состояния, связанные с отсутствием гликогена.

В качестве примера агликогеноза можно привести наследственный аутосомно-рецессивный дефицит **гликоген-синтазы**. Симптомами является резкая гипогликемия натощак, особенно утром, появляется рвота, судороги, потеря сознания. В результате гипогликемии наблюдается задержка психомоторного развития, умственная отсталость. Болезнь не смертельна при адекватном лечении (частое кормление), хотя и опасна.

ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ

Окисление глюкозы в клетках происходит по двум направлениям:

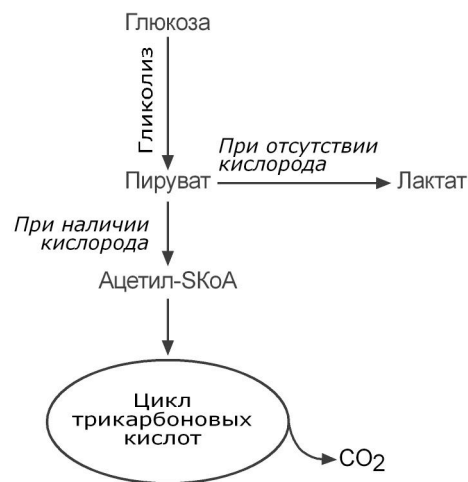
1. Окисление с образованием пентоз: рибозы, рибулозы, ксилулозы. Этот путь называется **пентозофосфатный шунт** и не связан с получением энергии
2. Окисление с образованием **пировиноградной кислоты** (пирувата) и получением энергии.

Второй путь, по которому глюкоза окисляется до пировиноградной кислоты, называется **гликолизом**. В зависимости от дальнейшей судьбы пирувата различают **аэробное** и **анаэробное** окисление глюкозы. Целью аэробного и анаэробного путей окисления глюкозы является получение АТФ.

В **аэробном** процессе пировиноградная кислота превращается в ацетил-SКоА и далее сгорает в реакциях тканевого дыхания до CO_2 и H_2O . Вместе с этим, существенное значение также имеет способность пирувата карбоксилироваться в оксалоацетат (см "Регуляция ЦТК"), особенно эта реакция активна в печени. Наличие избытка оксалоацетата "подталкивает" реакции ЦТК, ускоряет связывание ацетильной группы, ее окисление и синтез АТФ.

В **анаэробном** процессе пировиноградная кислота восстанавливается до молочной кислоты (лактата), поэтому в микробиологии анаэробный гликолиз называют молочнокислым брожением. Лактат является метаболическим тупиком и далее ни во что не превращается, единственная возможность утилизировать лактат – это окислить его обратно в пируват.

Многие клетки организма способны к анаэробному окислению глюкозы. Для **эритроцитов** он является единственным источником энергии. Клетки **скелетной мускулатуры** за счет бескислородного расщепления глюкозы выполняют мощную, быструю, интенсивную с предельным напряжением, работу (до 60 секунд), как, например, бег на короткие дистанции, напряжение в силовых видах спорта. Также **анаэробное** окисление глюкозы усиливается при нарушении работы **митохондрий** (митохондриальные болезни, **гиповитаминозы B1, B2, B3, B5**), во время **гипоксии** клеток при различных анемиях, при нарушении кровообращения в тканях и при заболеваниях бронхолегочной системы.

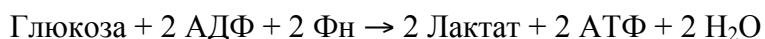


Пути превращения глюкозы при наличии или отсутствии кислорода

Гликолиз

Анаэробное превращение глюкозы локализуется в **цитозоле** и включает 2 этапа из 11 ферментативных реакций (см стр.226).

Суммарное уравнение анаэробного гликолиза имеет вид:



Первый этап гликолиза

Первый этап **гликолиза** (греч. *glykos* — сладкий и греч. *lysis* — растворение) — подготовительный, здесь происходит затрата энергии АТФ, активация глюкозы и образование из нее триозофосфатов.

Первая реакция гликолиза сводится к превращению глюкозы в реакционноспособное соединение за счет фосфорилирования 6-го, не включенного в кольцо, атома углерода. Эта реакция является первой в любом превращении глюкозы, катализируется **гексокиназой**.

Вторая реакция необходима для выведения еще одного атома углерода из кольца для его последующего фосфорилирования (фермент **изомеразы**). В результате образуется фруктозо-6-фосфат.

Третья реакция — фермент **фосфофруктокиназа** фосфорилирует фруктозо-6-фосфат с образованием почти симметричной молекулы фруктозо-1,6-дифосфата.

В **четвертой реакции** фруктозо-1,6-дифосфат разрезается пополам **альдолазой** с образованием двух фосфорилированных триоз-изомеров — альдозы глицеральдегида (ГАФ) и кетозы диоксиацетона (ДАФ).

Пятая реакция подготовительного этапа — переход глицеральдегидфосфата и диоксиацетонфосфата друг в друга при участии **триозофосфатизомеразы**. Равновесие реакции сдвинуто в пользу диоксиацетонфосфата, его доля составляет 97%, доля глицеральдегидфосфата — 3%. Эта реакция, при всей ее простоте, определяет дальнейшую судьбу глюкозы:

- при нехватке энергии в клетке и активации окисления глюкозы диоксиацетонфосфат превращается в глицеральдегидфосфат, который далее окисляется на втором этапе гликолиза,
- при достаточном количестве АТФ, наоборот, глицеральдегидфосфат изомеризуется в диоксиацетонфосфат, и последний отправляется на синтез жиров (см "Синтез триацилглицеролов").

Второй этап гликолиза

Второй этап гликолиза — это освобождение энергии, содержащейся в глицеральдегидфосфате, и запасание ее в форме АТФ.

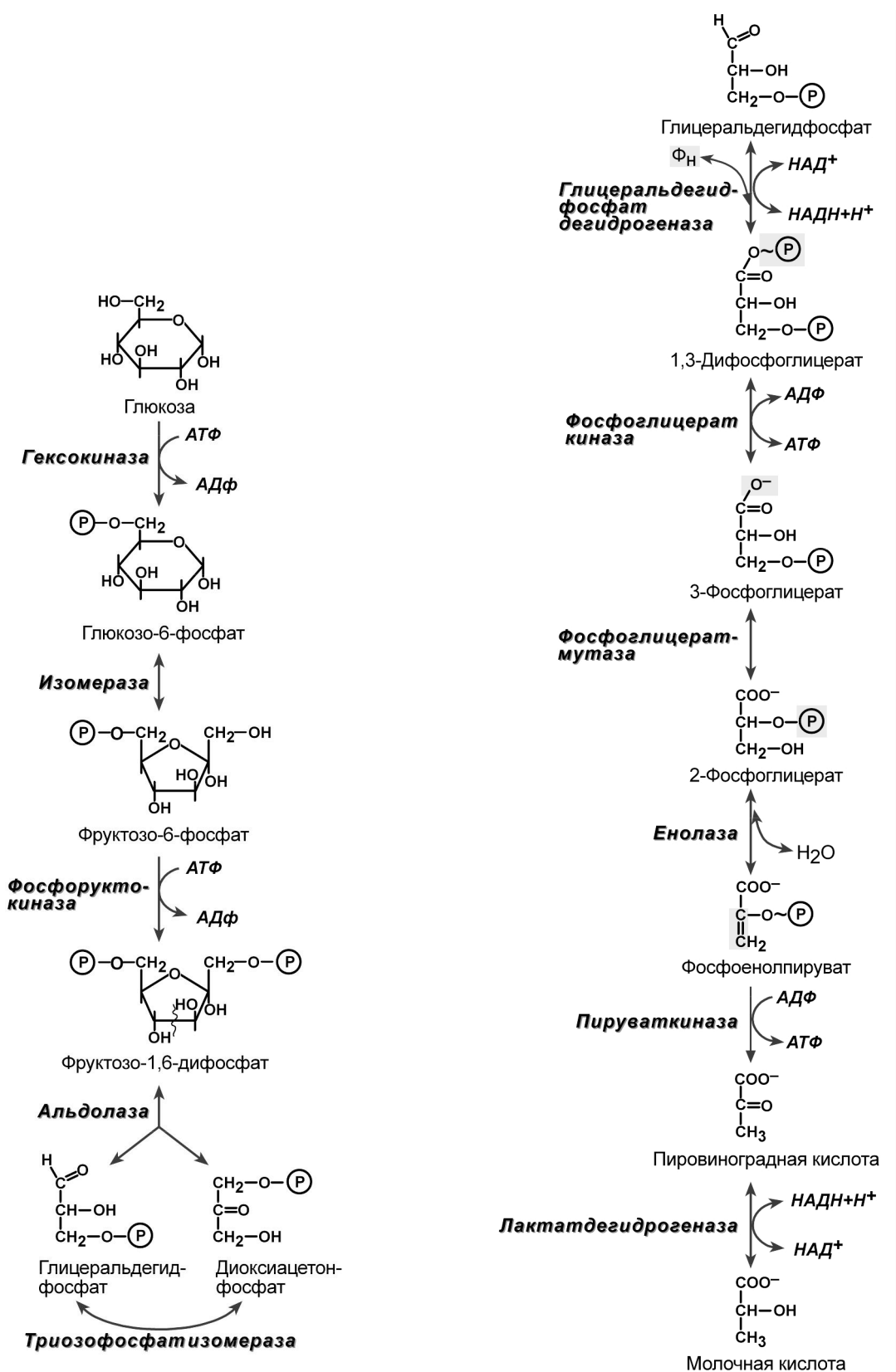
Шестая реакция гликолиза (фермент **глицеральдегидфосфат-дегидрогеназа**) — окисление глицеральдегидфосфата и присоединение к нему фосфорной кислоты приводит к образованию макроэргического соединения 1,3-дифосфоглицериновой кислоты и НАДН.

В **седьмой реакции** (фермент **фосфоглицераткиназа**) энергия фосфоэфирной связи, заключенная в 1,3-дифосфоглицерате тратится на образование АТФ. Реакция получила дополнительное название — **реакция субстратного фосфорилирования**, что уточняет источник энергии для получения макроэргической связи в АТФ (субстрат) в отличие от окислительного фосфорилирования (электрохимический градиент ионов водорода на мембране митохондрий).

Восьмая реакция — синтезированный в предыдущей реакции 3-фосфоглицерат под влиянием **фосфоглицератмутаза** изомеризуется в 2-фосфоглицерат.

Девятая реакция — фермент **енолаза** отрывает молекулу воды от 2-фосфоглицериновой кислоты и приводит к образованию макроэргической фосфоэфирной связи в составе фосфоенолпирувата.

Десятая реакция гликолиза — еще одна реакция субстратного фосфорилирования -- заключается в переносе **пируваткиназой** макроэргического фосфата с фосфоенолпирувата на АДФ и образовании пировиноградной кислоты.



Последняя реакция **бескислородного** окисления глюкозы, **одиннадцатая** – образование молочной кислоты из пирувата под действием **лактатдегидрогеназы**. Важно то, что эта реакция осуществляется только в анаэробных условиях. Эта реакция необходима клетке, так как НАДН, образующийся в 6-й реакции, в отсутствие кислорода не может окисляться в митохондриях. **У плода и детей** первых месяцев жизни преобладает анаэробный распад глюкозы, в связи с чем уровень лактата у них выше по сравнению со взрослыми.

При наличии кислорода пировиноградная кислота переходит в митохондрию и превращается в ацетил-SКоА.

ГЛИКОЛИТИЧЕСКАЯ ОКСИДОРЕДУКЦИЯ

В **анаэробных** условиях образуемый в шестой, ГАФ-дегидрогеназной реакции, НАДН используется в одиннадцатой реакции для восстановления пирувата до лактата. Образующий этим образом НАД опять возвращается в шестую реакцию. Процесс циклического восстановления и окисления НАД в реакциях **анаэробного** окисления глюкозы получил название **гликолитическая оксидоредукция**.

В **аэробных** условиях гликолитической оксидоредукции не происходит, НАДН отдает свои атомы водорода на **челночные системы** (см ниже) для их передачи в дыхательную цепь митохондрий.

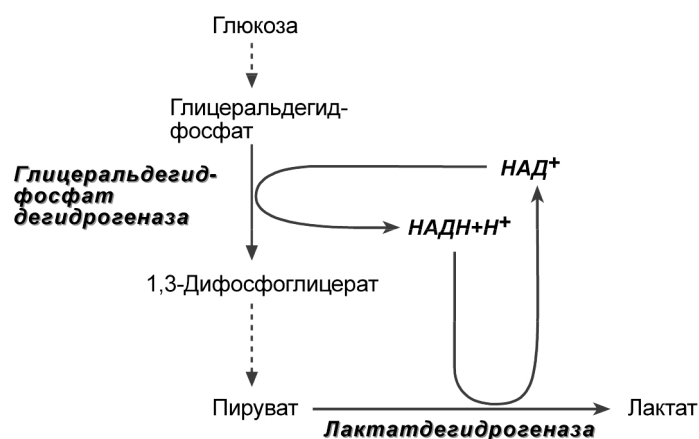


Схема гликолитической оксидоредукции НАД-НАДН

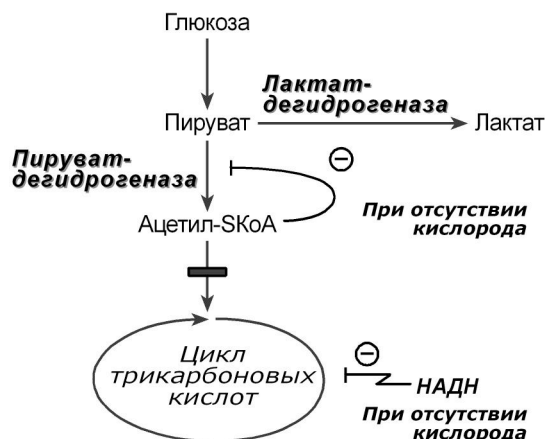
ЭФФЕКТ ПАСТЕРА

Эффект Пастера – это снижение потребления глюкозы и прекращение продукции молочной кислоты клеткой в присутствии кислорода.

Биохимическая основа эффекта Пастера заключается в **конкуренции** между **пируват-дегидрогеназой**, превращающей пируват в ацетил-SКоА, и **лактатдегидрогеназой**, превращающей пируват в лактат.

При **отсутствии** кислорода реакции окислительного фосфорилирования не идут, ментально накапливающийся **НАДН** тормозит ЦТК и ПВК-дегидрогеназу, **ацетил-SКоА**, не попадающий в ЦТК, также ингибирует ПВК-дегидрогеназу. В этой ситуации пировиноградной кислоте не остается ничего иного как под влиянием ЛДГ превращаться в молочную.

При **наличии** кислорода ингибирование ПВК-дегидрогеназы прекращается и она, обладая большим сродством к пирувату, выигрывает конкуренцию.



Эффект Пастера – роль наличия кислорода в направлении превращения пирувата

ЧЕЛНОЧНЫЕ СИСТЕМЫ

Молекулы НАДН, образованные в шестой реакции гликолиза, в зависимости от наличия кислорода имеют, как минимум, два пути дальнейшего использования:

- либо остаться в цитозоле и вступить в лактатдегидрогеназную реакцию (**анаэробные условия**),
- либо проникнуть в митохондрию и окислиться в дыхательной цепи (**аэробные условия**),

Так как сама молекула НАДН через митохондриальную мембрану не проходит, то существуют системы, принимающие от нее атомы водорода в цитоплазме и отдающие их в матриксе митохондрий. Такие системы называются **челночными**.

Определены две основные челночные системы – **глицеролфосфатная** и **малат-аспартатная**.

Глицеролфосфатный челночный механизм

Ключевыми ферментами глицеролфосфатного челнока являются **изоферменты глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы** – цитоплазматический и митохондриальный. Они отличаются своими коферментами: у цитоплазматической формы – НАД, у митохондриальной – ФАД.

В цитозоле метаболиты гликолиза – диоксиацетонфосфат и НАДН образуют глицерол-3-фосфат, поступающий в матрикс митохондрий. Там он окисляется с образованием ФАДН₂. Далее ФАДН₂ направляется в дыхательную цепь и используется для получения энергии.

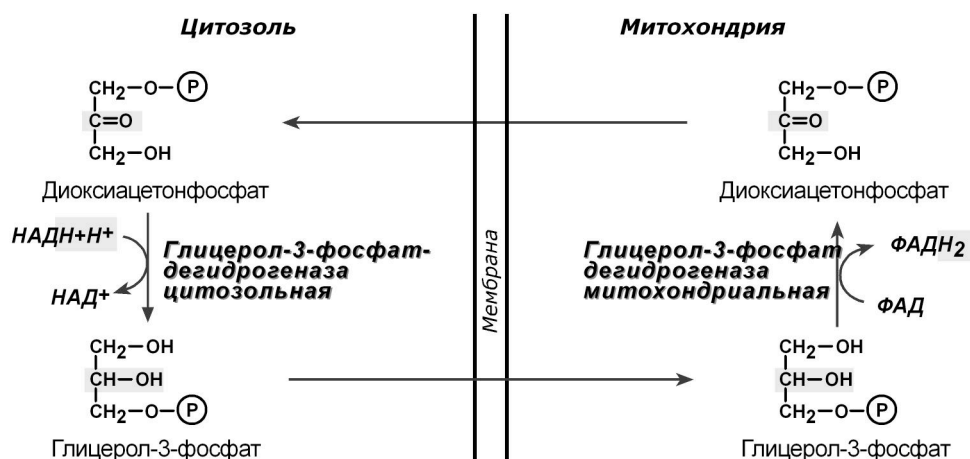


Схема работы глицеролфосфатного челночного механизма

Работа глицеролфосфатного челночного механизма актуальна при необходимости получить энергию из глюкозы **при работе** клетки. Однако в гепатоците и адипоците в **состоянии покоя** и **после еды** глицерол-3 фосфат будет использоваться в цитозоле для синтеза жиров (см "Синтез триацилглицеролов").

Малат-аспартатный челночный механизм

Этот механизм более сложен. Постоянно идущая в цитоплазме реакция трансаминирования аспартата с α -кетоглутаратом превращает его в оксалоацетат, который под действием цитозольного пула **малатдегидрогеназы** и "гликолитического" НАДН восстанавливается до **яблочной кислоты**. Последняя антипортом с α -кетоглутаратом проникает в митохондрии и, являясь метаболитом ЦТК, окисляется в оксалоацетат с образованием НАДН. Так как мембрана митохондрий непроницаема для оксалоацетата, то оксалоацетат вступает в реакцию трансаминирования с глутаминовой кислотой и превращается в аспарагиновую кислоту. Последняя, при участии соответствующей транслоказы, в обмен на глутамат выходит в цитозоль и снова вовлекается в трансаминирование.

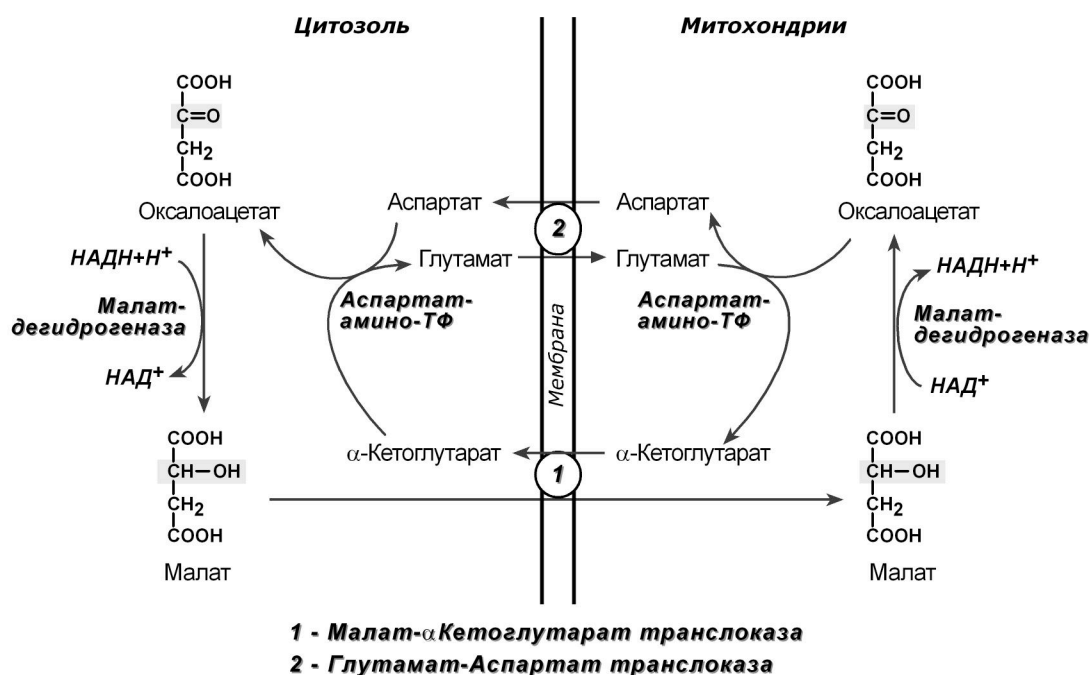


Схема работы малат-аспартатного челночного механизма

Расчет энергетической ценности и коэффициента Р/О при окислении глюкозы

Для расчета количества АТФ, образованной при окислении глюкозы необходимо знать:

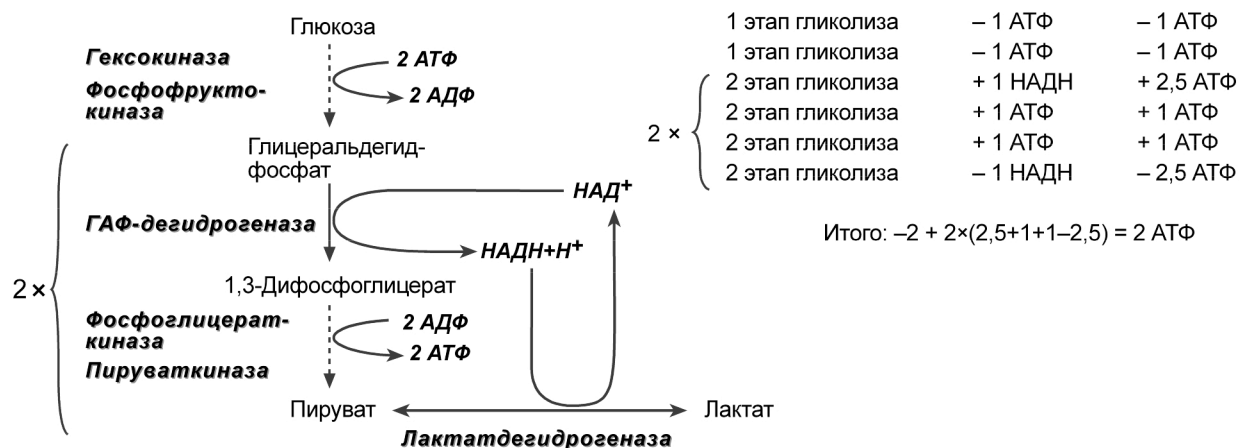
- реакции, идущие с затратой или образованием АТФ и ГТФ,
- реакции, продуцирующие НАДН и ФАДН₂ и использующие их,
- так как глюкоза образует две триозы, то все соединения, образующиеся ниже ГАФ-дегидрогеназной реакции, образуются в **двойном** (относительно глюкозы) количестве.

Анаэробное окисление

На подготовительном этапе на активацию глюкозы **затрачивается** 2 молекулы АТФ, фосфат каждой из которых оказывается на триозе – глицеральдегидфосфате и диоксиацетонфосфате. В следующий второй этап входят **две** молекулы глицеральдегидфосфата, **каждая** из которых окисляется до пирувата с образованием **2-х молекул АТФ** в седьмой и десятой реакциях – реакциях субстратного фосфорилирования. Таким образом, суммируя, получаем, что на пути от глюкозы до пирувата **в чистом виде образуется 2 молекулы АТФ**.

Ранее при расчете эффективности окисления коэффициент Р/О для НАДН принимался равным 3,0, для ФАДН₂ – 2,0.

По современным данным значение коэффициента Р/О для НАДН соответствует 2,5, для ФАДН₂ – 1,5.



Расчет энергетической ценности анаэробного окисления глюкозы

Однако надо иметь в виду и шестую, глицеральдегидфосфат-дегидрогеназную, реакцию, из которой выходит НАДН. Если условия **анаэробные**, то он используется в лактатдегидрогеназной реакции, где окисляется для образования лактата и в получении АТФ не участвует.

Аэробное окисление

Если в клетке имеется **кислород**, то молекула НАДН из шестой реакции гликолиза направляется в митохондрию, на процессы окислительного фосфорилирования. Там его окисление приносит дивиденды в виде 2,5 молей АТФ.

Образовавшийся в гликолизе пируват в **аэробных** условиях превращается в ПВК-дегидрогеназном комплексе в ацетил-SКоА, при этом образуется 1 молекула НАДН (2,5 моля АТФ).

Ацетил-SКоА вовлекается в ЦТК и, окисляясь, дает 3 молекулы НАДН, 1 молекулу ФАДН₂, 1 молекулу ГТФ. Молекулы НАДН и ФАДН₂ движутся в дыхательную цепь, где при их окислении в сумме образуется 9 молекул АТФ. В целом при сгорании одной ацетогруппы в ЦТК образуется 10 молекул АТФ.

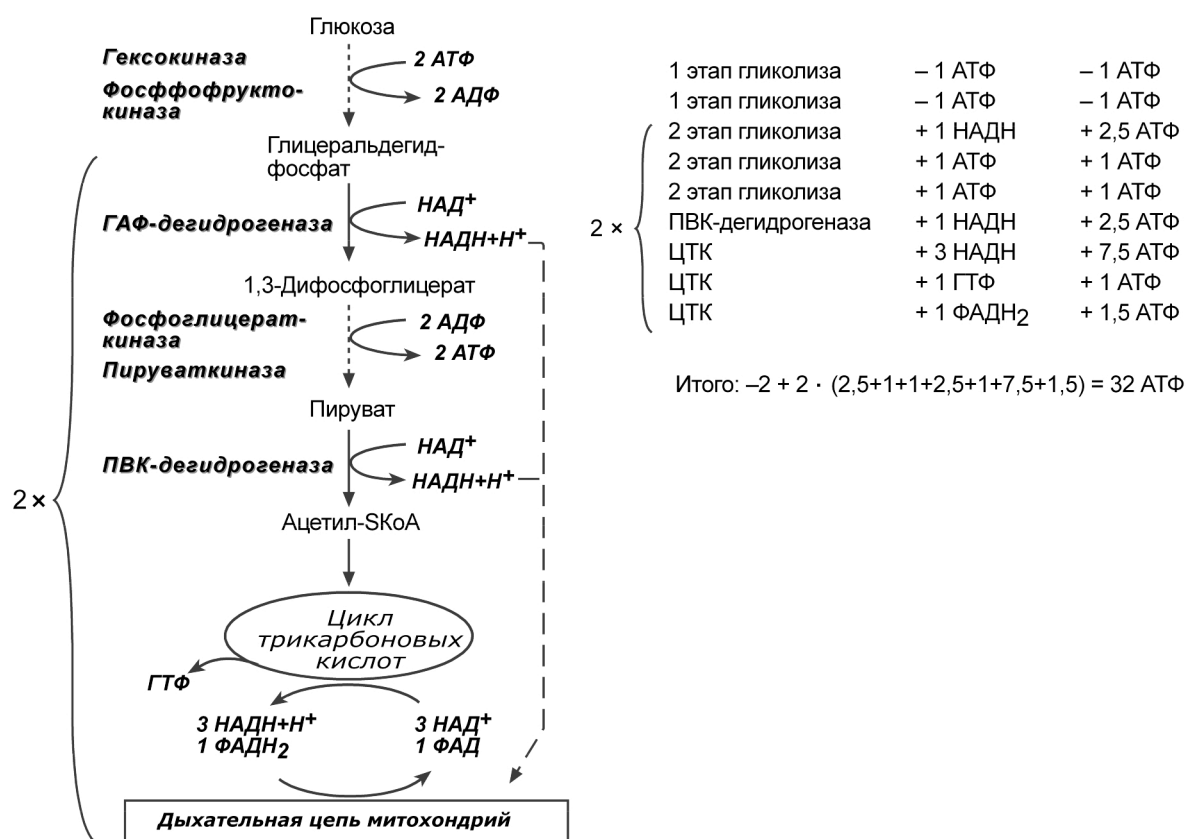
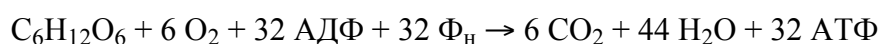
Суммируя результаты окисления "гликолитического" и "пируватдегидрогеназного" НАДН, "гликолитический" АТФ, энергетический выход ЦТК и умножая все на 2, получаем **32 молекулы АТФ**.

Для расчета коэффициента Р/О (см "Окислительное фосфорилирование/Коэффициент Р/О") подсчитываем

- количество АТФ образованного в митохондриях АТФ-синтазой – это соответствует значению Р,
- количество НАДН и ФАДН₂, поступивших в дыхательную цепь – это значение соответствует числу восстановленных атомов кислорода (О), включенных в молекулу воды.

После расчетов получаем Р=28 и О=12. Таким образом, величина **Р/О** для аэробного окисления глюкозы **равна 2,33**.

Общее уравнение аэробного окисления глюкозы имеет вид:



Расчет энергетической ценности аэробного окисления глюкозы

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

В клетках организма всегда существует потребность в глюкозе:

- для эритроцитов глюкоза является единственным источником энергии,
- нервная ткань потребляет около 120 г глюкозы в сутки, что составляет до 70% глюкозы образующейся в печени, притом эта величина практически не зависит от интенсивности ее работы. Только в экстремальных ситуациях (длительное голодание) она способна получать энергию из неуглеводных источников (из кетонных тел),

- глюкоза играет весомую роль для поддержания необходимых концентраций метаболитов цикла трикарбоновых кислот (в первую очередь оксалоацетата).

Таким образом, при определенных ситуациях – при низком содержании углеводов в пище, голодании, длительной физической работе – организм должен иметь возможность получить глюкозу. Это достигается процессом **глюконеогенеза**.

Глюконеогенез – это синтез **глюкозы** из неуглеводных компонентов: лактата, пирувата, глицерола, кетокислот цикла Кребса и других кетокислот, из аминокислот. Процесс включает **все обратимые реакции** гликолиза, и **особые обходные пути**, т.е. он не полностью повторяет реакции окисления глюкозы. Его реакции проходят во всех тканях, **кроме** последней глюкозо-6-фосфатазной реакции, которая может идти только в **печени** и **почках**. Поэтому, строго говоря, глюконеогенез идет только в этих двух органах.

Как указывалось, в гликолизе существуют три необратимые реакции: **пируваткиназная** (десятая), **фосфофруктокиназная** (третья) и **гексокиназная** (первая). На этих реакциях существуют энергетические барьеры, которые при глюконеогенезе обходятся с помощью дополнительных реакций.

Все аминокислоты, кроме кетогенных лейцина и лизина, способны участвовать в синтезе глюкозы. Углеродные атомы глюкогенных аминокислот полностью включаются в молекулу глюкозы, других аминокислот (смешанных) – частично.

Кроме получения глюкозы, глюконеогенез обеспечивает и уборку "шлаков" – **лактата**, постоянно образуемого в эритроцитах или при мышечной работе и **глицерола**, являющегося продуктом липолиза в жировой ткани.

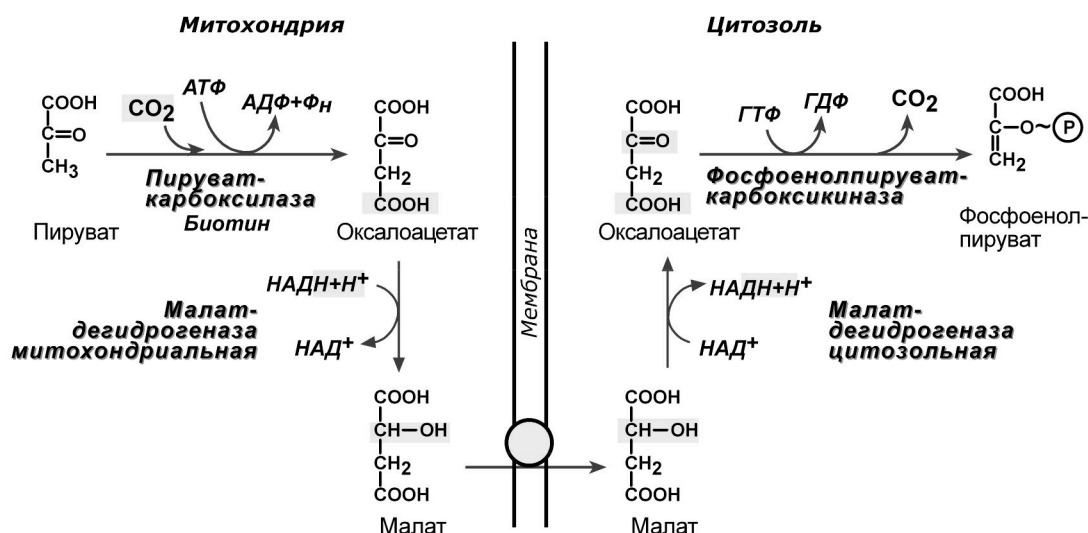
ОБХОД ДЕСЯТОЙ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА

На этом этапе глюконеогенеза работают два основных фермента – в митохондриях **пируваткарбоксилаза** и в цитозоле **фосфоенолпируват-карбоксикиназа**.

В митохондриях **пируваткарбоксилаза** превращает пировиноградную кислоту в оксалоацетат. Необходимо отметить, что эта реакция идет в клетке постоянно, являясь анаплеротической (пополняющей) реакцией ЦТК.

Далее оксалоацетат должен попасть в цитозоль и превратиться в фосфоенолпируват. Однако дело осложняется непроницаемостью мембраны для оксалоацетата. Зато через мембрану может пройти малат, предшественник оксалоацетата по ЦТК. Повернуть **малатдегидрогеназную** реакцию ЦТК вспять позволяет избыток НАДН в митохондриях. НАДН поступает из β -окисления жирных кислот, активируемого в условиях недостаточности глюкозы в гепатоците. В результате малат накапливается, выходит в цитозоль и здесь превращается обратно в оксалоацетат.

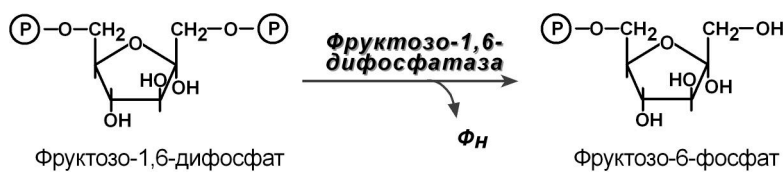
В цитоплазме **фосфоенолпируват-карбоксикиназа** осуществляет превращение оксалоацетата в фосфоенолпируват, для реакции требуется энергия ГТФ. От молекулы отщепляется тот же углерод, что и присоединяется.



Реакция превращения пирувата в фосфоенолпируват

ОБХОД ТРЕТЬЕЙ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА

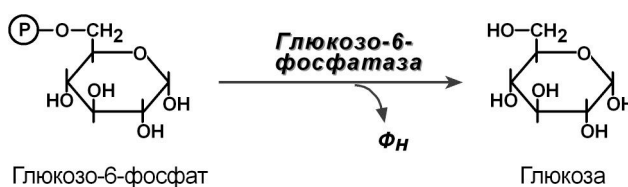
Второе препятствие на пути синтеза глюкозы – фосфофруктокиназная реакция – преодолевается с помощью фермента **фруктозо-1,6-дифосфатазы**. Этот фермент есть в почках, печени, поперечно-полосатых мышцах. Таким образом, эти ткани способны синтезировать и фруктозо-6-фосфат и глюкозо-6-фосфат.



Обходная реакция для третьей реакции гликолиза

ОБХОД ПЕРВОЙ РЕАКЦИИ ГЛИКОЛИЗА

Последняя реакция катализируется **глюкозо-6-фосфатазой**. Она имеется только в **печени** и **почках**, следовательно, только эти ткани могут продуцировать свободную глюкозу. После завершения глюконеогенеза глюкоза выходит в кровь и разносится по организму.



Обходная реакция для первой реакции гликолиза

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГЛИКОЛИЗА И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

Так как синтез и окисление глюкозы являются крайне важными для существования клетки (гликолиз) и всего организма (глюконеогенез), то регуляция этих процессов отвечает запросам органов и тканей при различных условиях.

Поскольку **гликолитическое окисление** глюкозы:

- является способом получения энергии и в аэробных и в анаэробных условиях, то оно непрерывно происходит во всех клетках и, конечно, должно и будет активировано **при усилении работы** клетки, например, сокращение миоцита, движение нейтрофилов;
- является источником глицерола и ацетил-SKoA, используемых для синтеза жиров в гепатоцитах и адипоцитах, то такое окисление **активируется при избытке** глюкозы в клетке.

Глюконеогенез, как образование глюкозы **в печени** из неуглеводных компонентов, необходим:

- при гипогликемии во время **мышечной нагрузки** – синтез из молочной кислоты, поступающей из мышц, из глицерола, образующегося при мобилизации жиров;
- при гипогликемии при **голодании** – синтез из аминокислот, образующихся при катаболизме белков, и из молочной кислоты.

Таким образом, при **голодании** или **физической** нагрузке глюконеогенез, идущий в печени, обеспечивает глюкозой все остальные органы (эритроциты, нервная ткань, мышцы и др.), в которых активен гликолиз и другие процессы, производящие энергию. Наличие глюкозы в указанных клетках необходимо, чтобы поддержать концентрацию оксалоацетата и обеспечить сгорание ацетил-SKoA в цикле трикарбоновых кислот.

РЕГУЛЯЦИЯ ГЛИКОЛИЗА И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

В целом можно выделить два способа регуляции гликолиза и глюконеогенеза: **гормональная и метаболическая**, т.е. при помощи промежуточных или конечных продуктов обмена глюкозы.

Существуют три участка, на которых происходит регуляция:

- первая реакция гликолиза,
- третья реакция гликолиза и обратимая ей,
- десятая реакция гликолиза и обратимые ей.

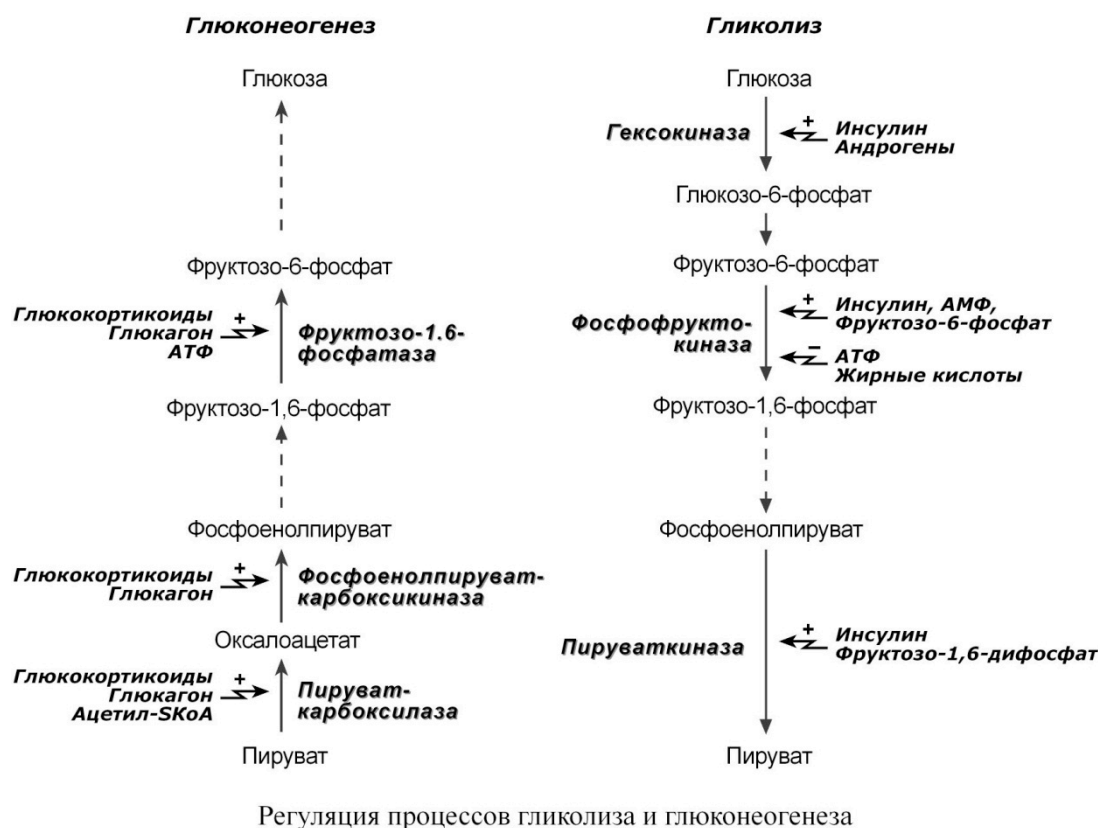
Регуляция глюконеогенеза

Гормональная активация глюконеогенеза осуществляется глюкокортикоидами, которые увеличивают синтез **пируват-карбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-1,6-дифосфатазы**. Глюкагон стимулирует те же самые ферменты через аденилатциклазный механизм путем **фосфорилирования**.

Кроме гормонов, имеются **метаболическая регуляция**, при которой аллостерически активируется **пируваткарбоксилаза** при помощи ацетил-SKoA, **фруктозо-1,6-дифосфатаза** при участии АТФ.

Регуляция гликолиза

Гликолиз стимулируется **инсулином**, повышающим количество молекул гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы. В **печени** активность **глюкокиназы** регулируется гормонами: активацию вызывает инсулин и андрогены, подавляют ее активность глюкокортикоиды и эстрогены. Активность **гексокиназ** других клеток **повышается** инсулином, адреналином, тиреоидными гормонами, **снижается** – глюкокортикоидами и соматотропином.



К метаболической регуляции наиболее чувствительна **фосфофруктокиназа**. Она активируется АМФ и собственным субстратом, ингибируется – АТФ, лимонной кислотой, жирными кислотами. **Пируваткиназа** активируется фруктозо-1,6-дифосфатом. **Гексокиназа** клеток (кроме гепатоцитов) ингибируется продуктом собственной реакции – глюкозо-6-фосфатом.

ВКЛЮЧЕНИЕ НЕУГЛЕВОДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

Синтез глюкозы из аминокислот

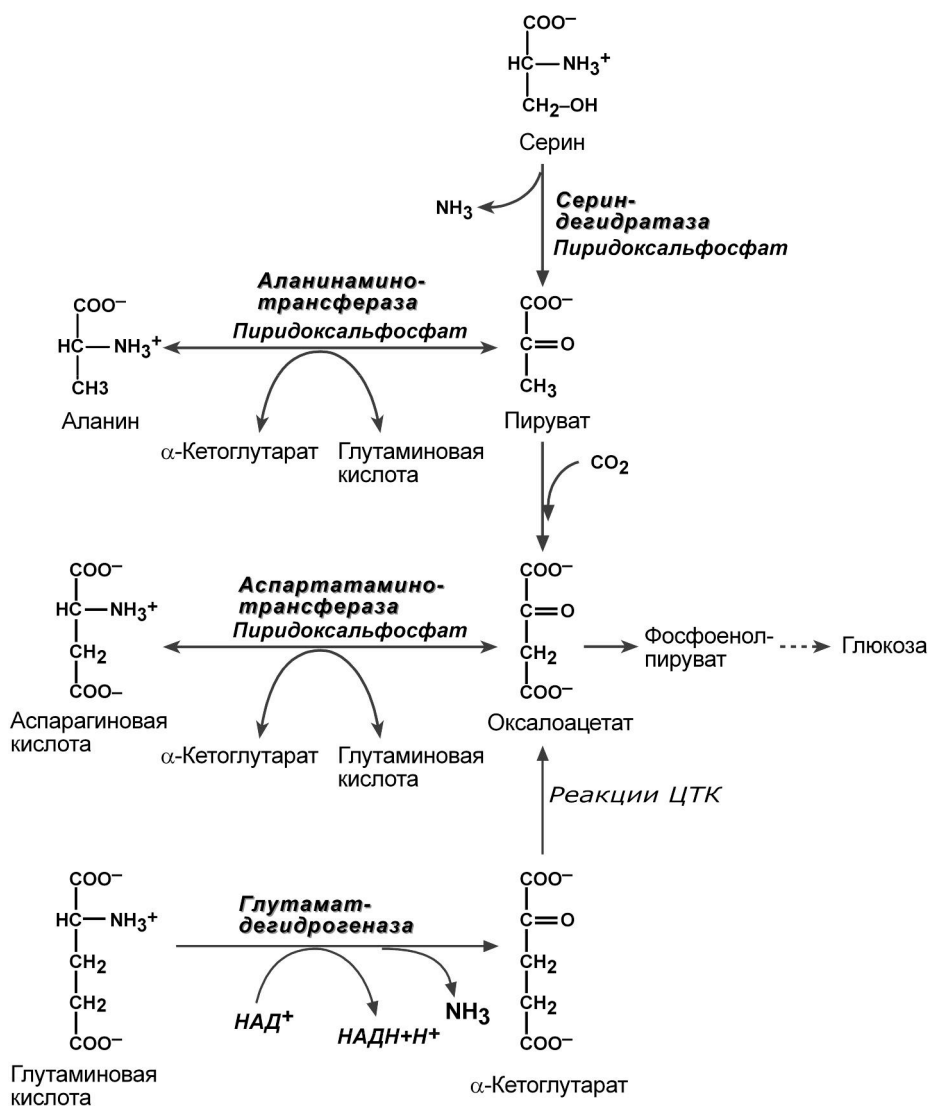
Ряд аминокислот являются глюкогенными, то есть их углеродные скелеты в той или иной степени способны включаться в состав глюкозы. Такими является большинство аминокислот, кроме лейцина и лизина, углероды которых никогда не участвуют в синтезе углеводов.

В качестве примера синтеза глюкозы из аминокислот рассмотрим участие в этом процессе глутамата, аспартата, серина и аланина.

Аспарагиновая кислота (после реакции трансаминирования) и глутаминовая кислота (после дезаминирования) превращаются в метаболиты ЦТК, соответственно, в оксалоацетат и α -кетоглутарат.

Аланин, трансаминируясь, образует пировиноградную кислоту, которая способна карбоксилироваться до оксалоацетата. Оксалоацетат, являясь первым элементом в процессе глюконеогенеза, далее включается в состав глюкозы.

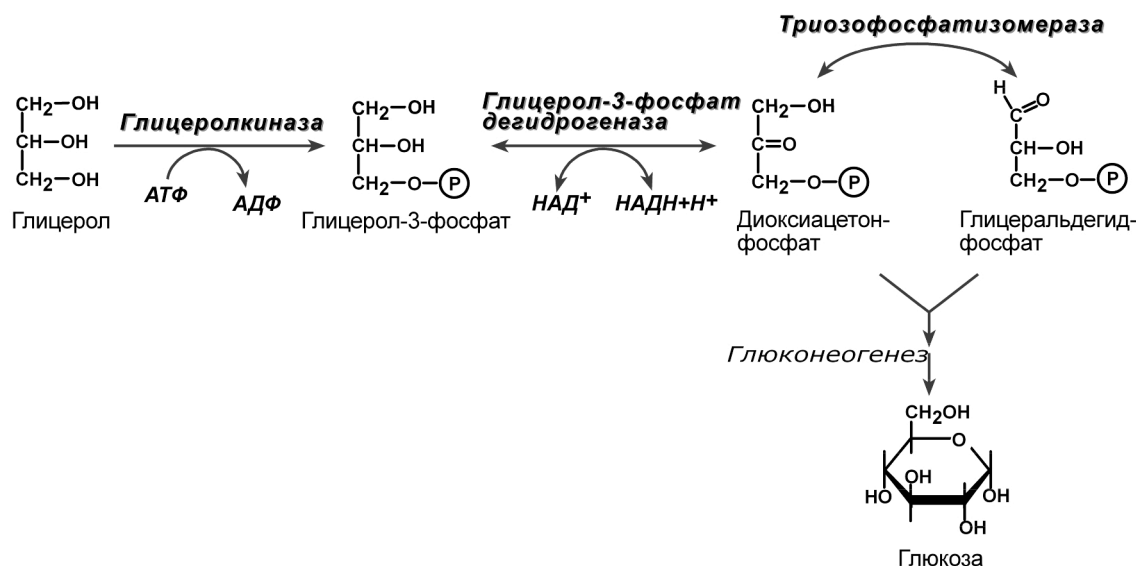
Серин в трехступенчатой реакции под воздействием сериндегидратазы теряет аминогруппу и превращается в пируват, который вступает в глюконеогенез.



Примеры реакций вовлечения аминокислот в глюконеогенез

Синтез глюкозы из глицерина

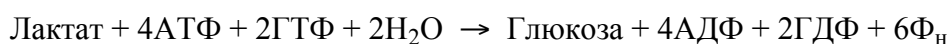
При физической нагрузке под влиянием адреналина или при голодании, особенно длительном, под влиянием глюкагона и кортизола, в адипоцитах активно происходит распад триацилглицеролов. Одним из продуктов этого процесса является спирт **глицерин**, который поступает в печень. Здесь он фосфорилируется, окисляется до диоксиацетонфосфата и вовлекается в реакции глюконеогенеза.



Синтез глюкозы из молочной кислоты

При физической нагрузке в мышцах продуцируется большое количество молочной кислоты. Также молочная кислота непрерывно образуется эритроцитами, независимо от состояния организма. С током крови она поступает в печень, где после проникновения в клетку превращается в пируват. Далее реакции идут по классической схеме.

Суммарная реакция синтеза глюкозы из молочной кислоты:



Глюкозо-лактатный и глюкозо-аланиновый циклы

Глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори) – это связь глюконеогенеза в печени и образования лактата в эритроцитах или мышцах из глюкозы. В **эритроцитах** молочная кислота образуется непрерывно, так как для них анаэробный гликолиз является единственным способом образования энергии.

В **скелетных мышцах** высокое накопление молочной кислоты является следствием гликолиза при очень **интенсивной**, субмаксимальной мощности, **работе**. Но даже при работе низкой и средней интенсивности в скелетной мышце образуется некоторое количество лактата. Утилизироваться он может только одним способом – превратиться в пировиноградную кислоту. Однако, сама мышечная клетка ни при работе, ни во время отдыха не способна превратить лактат в пируват из-за особенностей изофермента ЛДГ-5.

Поэтому во время и после нагрузки (при восстановлении) лактат удаляется из мышцы. Это происходит довольно быстро, всего через 0,5-1,5 часа молочной кислоты в мышце уже нет. Малая часть молочной кислоты выводится с мочой. Большая часть лактата захватывается **гепатоцитами**, окисляется в пировиноградную кислоту и вступает на путь **глюконеогенеза**.

Полученная глюкоза используется самим гепатоцитом или выходит в кровь, пополняя запасы в мышце или других клетках.

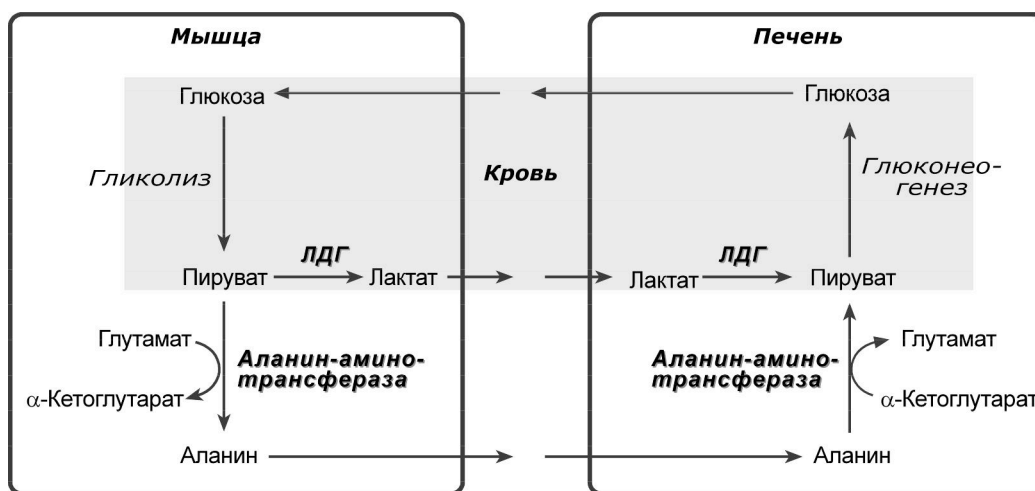


Схема глюконо-лактатного цикла (выделен серым) и глюконо-аланинового цикла

Целью **глюконо-аланинового** цикла также является **уборка пирувата**, но, кроме этого решается еще одна немаловажная задача – **уборка аминного азота** из мышцы. При мышечной работе и в покое в миоците распадаются белки и образуемые аминокислоты трансаминируются с α -кетоглутаратом. Полученный глутамат взаимодействует с пируватом. Образующийся аланин является транспортной формой азота и пирувата из мышцы в печень. В гепатоците идет обратная реакция трансаминирования, аминогруппа передается на синтез мочевины, пируват используется для синтеза глюкозы.

Глюкоза, образованная в печени из лактата или аланина, возвращается обратно в мышцы, восстанавливая во время отдыха запасы гликогена. Также она может распределиться по другим органам.

Кроме мышечной работы, глюконо-аланиновый цикл активируется во время голодания, когда мышечные белки распадаются и многие аминокислоты используются в качестве источника энергии, а их азот необходимо доставить в печень.

МЕТАБОЛИЗМ ЭТАНОЛА

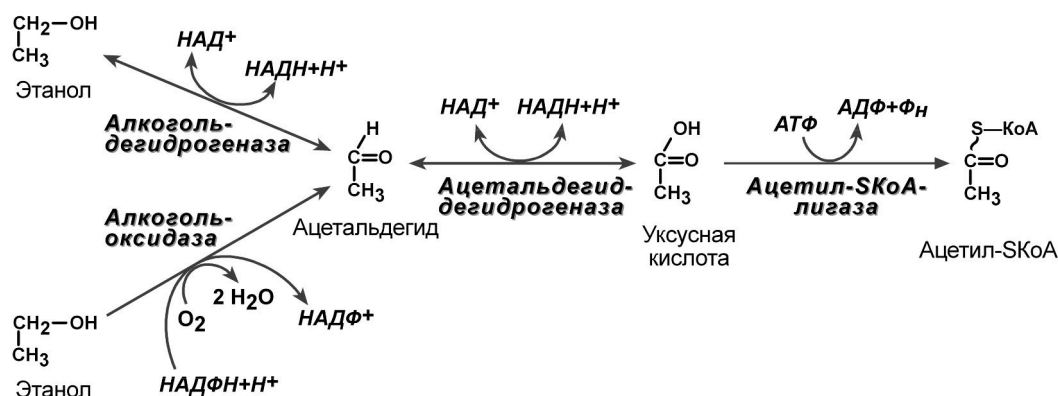
В организм поступают и в результате метаболизма образуются в клетках головного мозга и печени, в других тканях, при жизнедеятельности микрофлоры кишечника **различные спирты** (алифатической, ароматической, стероидной природы, ретиноиды, фарнезол и др.) и **альдегиды** (ароматические, алифатические, продукты пероксидации липидов и др.), которые могут являться промежуточными метаболитами или конечными продуктами. Взаимопревращение спиртов и альдегидов осуществляют **алкогольдегидрогеназы**. Их существует 6 классов, в каждом классе имеются многочисленные изоферменты, обнаруженные во многих тканях.

С медицинской и социальной точки зрения определенный интерес вызывает метаболизм этилового спирта в организме человека.

УТИЛИЗАЦИЯ ЭТАНОЛА

Метаболизм поступающего этанола в организме происходит в печени. Первый путь заключается в окислении спирта по **алкогольдегидрогеназному** пути до уксусной кислоты, которая в виде ацетил-SКоА поступает в ЦТК. Через этот путь проходит 80-90% всего этанола.

За окисление оставшейся части этанола отвечает **алкогольоксидаза** (цитохром Р450), также называемая микросомальная этанолюкисляющая система (МЭОС). При регулярном поступлении этанола доля микросомального окисления возрастает, так как этанол является индуктором алкогольоксидазы и количество ее молекул увеличивается.



Реакции обезвреживания этанола

Поскольку при утилизации этанола образуется большое количество НАДН, то в цитозоле гепатоцитов активируется 11-я реакция гликолиза (превращение пирувата в лактат) и восстановление диоксиацетонфосфата в глицерол-3-фосфат. Все это приводит к **гипогликемии**, так как пировиноградная кислота и диоксиацетонфосфат являются субстратами глюконеогенеза.

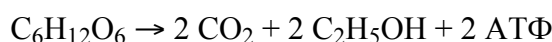
Одновременно накопление "алкогольного" ацетил-SКоА ингибирует пируватдегидрогеназу, что еще больше усиливает накопление молочной кислоты и вызывает **лактоацидоз**.

Одновременно из-за относительной недостаточности оксалоацетата, использованного в глюконеогенезе, избыток "алкогольного" ацетил-SКоА не успевает окислиться в цикле трикарбоновых кислот и перенаправляется на синтез кетонных тел, что обеспечивает возникновение **кетонацидоза**.

Если запасы гликогена в печени изначально невелики (голодание, недоедание, астеническое телосложение) или израсходованы (после физической работы), то при приеме алкоголя натошак гипогликемия наступает быстрее и может быть причиной потери сознания. К этому стоит добавить сильный диуретический эффект этанола, ведущий к быстрому обезвоживанию организма и снижению кровоснабжения головного мозга со всеми вытекающими последствиями.

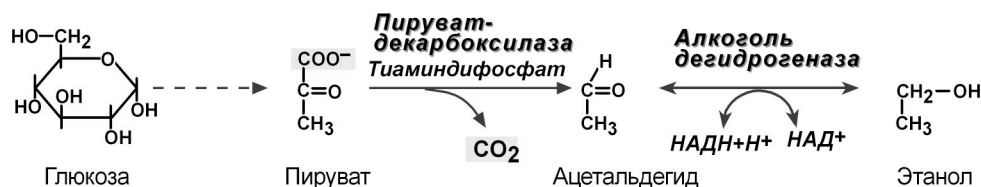
СПИРТОВОЕ БРОЖЕНИЕ

Образование этилового спирта из глюкозы происходит в анаэробных условиях в **дрожжах** и некоторых видах **плесневых грибов**. Суммарное уравнение реакции:



До стадии образования пирувата реакции спиртового брожения совпадают с реакциями гликолиза. Отличия заключаются только в дальнейшем превращении пировиноградной кислоты.

Цель этих превращений у указанных организмов – удалить пируват из клетки и окислить НАДН, который образовался в 6-й реакции.



Специфические реакции спиртового брожения

ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ ОКИСЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ

Наиболее активно реакции пентозофосфатного пути (ПФП) идут в цитозоле клеток печени, жировой ткани, эритроцитах, коре надпочечников, молочной железе при лактации, в гораздо меньшей степени в скелетных мышцах. Этот путь окисления глюкозы не связан с образованием энергии, а обеспечивает анаболизм клеток. В связи с этим у **новорожденных** и **детей** первых лет жизни его активность довольно высока.

Пентозофосфатный путь (см стр.240) включает два этапа – окислительный и неокислительный.

На первом, **окислительном**, этапе глюкозо-6-фосфат в трех реакциях превращается в рибулозо-5-фосфат, реакции сопровождаются восстановлением двух молекул НАДФ до НАДФН.

На этом этапе происходит регуляция процесса: **инсулин** повышает активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и фосфоглюконат-дегидрогеназы.

Второй этап – **этап структурных перестроек**, благодаря которым пентозы способны возвращаться в фонд гексоз. В этих реакциях рибулозо-5-фосфат изомеризуется до рибозо-5-фосфата и ксилулозо-5-фосфата. Далее под влиянием ферментов **транскетолазы** и **трансальдолазы** происходят структурные перестройки с образованием других моносахаридов. При реализации всех реакций второго этапа пентозы превращаются во фруктозо-6-фосфат и глицеральдегидфосфат. Из глицеральдегид-3-фосфата при необходимости могут образоваться гексозы.

ЗНАЧЕНИЕ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ

1. Значение **первого** этапа пентозофосфатного пути заключается в синтезе НАДФН.

Образованный **НАДФН** используется:

- для синтеза жирных кислот,
- для синтеза холестерина и других стероидов (например, желчных кислот),
- для синтеза глутаминовой кислоты из α-кетоглутаровой кислоты (реакция восстановительного аминирования),
- для синтеза дезоксирибонуклеотидов,
- для систем защиты клетки от свободно-радикального окисления (антиоксидантные системы),
- для деятельности цепи митохондриального окисления (цитохром P450),
- для восстановления железа (III) метгемоглобина в железо (II) нормального гемоглобина,
- для реактивации фолиевой кислоты и витамина К.

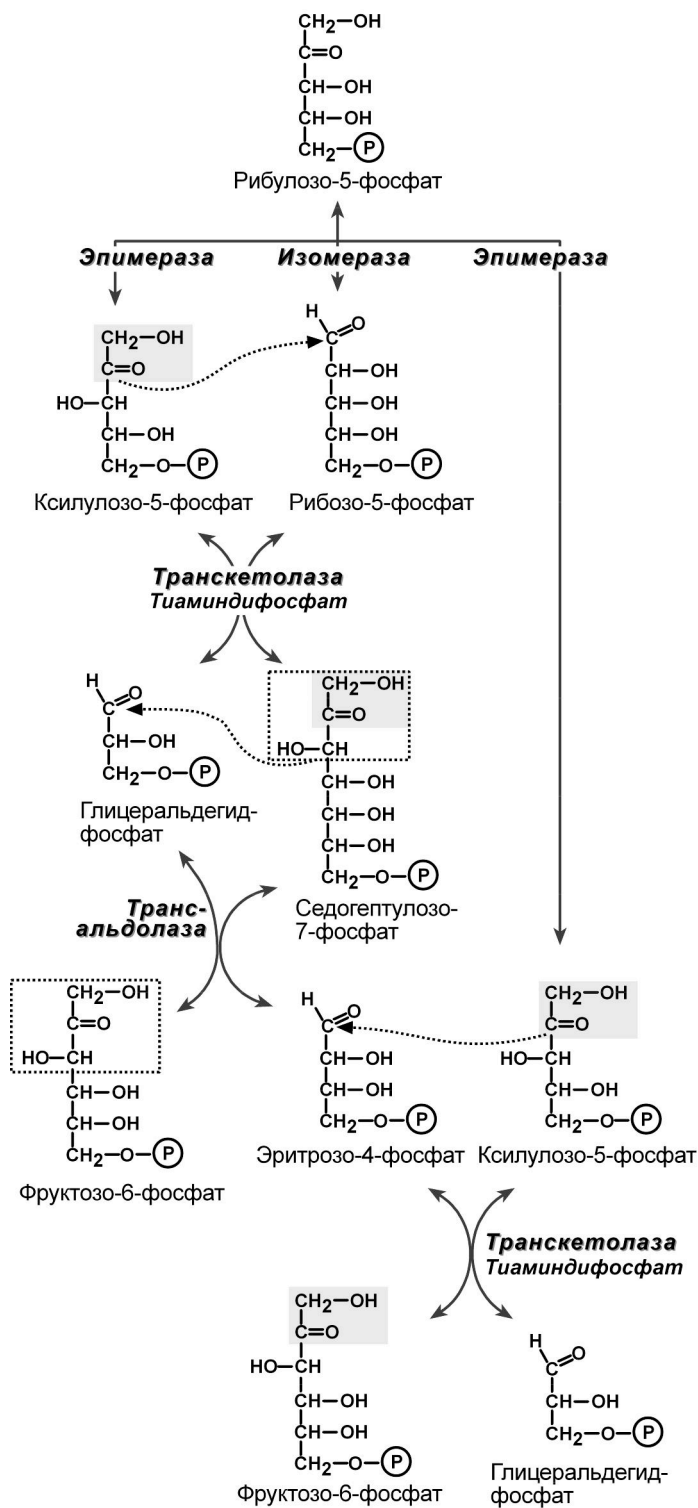
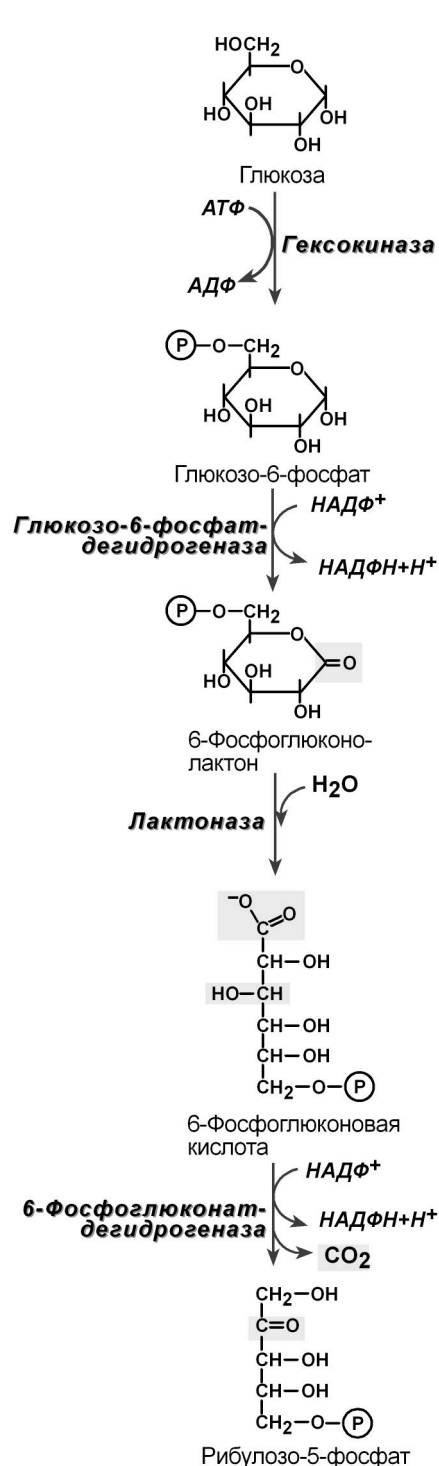
2. Значение **второго** этапа двояко:

- либо в первой реакции образуется рибозо-5-фосфат, который используется при синтезе рибонуклеотидов и остальные пентозы стекаются в эту реакцию. **Рибозо-5-фосфат**

необходим для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов и нуклеиновых кислот,

- либо образуемые пентозо-5-фосфаты превращаются во фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат и вливаются в путь гликолиза.

При определенных условиях разные клетки могут выключать или подключать **второй** неокислительный этап.

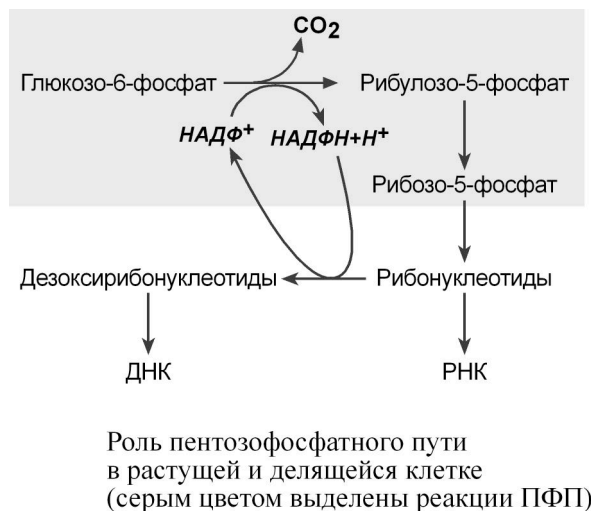


РОЛЬ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТКАХ

Метаболизм глюкозо-6-фосфата в пентозофосфатном пути может идти по различным вариантам. Судьба метаболитов пентозофосфатного пути зависит от ситуации, потребностей клетки и ее типа.

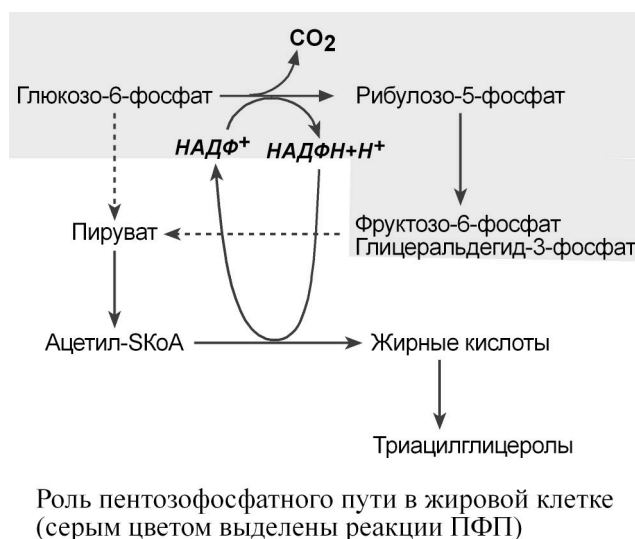
Пример 1

Рассмотрим ситуацию, когда потребность клетки в НАДФН и рибозо-5-фосфате сбалансирована. Например, при **росте** и **делении** клетки требуется **рибоза** для синтеза рибонуклеотидов и **НАДФН** для превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды. При таких условиях реакции 1 этапа идут обычным порядком – образуется две молекулы НАДФН, но реакции 2 этапа обрываются на стадии синтеза рибозо-5-фосфата.



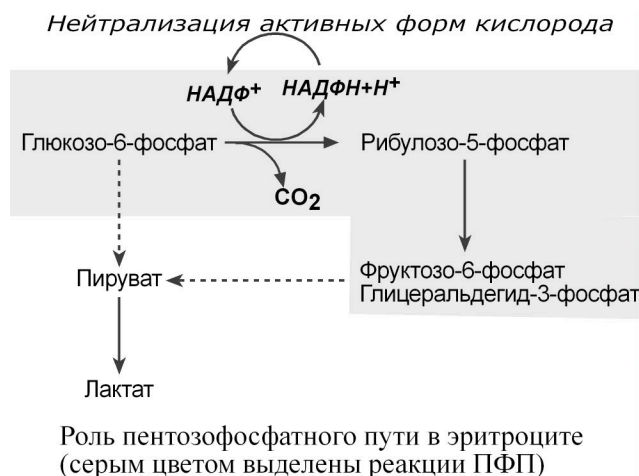
Пример 2

Если потребность в НАДФН значительно превышает потребность в рибозо-5-фосфате, как, например, в **адипоцитах** и **печени** при синтезе жирных кислот, то по окислительным реакциям пентозофосфатного пути образуются **НАДФН** и **рибулозо-5-фосфат**. Далее, под действием ферментов 2 этапа, **рибулозо-5-фосфат** превращается в **пентозо-5-фосфаты** и далее во **фруктозо-6-фосфат** и **глицеральдегид-3-фосфат**. Полученные продукты превращаются в **пируват** и **ацетил-SКоА** и, в основном, используются для синтеза жиров. Одновременно **ГАФ** может превращаться в **глицерол-3-фосфат** и уходить в биосинтез триацилглицеролов.



Пример 3

В случае, когда потребность в НАДФН высока, а потребность в рибозо-5-фосфате отсутствует, как в **эритроците**, в котором **НАДФН** активно потребляется антиоксидантной системой, идут оба этапа ПФП. Глюкозо-6-фосфат превращается в рибозо-5-фосфат и далее во фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат, которые вступают в гликолиз с образованием **лактата**. В конечном результате происходит одновременное генерирование **НАДФН** и **АТФ**.



НАРУШЕНИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ

Генетическая недостаточность (связана с X-хромосомой) **глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы** отмечается примерно с частотой 1:60, то есть на Земле имеется около 100 млн. человек с этим заболеванием, которое, к счастью, не всегда проявляется. Следствием ферментного дефекта является снижение синтеза НАДФН в клетке. Особенно существенно это влияет на **эритроциты**, в которых окислительный этап пентозофосфатного цикла является единственным источником НАДФН. Из разнообразных функций НАДФН в данном случае имеет значение одна – участие в работе антиоксидантной системы,

НАДФН работает в кооперации с глутатион-пероксидазой, ферментом, восстанавливающим пероксид водорода до воды. Пероксид водорода в клетке образуется из свободных кислородных радикалов (активных форм кислорода), последние являются обычным продуктом деятельности некоторых ферментов.

Триггером для проявления патологии является

- употребление ряда **лекарственных препаратов** – сульфаниламиды, антибиотики, нитрофураны, анальгетики, противомаларийные и антитуберкулезные препараты,
- бактериальные и вирусные **инфекции**.

При употреблении некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламиды, парацетамол, аспирин, примахин, метиленовый синий) в клетках активируются процессы свободно-радикального окисления. Здоровая клетка, и эритроцит в том числе, довольно легко справляются с дополнительной нагрузкой. При дефекте глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы активность антиоксидантных систем ослабевает и перекись водорода накапливается в эритроците, усиливается повреждение его мембран и происходит гемолиз.

РЕГУЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Нервная регуляция концентрации глюкозы в крови выражается во влиянии нервной системы на секрецию тех или иных гормонов. Так, существует положительное влияние *n.vagus* на секрецию инсулина и тормозящее влияние на эту секрецию симпатической иннервации. Кроме этого, прямому влиянию симпатической нервной системы подчинено выделение адреналина в кровь, и, соответственно, развитие его эффектов.

Основными факторами **гормональной** регуляции являются **глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, соматотропный гормон** с одной стороны, и **инсулин** с другой. Инсулин является единственным гормоном организма, действие которого нацелено на снижение уровня глюкозы крови. Под его влиянием глюкозу поглощают мышцы и жировая ткань. Все остальные гормоны увеличивают гликемию, действуя на печень.

Снижение глюкозы крови	Повышение глюкозы крови
Инсулин	Адреналин
Повышение ГлюТ 4-зависимого транспорта глюкозы в клетки	Активация гликогенолиза в печени
Усиление синтеза гликогена	Глюкагон
Активация пентозофосфатного пути	Активация гликогенолиза в печени
Активация гликолиза и ЦТК	Стимуляция глюконеогенеза
	Глюкокортикоиды
	Усиление глюконеогенеза
	Уменьшение проницаемости мембран для глюкозы

Уменьшение концентрации глюкозы в крови **инсулином** достигается следующими путями:

- **переход глюкозы в клетки** – активация белков-транспортёров ГлюТ 4 на цитоплазматической мембране скелетных и сердечных миоцитов и адипоцитов,
- **вовлечение глюкозы в гликолиз** – индукция синтеза глюкокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы,
- **увеличение синтеза гликогена** – активация гликогенсинтазы и стимуляция ее синтеза, что облегчает превращение излишков глюкозы в гликоген,
- **активация пентозофосфатного пути** – индукция синтеза глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы,
- **усиление липогенеза** – вовлечение глюкозы в синтез триацилглицеролов (см "Липиды /Синтез триацилглицеролов").

Многие ткани совершенно нечувствительны к действию инсулина, их называют инсулиннезависимыми. К ним относятся нервная ткань, стекловидное тело, хрусталик, сетчатка, клубочковые клетки почек, эндотелиоциты, семенники и эритроциты.

Глюкагон повышает содержание глюкозы крови:

- **увеличивая мобилизацию гликогена** через активацию гликогенфосфорилазы,
- **стимулируя глюконеогенез** – повышение работы ферментов пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируват-карбоксикиназы, фруктозо-1,6-дифосфатазы.

Адреналин вызывает гипергликемию:

- **активируя мобилизацию гликогена** – стимуляция гликогенфосфорилазы,

Глюкокортикоиды повышают глюкозу крови

- за счет подавления перехода глюкозы в клетку,
- **стимулируя глюконеогенез** – увеличивают синтез ферментов пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируват-карбоксикиназы, фруктозо-1,6-дифосфатазы.

ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Гипергликемическим является состояние, при котором концентрация глюкозы в крови более 6 ммоль/л. По происхождению выделяют две группы таких состояний:

1. Физиологические

- **алиментарные** – связаны с приемом пищи и продолжаются в норме не более 2 часов после еды.
- **нейрогенные** – нервное напряжение, стимулирующее секрецию адреналина и мобилизацию гликогена в печени,
- гипергликемия **беременных** – связана с относительной недостаточностью инсулина при увеличении массы тела и потребностью плода в глюкозе.

2. Патологические

- при заболеваниях гипофиза, коры и мозгового слоя надпочечников, щитовидной железы, β -клеток поджелудочной железы, при органических поражениях ЦНС.

Наиболее распространенным и серьезным гипергликемическим патологическим состоянием является **сахарный диабет**, подробно описанный в разделе "Гормоны /Гормоны периферических желез /Инсулин".

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Гипогликемическим является состояние, при котором концентрация глюкозы в крови ниже 3,5 ммоль/л. Причины гипогликемий:

1. Физиологические

- краткое или долгосрочное голодание,
- интенсивная физическая нагрузка.

2. Патологические

- **гиперинсулинизм** в результате передозировки при лечении сахарного диабета, инсулиномы (инсулинпродуцирующая опухоль), или замедленного распада инсулина вследствие сниженного количества инсулиназы (синдром Мак-Куорри),
- гликогенозы,
- недостаток гликемических гормонов при **гипопитуитаризме**, **аддисоновой** болезни,
- у недоношенных и новорожденных – **охлаждение**, малые запасы гликогена в печени и ее общая незрелость,
- нарушения **кишечника** – энтериты, гельминтозы, дисбактериозы.

СТРОЕНИЕ И ОБМЕН ЛИПИДОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ

Классификация липидов сложна, так как в класс липидов входят вещества весьма разнообразны по своему строению. Их объединяет только одно свойство – гидрофобность. По отношению к гидролизу в щелочной среде все липиды подразделяют на две большие группы: омыляемые и неомыляемые. Среди **неомыляемых** определена большая группа стероидов, в состав которой входят холестерол и его производные: стероидные гормоны, стероидные витамины, желчные кислоты. Среди **омыляемых** липидов существуют **простые** липиды, т.е. состоящие только из спирта и жирных кислот (воска, триацилглицеролы, эфиры холестерола), и **сложные** липиды, включающие, кроме спирта и жирных кислот, вещества иного строения (фосфолипиды, гликолипиды, сфинголипиды).

ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

Функции липидов существенно зависят от их вида:

1. **Резервно-энергетическая** функция – триацилглицеролы подкожного жира являются основным энергетическим резервом организма при голодании. В адипоцитах жиры могут составлять 65-85% веса. Для поперечно-полосатой мускулатуры, печени и почек они являются основным источником энергии.
2. **Структурная** функция – мембраны клеток состоят из фосфолипидов, обязательным компонентом являются гликолипиды и холестерол. Основным компонентом сурфактанта легких является фосфатидилхолин.
3. **Сигнальная** функция – **гликолипиды** выполняют рецепторные функции и задачи взаимодействия с другими клетками. **Фосфатидилинозитол** непосредственно принимает участие в передаче гормональных сигналов в клетку. Производные жирных кислот – **эйкозаноиды** – являются "местными гормонами", обеспечивая регуляцию функций клеток.
4. **Защитная** функция – подкожный жир является хорошим термоизолирующим средством, наряду с брыжеечным жиром он обеспечивает механическую защиту внутренних органов. Фосфолипиды играют определенную роль в активации свертывающей системы крови.

ЛИПИДЫ
Органические вещества биологической природы, нерастворимые в воде, но растворимые в неполярных растворителях (бензол, фенол, хлороформ)

Омыляемые липиды

При гидролизе в щелочной среде образуют спирт и соли жирных кислот

Неомыляемые липиды

Не гидролизуются в щелочной или кислой среде

Простые липиды

При гидролизе образуют спирты и жирные кислоты

Включают: триглицериды (жир)

Сложные липиды

Сложные липиды

При гидролизе образуют спирты, жирные кислоты и другие вещества (углеводы, азотсодержащие вещества, фосфаты и сульфаты)

Фосфолипиды

Глицерофосфолипиды

Сфингофосфолипиды

Сфингомиелины

- Фосфатидилхолины (лецитин)
- Фосфатидилэтаноламины (кефалины)
- Фосфатидилсерины
- Фосфатидилинозитолы
- Плазмалогены
- Кардиолипиды

Производные насыщенного углеводорода - циклопентанпергидрофенантрена. Стероиды делятся на группы в зависимости от количества углеродных атомов боковой цепи у C17.

Стерины, стериды

Эфиры стерина и жирных кислот (восемь углеродных атомов у C17) – холестерин, эфиры холестерина

Желчные кислоты

Холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая (пять углеродных атомов у C17)

Стероидные гормоны

Кортикостероиды и прогестины (два углеродных атома у C17). Половые гормоны – отсутствуют боковые цепи

Стероидные витамины

Витамины D2 и D3, провитамины D (эргостерин, дегидрохолестерин), восемь углеродных атомов боковой цепи у C17

Классификация липидов

СТРОЕНИЕ ЛИПИДОВ

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Жирные кислоты входят в состав практически всех указанных классов липидов, кроме производных холестерина.

У человека жирные кислоты характеризуются следующими особенностями:

- четное число углеродных атомов в цепи,
- отсутствие разветвлений цепи,
- наличие двойных связей только в *цис*-конформации.

В свою очередь, по строению жирные кислоты неоднородны и различаются **длиной** цепи и количеством **двойных связей**.

К **насыщенным** жирным кислотам относится пальмитиновая (C16), стеариновая (C18) и арахиновая (C20).

К **мононенасыщенным** – пальмитоолеиновая (C16:1, Δ9), олеиновая (C18:1, Δ9).

Указанные жирные кислоты находятся в большинстве пищевых жиров и в жире человека.

Полиненасыщенные жирные кислоты содержат от 2-х и более двойных связей, разделенных метиленовой группой. Кроме отличий по **количеству** двойных связей, кислоты различаются их **положением** относительно начала цепи (обозначается через греческую букву Δ "дельта") или последнего атома углерода цепи (обозначается буквой ω "омега").

По положению двойной связи относительно **последнего** атома углерода полиненасыщенные жирные кислоты делят на ω-9, ω-6 и ω-3-жирные кислоты.

1. **ω-6-жирные кислоты**, эти кислоты объединены под названием **витамин F**, и содержатся в растительных маслах.

- линолевая (C18:2, Δ9,12),
- γ-линоленовая (C18:3, Δ6,9,12),
- арахидоновая (эйкозотетраеновая, C20:4, Δ5,8,11,14).

2. **ω-3-жирные кислоты**:

- α-линоленовая (C18:3, Δ9,12,15),
- тимнодоновая (эйкозопентаеновая, C20:5, Δ5,8,11,14,17),
- клупанодоновая (докозопентаеновая, C22:5, Δ7,10,13,16,19),
- цервоновая (докозогексаеновая, C22:6, Δ4,7,10,13,16,19).

Наиболее значительным источником кислот ω-3-группы служит жир рыб холодных морей. Исключением является αлиноленовая кислота, имеющаяся в конопляном, льняном, кукурузном маслах.

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

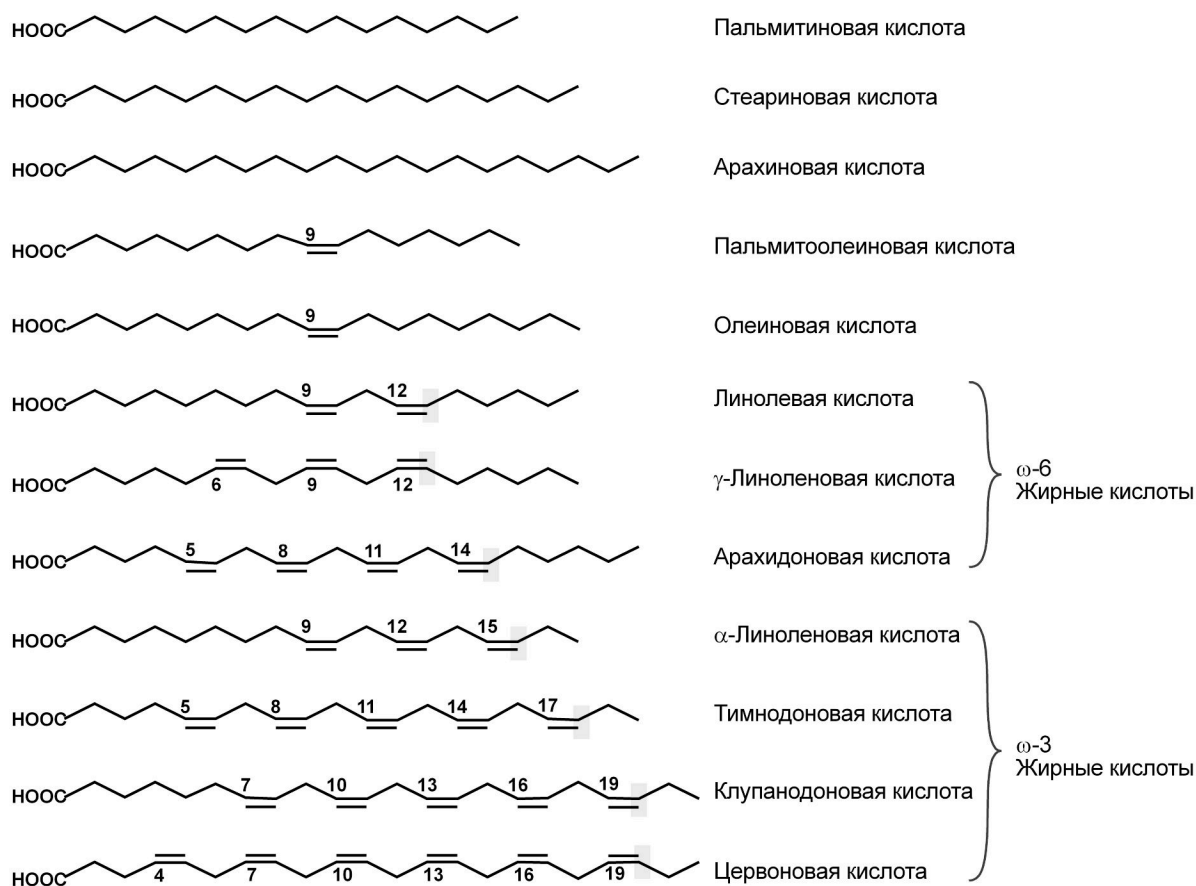
1. Именно с жирными кислотами связана самая известная функция липидов – **энергетическая**. Благодаря окислению **насыщенных** жирных кислот ткани организма получают более половины всей энергии (см β-окисление), только эритроциты и нервные клетки не используют их в этом качестве. Как энергетический субстрат используются, как правило, насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты.

2. Для длинноцепочечных (C22, C24) полиненасыщенных жирных кислот установлена функция участия в **механизмах запоминания и поведенческих реакциях**.

3. Еще одна, и очень важная функция ненасыщенных жирных кислот заключается в том, что они являются субстратом для синтеза **эйкозаноидов** – биологически активных веществ, изменяющих количество цАМФ и цГМФ в клетке, модулирующих метаболизм и активность как самой клетки, так и окружающих клеток. Иначе эти вещества называют **местные или тканевые гормоны**.

К эйкозаноидам относят окисленные производные эйкозановых кислот: **эйкозотриеновой** (C20:3), **арахидоновой** (C20:4), **тимнодоновой** (C20:5) жирных кислот. Активность эйкозаноидов значительно различается от числа двойных связей в молекуле, которое зависит от строения исходной жирной кислоты.

Депонироваться эйкозаноиды не могут, разрушаются в течение нескольких секунд, и поэтому клетка должна синтезировать их **постоянно** из поступающих указанных жирных кислот.



Виды жирных кислот и их строение

Типы эйкозаноидов

Выделяют три группы эйкозаноидов: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.

Простагландины (Pg) – синтезируются практически во всех клетках, кроме эритроцитов и лимфоцитов. Выделяют типы простагландинов **A, B, C, D, E, F**. *Функции* простагландинов сводятся к изменению тонуса гладких мышц бронхов, мочеполовой и сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, при этом направленность изменений различна в зависимости от типа простагландинов, типа клетки и условий. Они также влияют на температуру тела.

Простациклины являются подвидом простагландинов (**Pg I**), вызывают дилатацию мелких сосудов, но еще обладают особой функцией – ингибируют агрегацию тромбоцитов. Их активность **возрастает** при увеличении числа двойных связей. Синтезируются в эндотелии сосудов миокарда, матки, слизистой желудка.

Тромбоксаны (Tx) образуются в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию и вызывают сужение сосудов. Их активность **снижается** при увеличении числа двойных связей.

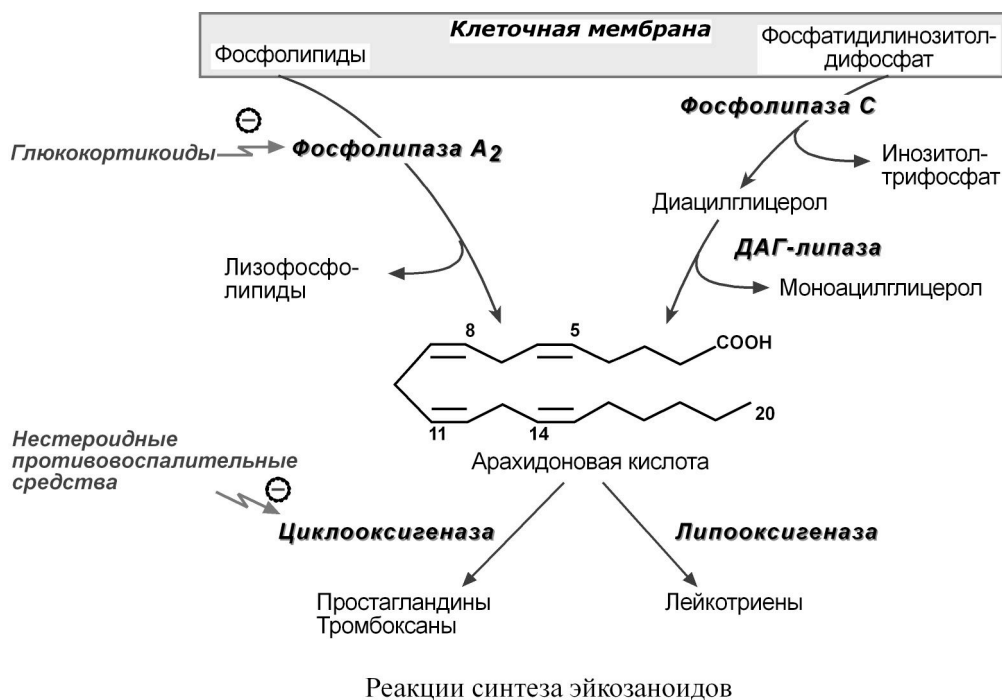
Лейкотриены (Lt) синтезируются в лейкоцитах, в клетках легких, селезенки, мозга, сердца. Выделяют 6 типов лейкотриенов **A, B, C, D, E, F**. В лейкоцитах они стимулируют подвижность, хемотаксис и миграцию клеток в очаг воспаления, в целом они активируют ре-

акции воспаления, предотвращая его хронизацию. Также вызывают сокращение мускулатуры бронхов (в дозах в 100-1000 раз меньших, чем гистамин).

Синтез эйкозаноидов

Источником свободных эйкозановых кислот являются **фосфолипиды** клеточной мембраны. Под влиянием специфических и неспецифических стимулов активируются **фосфолипаза A₂** или комбинация **фосфолипазы C** и **ДАГ-липазы**, которые отщепляют жирную кислоту из положения C₂ фосфолипидов.

Полиненасыщенная жирная кислота метаболизирует в основном двумя путями: **циклооксигеназным** и **липоксигеназным**, которые в разных клетках выражены в разной степени. Циклооксигеназный путь отвечает за синтез простагландинов и тромбоксанов, липоксигеназный – за синтез лейкотриенов.



Лекарственная регуляция синтеза

Глюкокортикоиды, опосредованно через синтез специфических белков, блокируют синтез эйкозаноидов, вероятно за счет снижения связывания фосфолипидов **фосфолипазой A₂**, что предотвращает высвобождение полиненасыщенной кислоты из фосфолипида.

Нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, индометацин, ибупрофен) необратимо ингибируют **циклооксигеназу** и снижают выработку простагландинов и тромбоксанов.

Внимание исследователей к ω-3 кислотам привлек феномен эскимосов, коренных жителей Гренландии и коренных народов российского Заполярья. На фоне высокого потребления животного белка и жира и очень незначительного количества растительных продуктов у них отмечался ряд положительных особенностей:

- отсутствие заболеваемости атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда, инсультом, гипертонией;
- увеличенное содержание ЛПВП в плазме крови, уменьшение концентрации общего ХС и ЛПНП;
- сниженная агрегация тромбоцитов, невысокая вязкость крови;
- иной жирнокислотный состав мембран клеток по сравнению с европейцами – С20:5 было в 4 раза больше, С22:6 в 16 раз!

Такое состояние назвали **антиатеросклероз**.

ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЫ

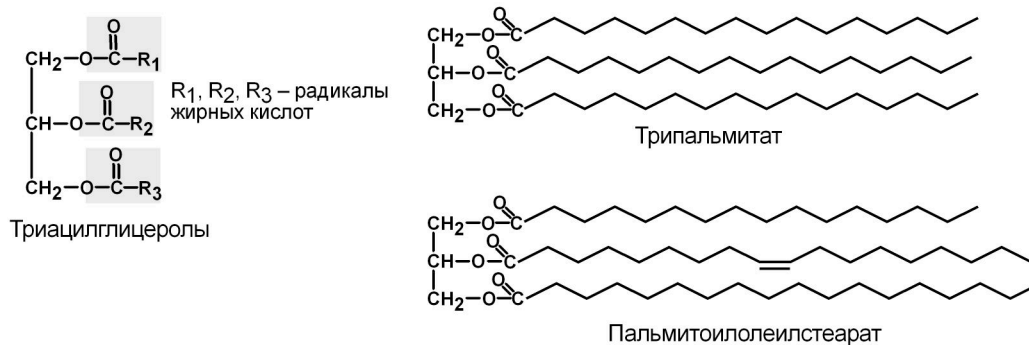
Триацилглицеролы (ТАГ) являются наиболее распространенными липидами в организме человека. В среднем доля их составляет 16-23% от массы тела взрослого.

ФУНКЦИИ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

1. **Резервно-энергетическая** – у среднего человека запасов подкожного жира хватает на поддержание жизнедеятельности в течение 40 дней полного голодания,
2. **Теплосберегающая** – за счет толщины подкожного жира,
3. В составе подкожной и брыжеечной жировой ткани **механическая** защита тела и внутренних органов.

В состав ТАГ входит трехатомный спирт глицерол и три жирные кислоты. Жирные кислоты могут быть насыщенные (пальмитиновая, стеариновая) и моновенасыщенные (пальмитолеиновая, олеиновая).

Триацилглицеролы **плода** и **новорожденных** отличаются большим содержанием насыщенных жирных кислот. Они являются основным источником энергии и тепла для новорожденных, т.к. запасы гликогена у младенцев малы и зачастую имеется "незрелость" ферментативного окисления глюкозы. Недостаточное развитие жировой прослойки повышает требования к уходу за младенцами, особенно за недоношенными. Их необходимо чаще кормить, принимать дополнительные меры против переохлаждения.



Строение триацилглицеролов

По строению можно выделить простые и сложные ТАГ. В простых ТАГ все жирные кислоты одинаковые, например, трипальмитат, тристеарат. В сложных ТАГ жирные кислоты отличаются, например, дипальмитоилстеарат, пальмитоилолеилстеарат.

ПРОГОРКАНИЕ ЖИРОВ

Прогоркание жиров – это бытовое определение широко распространенного в природе явления. Выделяют два типа прогоркания:

- **биологическое** – начинается с бактериального гидролиза ТАГ и накопления свободных жирных кислот. Их дальнейшее ферментативное окисление приводит к накоплению короткоцепочечных жирных кислот, β-кетокислот, альдегидов и кетонов, которые и являются причиной изменения вкуса и запаха жира.
- **химическое** – результат окисления жирных кислот под действием O₂ воздуха или под действием активных форм кислорода с образованием **гидроперекисей**.

В пищевых продуктах гидроперекиси далее распадаются до гидроксикислот, эпокси-дов, кетонов и альдегидов, которые вызывают изменение вкуса и запаха жира.

В клетке окисление клеточных липидов под действием активных форм кислорода (АФК) называется **перекисное окисление липидов** и представляет собой цепную реакцию, в которой образование одного свободного радикала стимулирует образование других свобод-

ных радикалов. В результате из полиеновых жирных кислот (L) образуются их **гидроперекиси** (L-OOH).

В организме перекисному окислению противодействуют антиоксидантные системы, включающие витамины E, A, C, трипептид глутатион и ферменты (каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза).

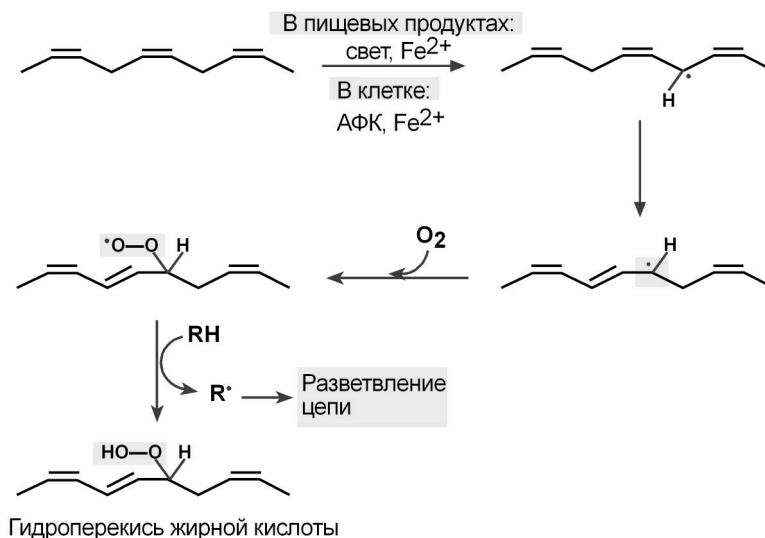


Схема окисления двойных связей полиненасыщенной жирной кислоты в реакции перекисного окисления липидов

ФОСФОЛИПИДЫ

Фосфолипиды представляют собой соединение спирта **глицерола** или **сфингозина** с высшими **жирными кислотами** и **фосфорной кислотой**.

Глицерофосфолипиды

В организме человека наиболее распространены глицерофосфолипиды (ФЛ). В качестве их общего предшественника выступает фосфатидная кислота (**фосфатидат**), промежуточное соединение для синтеза триацилглицеролов (ТАГ) и фосфолипидов.

Жирные кислоты, входящие в состав глицерофосфолипидов, неравноценны. Ко второму атому углерода присоединена, как правило, **полиненасыщенная** жирная кислота. При углероде C_1 находятся любые жирные кислоты, чаще мононенасыщенные.

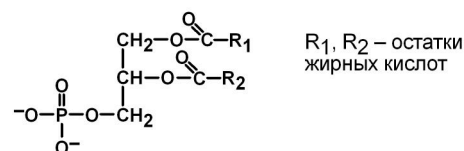
В состав ФЛ входят азотсодержащие соединения **серин**, **этаноламин**, **холин**, циклический шестиатомный спирт **инозитол** (витамин B_8).

Функции

Фосфатидилсерин (ФС), **фосфатидилэтаноламин** (ФЭА, кефалин), **фосфатидилхолин** (ФХ, лецитин) – структурные ФЛ, вместе с холестерином формируют липидный бислой клеточных мембран. От их жирнокислотного состава зависит активность мембранных ферментов, вязкость и проницаемость мембран.

Наиболее широкими функциями обладает **фосфатидилхолин**:

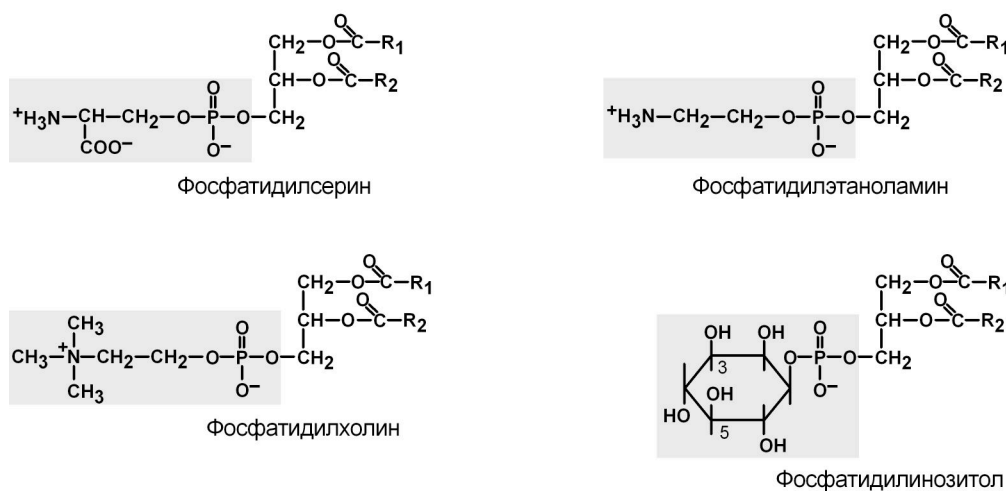
- входит в состав **желчи** и, вместе с желчными кислотами, участвует в эмульгировании пищевых липидов в просвете кишечника,
- присутствуя в желчи, поддерживает находящийся здесь холестерин в **растворенном** состоянии и улучшает выведение его из организма,



Строение фосфатидной кислоты

- обеспечивает формирование внешнего гидрофильного слоя транспортных **липопротеинов** крови,
- **дипальмитоилфосфатидилхолин**, являясь поверхностно-активным веществом, служит основным компонентом **сурфактанта** легочных альвеол.

Недостаток в легких недоношенных младенцев фосфатидилхолина приводит к развитию **синдрома дыхательной недостаточности**.



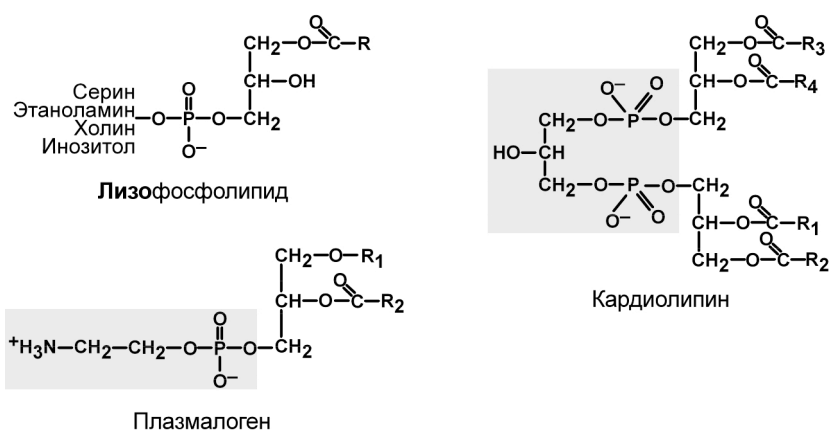
Строение представителей глицерофосфолипидов
(серым цветом выделена полярная часть, R₁ и R₂ – остатки жирных кислот)

Фосфатидилинозитол (ФИ) – играет ведущую роль в фосфолипид-кальциевом механизме передачи гормонального сигнала в клетку.

Лизофосфолипиды – продукт гидролиза фосфолипидов фосфолипазой A₂, образуются катаболизме фосфолипидов или при определенных стимулах, вызывающих в клетке синтез эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов).

Плазмалогены при C₁ содержат высший спирт вместо жирной кислоты. Они участвуют в построении мембран, составляют до 10% фосфолипидов мозга и мышечной ткани.

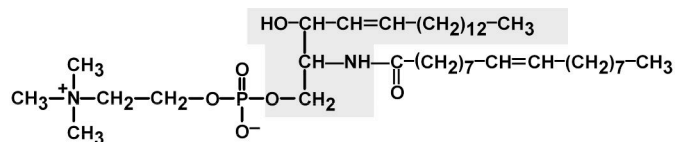
Гораздо более редким является **кардиолипин** – структурный фосфолипид в мембране митохондрий.



Строение менее распространенных фосфолипидов
(серым цветом выделена полярная часть, R, R₁, R₂, R₃, R₄ – остатки жирных кислот)

Сфингофосфолипиды

Основным представителем у человека являются **сфингомиелины** — наибольшее их количество расположено в сером и белом веществе головного и спинного мозга, в оболочке аксонов периферической нервной системы, есть в печени, почках, эритроцитах и других тканях. В качестве жирных кислот выступают насыщенные и мононенасыщенные кислоты.



Строение сфингомиелина, включающего олеиновую кислоту (серым цветом выделен сфингозин)

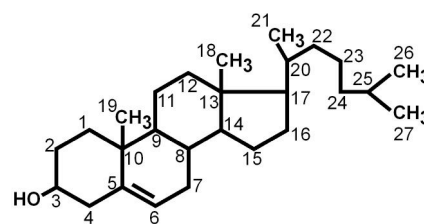
ХОЛЕСТЕРОЛ

Холестерол относится к группе соединений, имеющих в своей основе циклопентанпергидрофенантроновое кольцо, и является ненасыщенным спиртом.

ФУНКЦИИ ХОЛЕСТЕРОЛА

1. **Структурная** — входит в состав мембран, обуславливая их вязкость и жесткость.
2. Переносит полиненасыщенные жирные кислоты между органами и тканями в составе липопротеинов низкой и высокой плотности.
3. Является предшественником желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D.

Примерно 1/4 часть всего холестерина в организме этерифицирована олеиновой кислотой и полиненасыщенными жирными кислотами. В плазме крови соотношение эфиров холестерина к свободному холестеролу составляет 2:1.



Строение холестерина

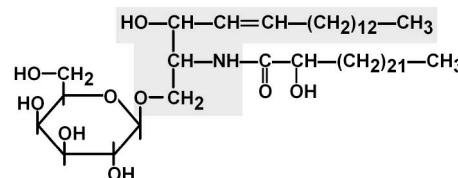
Гликолипиды

Гликолипиды широко представлены в нервной ткани и мозге. Размещаются они на наружной поверхности плазматических мембран, при этом олигосахаридные цепи направлены наружу.

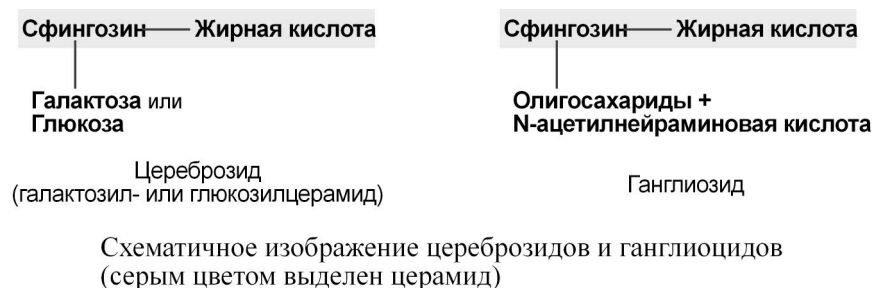
Большую часть гликолипидов составляют гликосфинголипиды, включающие **церамид** (соединение аминокспирта сфингозина с длинноцепочечной жирной кислотой) и один или несколько **остатков сахаров**.

В нервной ткани главным **цереброзидом** является **галактозилцерамид**. Для других тканей более характерны **глюкозилцерамиды**.

Еще одна группа гликолипидов, широко представленных в мозге — **ганглиозиды**. Они образуются из глюкозилцерамида и дополнительно содержат одну или несколько молекул **сиаловой кислоты**, моносахаров и их производных (сульфосахаров и аminosахаров).



Строение галактозилцерамида, включающего цереброновую кислоту (серым цветом выделен сфингозин)



Если моносахариды несут на себе сульфогруппу, то такие гликолипиды называют **сульфолипидами**.

ВНЕШНИЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

Потребность в липидах взрослого организма составляет 80-100 г в сутки, из них растительных (жидких) жиров должно быть не менее 30%.

С пищей в основном поступают триацилглицеролы, фосфолипиды и эфиры ХС. Переваривание липидов осложняется тем, что их молекулы полностью или частично гидрофобны. Для преодоления этой помехи используется процесс эмульгирования, когда **гидрофобные молекулы** (ТАГ, эфиры ХС) или **гидрофобные части** молекул (жирные кислоты в составе ФЛ, циклическая структура ХС) погружаются внутрь мицеллы, а гидрофильные остаются на поверхности, обращенной к водной фазе.

Условно внешний обмен липидов можно подразделить на следующие этапы:

1. **Эмульгирование** жиров пищи – необходимо для того, чтобы ферменты ЖКТ смогли начать работу.
2. **Гидролиз** триацилглицеролов, фосфолипидов и эфиров ХС под влиянием ферментов ЖКТ.
3. Образование **мицелл** из продуктов переваривания (жирных кислот, МАГ, холестерина).
4. **Всасывание** образованных мицелл в эпителий кишечника. Однако короткие жирные кислоты (до 10 атомов углерода) всасываются вне мицелл сразу в воротную вену. Этот процесс важен для грудных детей, т.к. молоко содержит в основном коротко- и среднецепочечные жирные кислоты.
5. **Ресинтез** триацилглицеролов, фосфолипидов и эфиров ХС в энтероцитах.

После ресинтеза липидов в кишечнике они собираются в транспортные формы – **хиломикроны** (основные) и ЛПВП (малое количество) – и разносятся по организму.

Ротовая полость

У взрослых в ротовой полости переваривание липидов не идет, хотя длительное пережевывание пищи способствует частичному эмульгированию жиров.

Желудок

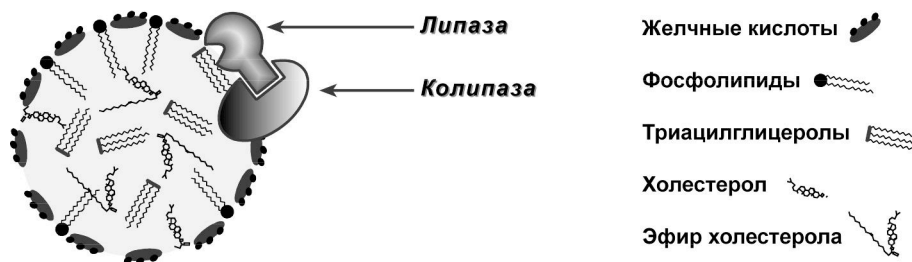
Собственная **липаза** желудка у **взрослого** не играет существенной роли в переваривании липидов из-за ее небольшого количества и того, что ее оптимум рН 4,5-5,5. Также влияет отсутствие эмульгированных жиров в обычной пище (кроме молока).

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.

КИШЕЧНИК

Под влиянием перистальтики ЖКТ и составных компонентов **желчи** (желчные кислоты, фосфатидилхолин) пищевой жир **эмульгируется**. Образующиеся позднее 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.

Переваривание ТАГ в кишечнике осуществляется под воздействием **панкреатической липазы** с оптимумом pH 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.



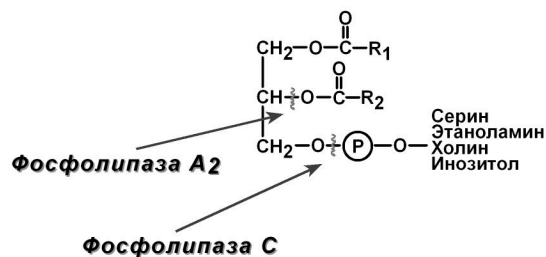
Строение жировой эмульсии и роль колипазы в действии панкреатической липазы

Колипаза, в свою очередь, активируется трипсином и затем образует с липазой комплекс в соотношении 1:1. Примерно 3/4 ТАГ после гидролиза остаются в форме 2-МАГ и только 1/4 часть ТАГ гидролизруется полностью. 2-МАГ всасываются или превращаются **моноглицерол-изомеразой** в 1-МАГ. Последний гидролизует до глицерола и жирной кислоты. Свободный глицерол всасывается напрямую в кровь.

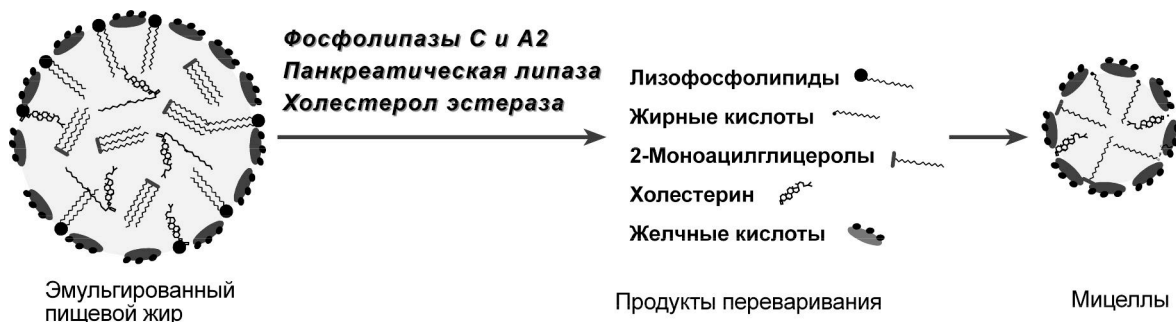
В панкреатическом соке также имеется активируемая трипсином **фосфолипаза A₂**, обнаружена активность **фосфолипазы C** и **лизофосфолипазы**. В кишечном соке имеется активность **фосфолипазы A₂** и C.

Имеются также данные о наличии в **других** клетках организма фосфолипаз A₁ и D.

Гидролиз эфиров ХС осуществляет **холестерол-эстераза** панкреатического сока.



Точки действия фосфолипаз C и A₂



Схематичное изображение переваривания липидов

В результате воздействия на эмульгированные жиры ферментов панкреатического и кишечного соков образуются **лизофосфолипиды**, **2-моноацилглицеролы**, **жирные кисло-**

ты и свободный холестерол, формирующие при участии желчных кислот структуры мицеллярного типа (размер около 5 нм). Полученные мицеллы достигают эпителия кишечника и их составляющие диффундируют в клетки и попадают сразу в гладкую эндоплазматическую сеть. Желчные кислоты почти не всасываются и остаются в просвете кишечника.

СВОЙСТВА, СОСТАВ И ФУНКЦИИ ЖЕЛЧИ

Свойства и состав

Желчь представляет собой сложную жидкость. В печеночной желчи доля сухого остатка около 3%, воды – 97%, величина pH 7,3-8,2. Пузырная желчь из-за реабсорбции воды концентрируется, и доля воды уже составляет только 80-85%, pH более кислая, около 6,7.

В сухом остатке обнаруживается две группы веществ:

- попавшие сюда путем фильтрации из крови натрий, калий, бикарбонат-ионы, креатинин, **холестерол**, **фосфатидилхолин**,
- активно секретируемые гепатоцитами **билирубин** и **желчные кислоты**.

В норме между основными компонентами желчи выдерживается соотношение **желчные кислоты : ФХ : ХС** равное **65:12:5**.

В сутки образуется около 10 мл желчи на кг массы тела, таким образом, у взрослого человека это составляет 500-700 мл. Желчеобразование идет непрерывно, хотя интенсивность на протяжении суток резко колеблется.

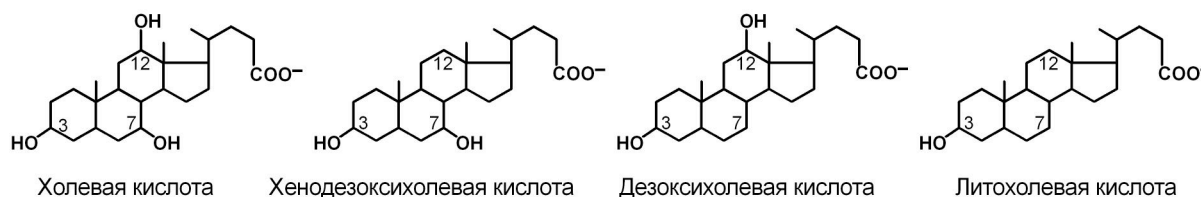
Роль желчи

- Вместе с панкреатическим соком **нейтрализация** кислого химуса, поступающего из желудка. При этом карбонаты взаимодействуют с HCl, выделяется углекислый газ и происходит разрыхление химуса, что облегчает переваривание.
- Усиление перистальтики кишечника.
- Обеспечивает переваривание жиров:
 - эмульгирование** для последующего воздействия липазой, необходима комбинация [желчные кислоты+жирные кислоты+МАГ],
 - уменьшает **поверхностное натяжение**, что препятствует сливанию капель жира,
 - образование **мицелл**, способных всасываться.
- Благодаря п.п.1 и 2 обеспечивает всасывание жирорастворимых **витаминов**.
- Экскреция** избытка ХС, желчных пигментов, креатинина, металлов Zn, Cu, Hg, лекарств. Для ХС желчь – единственный путь выведения, с ней может выводиться 1-2 г/сут.

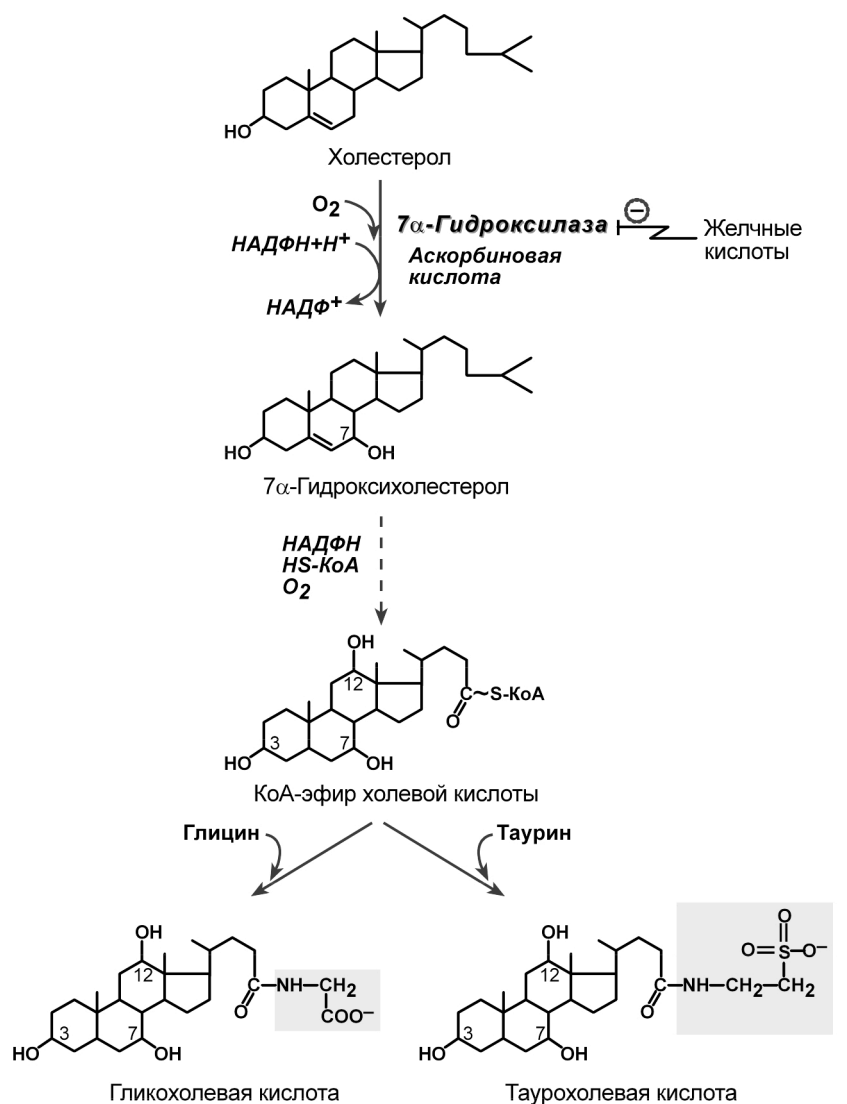
Образование желчных кислот

Синтез желчных кислот включает 17 реакций и идет в эндоплазматическом ретикулуле при участии цитохрома P₄₅₀, кислорода, НАДФН и аскорбиновой кислоты. Большая доля холестерина (75%), синтезируемого в печени, используется в синтезе желчных кислот.

В печени синтезируются **первичные** желчные кислоты – **холевая** (гидроксилирована по C₃, C₇, C₁₂) и **хенодезоксихолевая** (гидроксилирована по C₃, C₇), затем они образуют **парные** желчные кислоты – конъюгаты с **глицином** (гликопроизводные) и с **таурином** (тауропроизводные), в соотношении 3:1 соответственно.



Строение основных желчных кислот

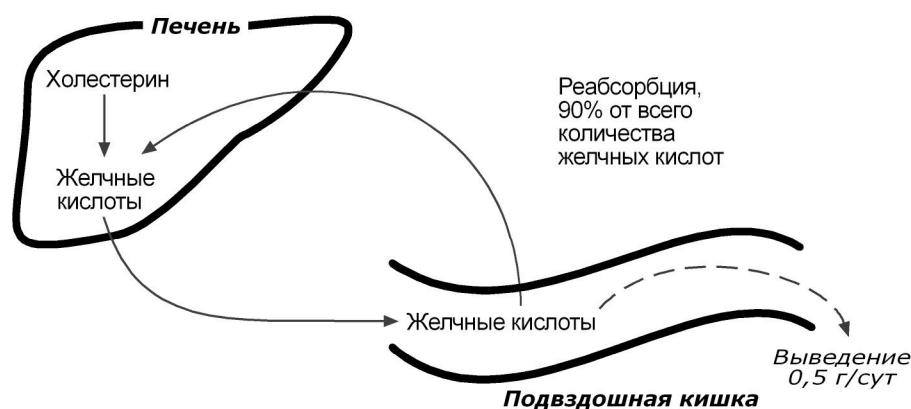


Реакции синтеза парных желчных кислот на примере холевой кислоты

В дистальных отделах кишечника под действием микрофлоры эти желчные кислоты теряют ОН-группу при С₇ и превращаются во **вторичные** желчные кислоты – **дезоксихолевую** (гидроксилирована по С₃ и С₁₂) и **литохолевую** (гидроксилирована только по С₃).

Кишечно-печеночная циркуляция

Кишечно-печеночная циркуляция – это непрерывная **секреция** желчных кислот из печени в просвет кишечника и **реабсорбция** их большей части в подвздошной кишке, что сберегает ресурсы холестерина. В сутки происходит 6-10 таких циклов. Таким образом, небольшое количество желчных кислот (всего 3-5 г) обеспечивает переваривание липидов, поступающих в течение суток. Потери в размере около 0,5 г/сут соответствуют суточному синтезу холестерина *de novo*.

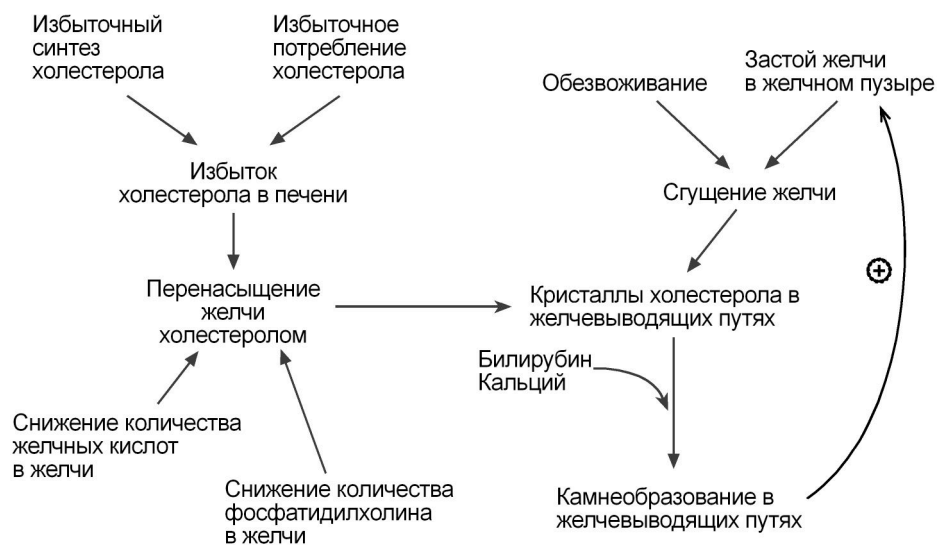


Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот

Нарушение желчеобразования

Нарушение желчеобразования чаще всего связано с хроническим избытком ХС в организме вообще и в желчи в частности, так как желчь является единственным способом его выведения.

Избыток ХС в печени возникает при увеличении количества материала для его синтеза (ацетил-SКоА) и снижении активности **7 α -гидроксилазы** (гиповитаминозы С и В₃).



Причины камнеобразования в желчных путях

Избыток ХС в желчи может быть **абсолютным** – в результате избыточного синтеза ХС и/или его потребления с пищей, или **относительным**. Так как соотношение желчных кислот, фосфолипидов и холестерина должно составлять 65:12:5, то относительный избыток возникает при недостаточном синтезе **желчных кислот** (гиповитаминозы С, В₃, В₅) и/или **фосфатидилхолина** (недостаток полиненасыщенных жирных кислот, витаминов В₆, В₉, В₁₂). В результате нарушения соотношения образуется желчь, из которой холестерол, как плохо растворимое соединение, кристаллизуется. Далее к кристаллам присоединяются ионы кальция и билирубин, что сопровождается образованием **желчных камней**.

Застой в желчном пузыре, возникающий при неправильном питании, приводит к сгущению желчи из-за реабсорбции воды. Недостаток потребления воды или длительный прием мочегонных средств (лекарства, кофеин-содержащие продукты, этанол) также усугубляет эту проблему.

Лечение

1. **Урсосан** (включает урсодезоксихолевую кислоту) вызывает снижение осаждения ХС и растворение ХС камней. По данным авторов, камни размером с горошину без билирубиновых наслоений при соблюдении диеты растворяются в течение полугода.

2. Ингибирование ключевого фермента синтеза холестерина гидрокси-метилглутарил-SКоА-редуктазы при помощи **ловастатина** снижает в 2 раза синтез ХС (но, соответственно, и желчных кислот).

3. Предотвращение всасывания холестерина в желудочно-кишечном тракте за счет его адсорбции при помощи **холестираминовых смол** (Questran).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ

У младенцев клетками слизистой корня языка и глотки (железы Эбнера) при сосании секретируется **лингвальная липаза**, продолжающая свое действие и в желудке.

У грудных младенцев и детей младшего возраста **липаза желудка** более активна, чем у взрослых, так как кислотность в желудке детей около 5,0. Помогает и то, что жиры молока эмульгированы. Жиры у младенцев дополнительно перевариваются за счет липазы, содержащейся в **женском молоке**, в коровьем молоке липаза отсутствует. Благодаря таким преимуществам у детей грудного возраста в желудке происходит 25-50% всего липолиза.

В двенадцатиперстной кишке гидролиз жира дополнительно осуществляется **панкреатической липазой**. До 7 лет активность панкреатической липазы невысока, ее активность достигает максимума к 8-9 годам. Но, тем не менее, это **не мешает** уже в первые месяцы жизни ребенка достигать почти 100% гидролиза жира и 95% всасывания.

В грудном возрасте содержание **желчных кислот** в желчи увеличивается примерно в три раза, позднее этот процесс замедляется.

НАРУШЕНИЕ ПЕРЕВАРИВАНИЯ ЛИПИДОВ

При снижении переваривания и всасывания липидов содержание жира в кале резко увеличивается – развивается **стеаторея**.

Причинами таких нарушений являются:

1. **Снижение желчеобразования** в результате недостаточного синтеза желчных кислот и фосфолипидов при болезнях печени, гиповитаминозах.
2. **Снижение желчевыделения** (обтурационная желтуха, билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь). У детей часто причиной может быть перегиб желчного пузыря, который сохраняется и во взрослом состоянии.
3. **Снижение переваривания** при недостатке панкреатической липазы, который возникает при заболеваниях поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, острый некроз, склероз). Может возникать относительная недостаточность фермента при сниженном выделении желчи.
4. **Избыток** в пище катионов **кальция** и **магния**, которые связывают жирные кислоты, переводят их в нерастворимое состояние и препятствуют их всасыванию. Эти ионы также связывают желчные кислоты, нарушая их работу.
5. **Снижение всасывания** при повреждении стенки кишечника токсинами, антибиотиками (неомицин, хлортетрациклин).
6. **Недостаточность синтеза** пищеварительных ферментов и ферментов ресинтеза липидов в энтероцитах при белковой и витаминной недостаточности.

ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ

Происходит в верхнем отделе тонкого кишечника в начальные 100 см. В норме всасывается 98% пищевых липидов.

1. **Короткие жирные кислоты** (не более 10 атомов углерода) всасываются и переходят в кровь без каких-либо особенных механизмов. Глицерол тоже всасывается напрямую.

2. **Другие продукты** переваривания (жирные кислоты, холестерол, моноацилглицеролы) образуют с желчными кислотами **мицеллы** с гидрофильной поверхностью и гидрофобным ядром. Размеры мицелл в 100 раз меньше самых мелких эмульгированных жировых капелек. Через водную фазу мицеллы мигрируют к щеточной каемке слизистой оболочки.

На поверхности плазматической мембраны энтероцитов мицеллы распадаются, и липидные компоненты диффундируют внутрь клетки, после чего переносятся в эндоплазматический ретикулум. Желчные кислоты частично также могут попадать в клетки и далее в кровь воротной вены, однако **большая** их часть остается в химусе и достигает подвздошной кишки, где всасывается при помощи активного транспорта.

РЕСИНТЕЗ ЛИПИДОВ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА

Ресинтез липидов – это синтез липидов в стенке кишечника из поступающих сюда экзогенных жиров, иногда могут использоваться и эндогенные жирные кислоты. Основная задача этого процесса – связать поступившие с пищей средне- и длинноцепочечные жирные кислоты с глицеролом или холестеролом. Это позволит их переносить по крови в ткани.

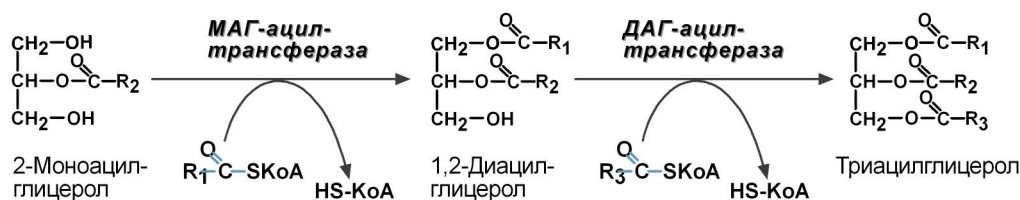
Поступившая в энтероцит (как и в любую другую клетку) жирная кислота обязательно **активируется** через присоединение коэнзима А.



Ресинтез триацилглицеролов

Образовавшийся ацил-SKoA участвует в реакциях ресинтеза триацилглицеролов по двум независимым путям.

Первый путь, **основной – 2-моноацилглицеридный** – происходит при участии экзогенных 2-МАГ и ЖК в **гладком эндоплазматическом ретикулуме** энтероцитов: мультиферментный комплекс триацилглицерол-синтазы формирует ТАГ.

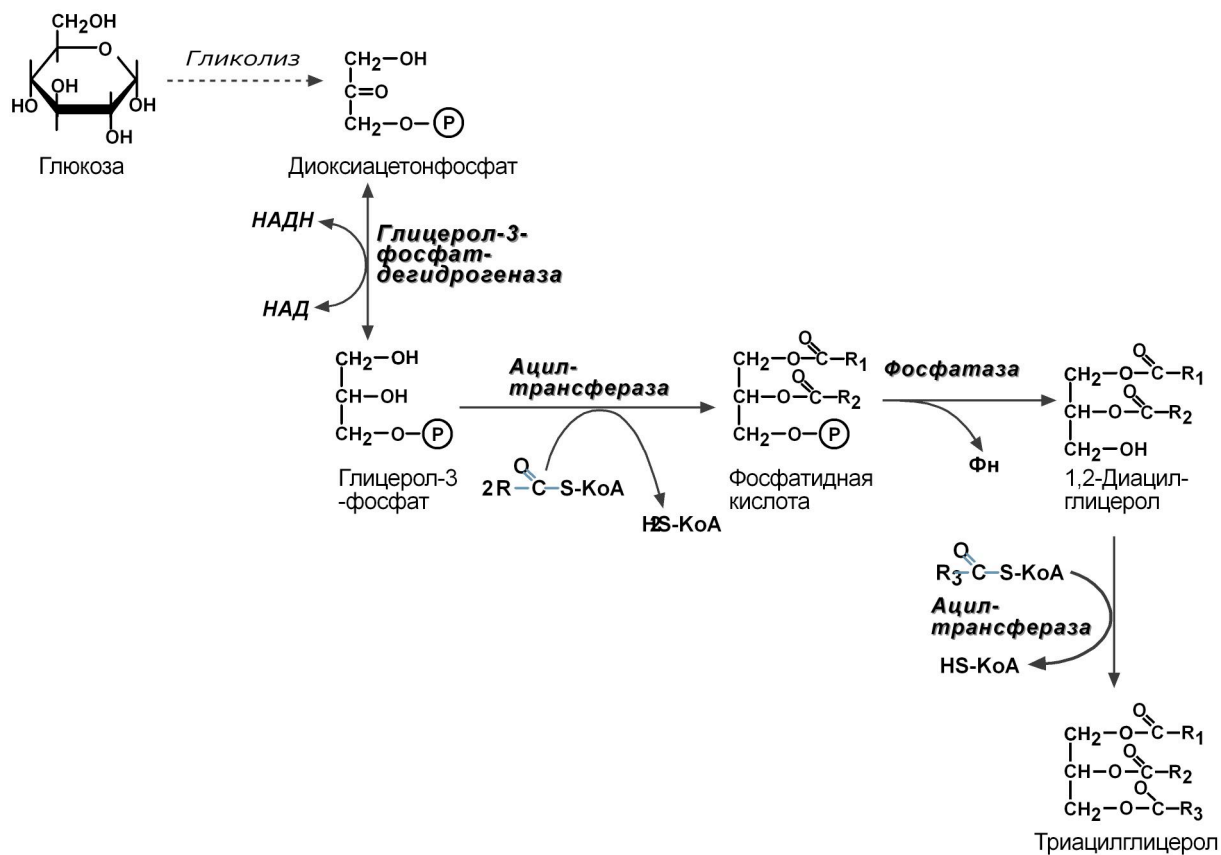


Моноацилглицеридный путь ресинтеза ТАГ

Также существует второй, **глицеролфосфатный** путь, т.к. 1/4 часть ТАГ в кишечнике полностью гидролизруется и возникает относительный избыток жирных кислот, для которых не хватает глицерола. Источником глицерол-3-фосфата служит **окисление глюкозы**, так как пищевой глицерол быстро покидает энтероциты и уходит в кровь. Здесь можно выделить следующие реакции:

1. Образование глицерол-3-фосфата из глюкозы.

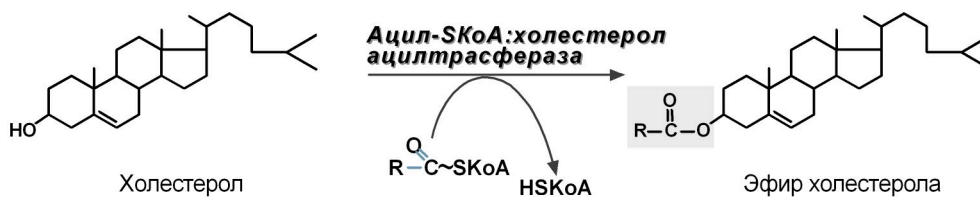
2. Превращение глицерол-3-фосфата в фосфатидную кислоту.
3. Превращение фосфатидной кислоты в ДАГ.
4. Синтез ТАГ.



Глицеролфосфатный путь синтеза ТАГ

Ресинтез эфиров холестерина

Холестерол этерифицируется с использованием ацил-SKoA и фермента **ацил-КоА:холестерол-ацилтрансферазы (АХАТ)**. Реэтерификация холестерина напрямую влияет на его всасывание в кровь. В настоящее время ищутся возможности подавления этой реакции для снижения концентрации ХС в крови.



Синтез эфиров холестерина

Ресинтез фосфолипидов

Фосфолипиды ресинтезируются двумя путями – с использованием 1,2-ДАГ для синтеза фосфатидилхолина или фосфатидилэтаноламина, либо через фосфатидную кислоту при синтезе фосфатидилинозитола (см "Биосинтез фосфолипидов").

ФОРМЫ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ В КРОВИ

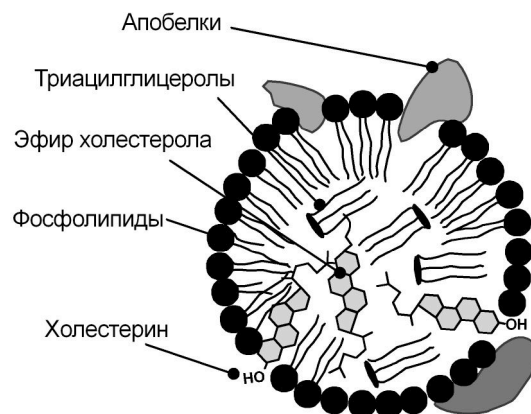
Липиды транспортируются в водной фазе крови в составе особых частиц – **липопротеинов**. Поверхность частиц гидрофильна и сформирована белками, фосфолипидами и свободным холестерином. Триацилглицеролы и эфиры холестерина составляют гидрофобное ядро.

Белки в липопротеинах обычно называются **апобелками**, выделяют несколько их типов – А, В, С, D, Е. В каждом классе липопротеинов находятся соответствующие ему апобелки, выполняющие **структурную, ферментативную и кофакторную** функции.

Липопротеины различаются по соотношению триацилглицеролов, холестерина и его эфиров, фосфолипидов и как сложные белки состоят из четырех классов.

- хиломикроны (ХМ),
- **липопротеины очень низкой плотности** (ЛПОНП, пре-β-липопротеины, пре-β-ЛП),
- **липопротеины низкой плотности** (ЛПНП, β-липопротеины, β-ЛП),
- **липопротеины высокой плотности** (ЛПВП, алипопротеины, αЛП).

Хиломикроны и ЛПОНП ответственны, в первую очередь, за транспорт жирных кислот в составе ТАГ. Липопротеины высокой и низкой плотности – за транспорт холестерина и жирных кислот в составе эфиров ХС.



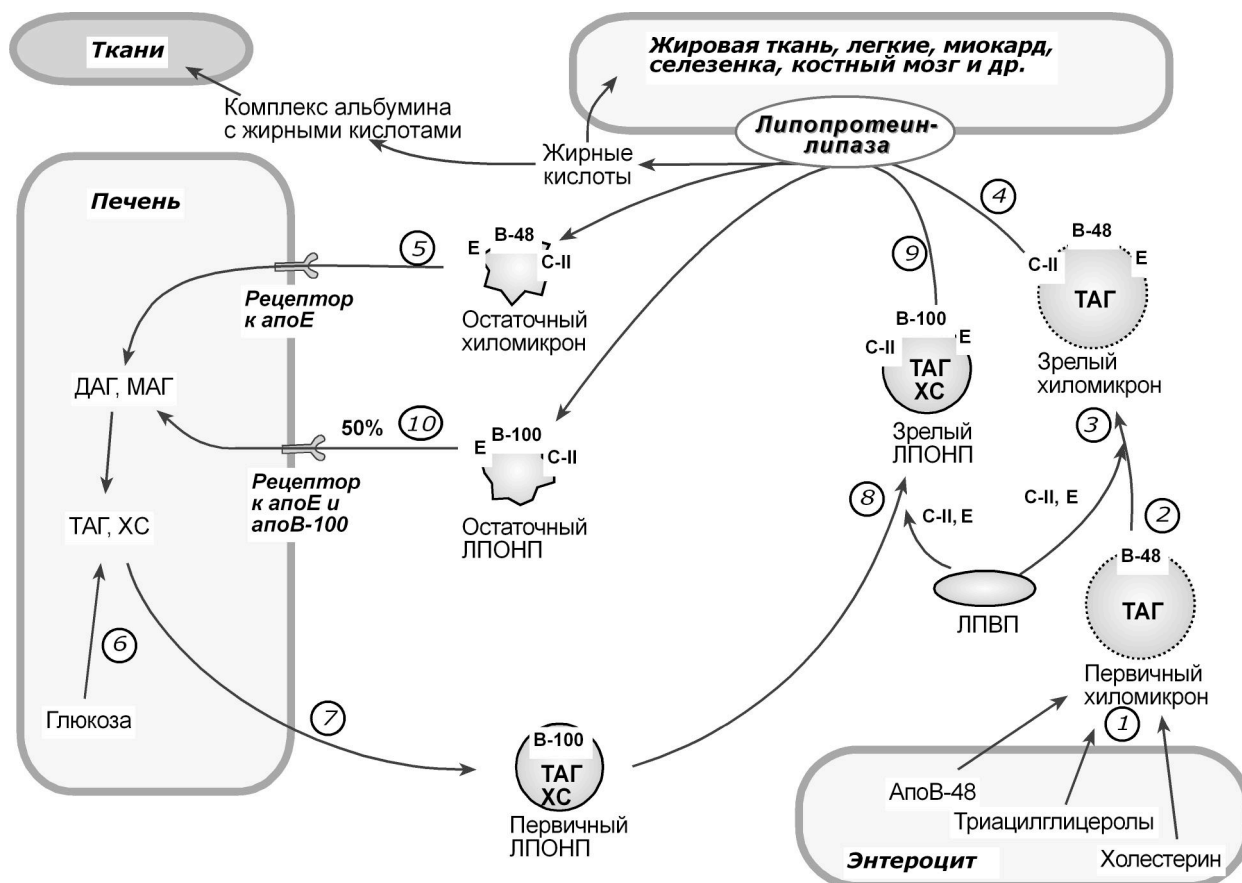
Строение любых липопротеинов

ТРАНСПОРТ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

Транспорт ТАГ **от кишечника к тканям** (экзогенные ТАГ) осуществляется в виде хиломикронов, **от печени к тканям** (эндогенные ТАГ) – в виде липопротеинов очень низкой плотности.

В транспорте ТАГ к тканям в целом можно выделить последовательность следующих событий:

1. Образование незрелых первичных ХМ в **кишечнике**.
2. Движение первичных ХМ через лимфатические протоки в **кровь**.
3. **Созревание ХМ** в плазме крови – получение белков апоС-II и апоЕ от ЛПВП.
4. Взаимодействие с **липопротеинлипазой** эндотелия капилляров и потеря большей части ТАГ. Образование **остаточных** ХМ.
5. Переход остаточных ХМ в **гепатоциты** и полный распад их структуры.
6. Синтез ТАГ в печени из пищевой **глюкозы** и использование ТАГ, пришедших в составе остаточных ХМ.
7. Образование первичных ЛПОНП в **печени**.
8. **Созревание** ЛПОНП в плазме крови – получение белков апоС-II и апоЕ от ЛПВП.
9. Взаимодействие с **липопротеинлипазой** эндотелия капилляров и потеря большей части ТАГ. Образование **остаточных** ЛПОНП (по-другому липопротеины промежуточной плотности, ЛППП).
10. Остаточные ЛПОНП переходят в **гепатоциты** и полностью распадаются, либо остаются в плазме крови. После воздействия на них печеночной ТАГ-липазы в синусоидах печени ЛПОНП превращаются в **ЛПНП**.



Транспорт экзогенных и эндогенных триацилглицеролов

ХАРАКТЕРИСТИКА ХИЛОМИКРОНОВ

Общая характеристика

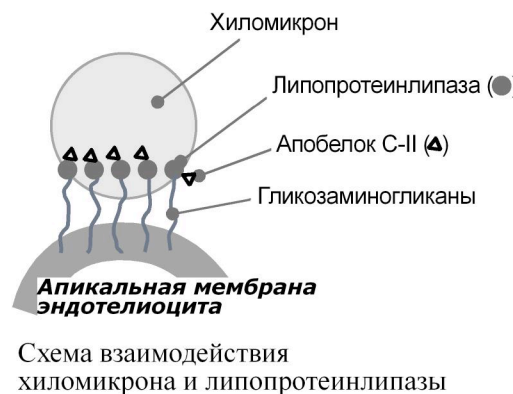
1. Формируются в **кишечнике** из ресинтезированных жиров.
2. В их составе преобладают ТАГ (до 90%), мало белка, фосфолипидов и холестерина.
3. Основным апобелком является **apoB-48**, это структурный липопротеин. В плазме крови ХМ получают от ЛПВП белки **apoC-II** и **apoE**.
4. В норме натощак не обнаруживаются, в крови появляются после приема пищи, поступая из лимфы через грудной лимфатический проток, и исчезают через 10-12 часов.
5. Не атерогенны.

Функция

Транспорт экзогенных ТАГ из кишечника в ткани, запасающие или использующие жиры, в основном, в жировую ткань, миокард, скелетные мышцы, лактирующую молочную железу, в меньшей степени в костный мозг, легкие, почки, селезенку. На эндотелии капилляров этих тканей имеется фермент липопротеинлипаза.

Метаболизм

1. После ресинтеза жиров в эпителиоцитах кишечника формируются **первичные** хиломикроны, имеющие только апоВ-48.
2. Из-за большого размера они не проникают напрямую в кровеносное русло и эвакуируются через лимфатическую систему, попадая в кровь через грудной лимфатический проток.
3. В крови хиломикроны взаимодействуют с ЛПВП и приобретают от них апоС-II и апоЕ, образуя **зрелые** формы. Белок **апоС-II** является кофактором фермента липопротеинлипазы, **белок апоЕ** необходим для удаления из крови остаточных хиломикронов в печень.
4. На эндотелии капилляров вышеперечисленных тканей находится фермент **липопротеинлипаза (ЛПЛ)**. Количество фермента в жировой ткани увеличивается при действии **инсулина**.
5. После взаимодействия хиломикрона с ферментом триацилглицеролы, находящиеся в составе хиломикронов, гидролизуются с образованием **свободных жирных кислот** и моноацилглицеролов. Жирные кислоты перемещаются в клетки органа, либо остаются в плазме крови и в комплексе с альбумином разносятся с кровью в другие ткани. Липопротеинлипаза способна расщепить до 90% всех ТАГ, находящихся в хиломикроне или ЛПОНП.
6. После окончания работы ЛПЛ **остаточные** хиломикроны попадают в гепатоциты посредством **апоЕ**-рецепторного эндоцитоза и разрушаются.



ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Общая характеристика

1. Синтезируются в **печени** из эндогенных и экзогенных липидов,
2. В их составе преобладают ТАГ, около 40% от массы составляют белки, фосфолипиды и холестерол,
3. Основным белком является **апоВ-100**, выполняющий структурную функцию,
4. В норме концентрация 1,3-2,0 г/л,
5. Слабо атерогенны.

Функция

Транспорт эндогенных и экзогенных ТАГ от печени в ткани, запасаящие и использующие жиры.

Метаболизм

1. **Первичные** ЛПОНП образуются в печени из **пищевых** жиров, достигающих гепатоцитов с остаточными хиломикронами, и **новосинтезированных** из глюкозы жиров, содержат только апоВ-100;
2. В крови первичные ЛПОНП взаимодействуют с ЛПВП и приобретают от них апоС-II и апоЕ, образуя **зрелые** формы.
3. Аналогично хиломикронам, на эндотелии капилляров ряда тканей **зрелые** ЛПОНП подвергаются воздействию липопротеинлипазы с образованием свободных жирных кислот. Жирные кислоты перемещаются в клетки органа, либо остаются в плазме крови и в комплексе с альбумином разносятся с кровью в другие ткани.
4. **Остаточные** ЛПОНП (также называемые липопротеины промежуточной плотности, ЛППП)

- либо попадают в гепатоциты посредством **эндоцитоза**, связанного с рецепторами к **apoE** и **apoB-100**-белкам,
- либо после воздействия на них **липазы** печени (только в **синусоидах** печени) превращаются в следующий класс липопротеинов – липопротеины низкой плотности (ЛПНП).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

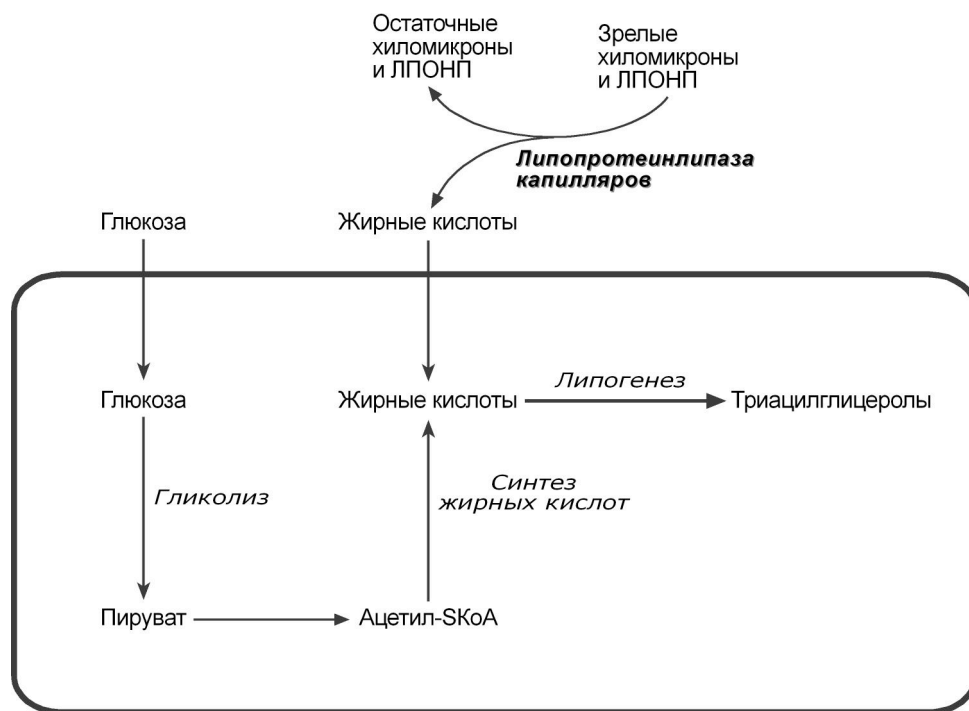
Источники и судьба жирных кислот

Жирные кислоты входят в состав большей части липидов. Поэтому вопросы метаболизма липидов – это часто вопросы обмена жирных кислот, их источники и пути дальнейших превращений.

Судьба жирной кислоты зависит от ее строения (насыщенная ЖК или полиненасыщенная ЖК) и от внутриклеточных условий (наличие или отсутствие энергии в клетке, гормональные влияния).

Абсорбтивный период

В течение нескольких часов после приема пищи насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты (НЖК) поступают от кишечника в определенные ткани из хиломикронов.



Источники и превращение жирной кислоты в абсорбтивный период (на примере адипоцита)

Параллельно в этот период времени в **печени** жирные кислоты способны синтезироваться из избытка **экзогенной** глюкозы и полученные **эндогенные** жирные кислоты этерифицируются с глицеролом в реакциях **липогенеза** с образованием ТАГ. Далее они транспортируются из печени в ткани, имеющие липопротеинлипазу, в составе **ЛПОНП**.

В клетках **жировой ткани** после приема пищи насыщенная жирная кислота либо синтезируется из глюкозы, либо поступает из хиломикронов и ЛПОНП. Далее она направляется в **липогенез** и запасается в составе ТАГ.

Если **липопротеинлипазы нет** в ткани, то жирная кислота доставляется сюда в комплексе с альбумином. Этот комплекс образуется после работы липопротеинлипазы в других тканях.

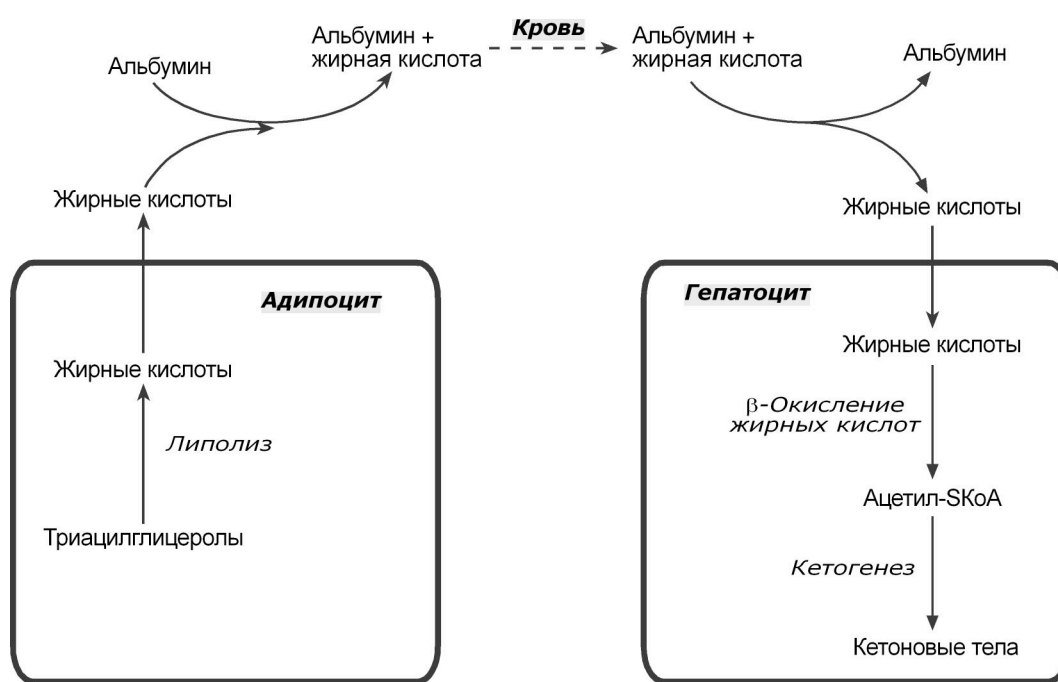
Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обычно поступают в клетки в виде эфиров холестерина и в составе фосфолипидов ЛПВП и ЛПНП. Эти кислоты необходимы для синтеза **эйкозаноидов** в некоторых видах клеток, либо они участвуют в синтезе фосфолипидов для мембран клетки.

Голодание и мышечная работа

При голодании хиломикроны и ЛПОНП в крови отсутствуют. Так как данному состоянию обычно сопутствует гипогликемия, то для ее компенсации из поджелудочной железы секретируется глюкагон. Под влиянием глюкагона и других гормонов в жировых депо активируется расщепление ТАГ до жирных кислот и глицерола (**липолиз**). Транспорт жирных кислот, вышедших в кровь, осуществляется **альбумином**.

В состоянии **покоя**, когда процессы пищеварения уже закончились, при длительном голодании (более 20 часов) и при **физической нагрузке** в большинстве клеток, кроме нейронов и эритроцитов, жирные кислоты используются для образования энергии в процессах **β -окисления** и **ЦТК** (50% и более всей энергии клетки).

В печени при **длительном голодании** жирная кислота направляется в **кетогенез** на синтез кетоновых тел.



Источники и превращение жирной кислоты в период голодания (на примере гепатоцита и адипоцита)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

Распад ТАГ (**липолиз**, мобилизация жира) идет в жировых клетках постоянно и обычно существует равновесие между синтезом и распадом ТАГ. В **состоянии покоя** печень, сердце, скелетные мышцы и другие ткани (кроме эритроцитов и нейроцитов) более 50% энергии получают из окисления жирных кислот, поступающих из жировой ткани благодаря фоновому липолизу.

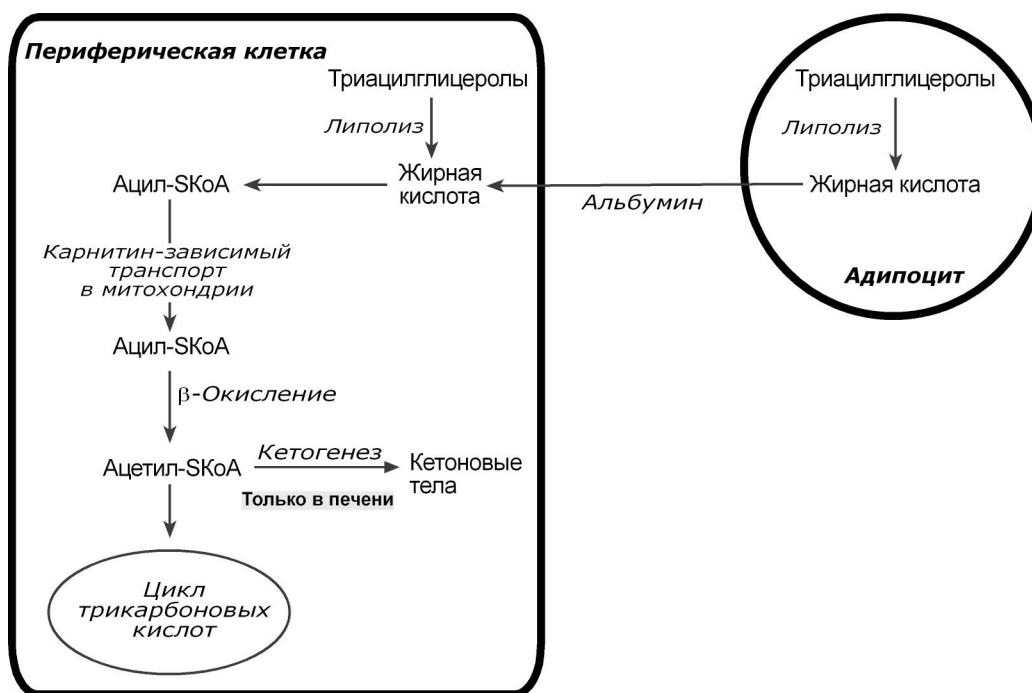
Мобилизация жира **активируется**

- при нормальных физиологических стрессовых ситуациях – эмоциональный стресс, мышечная работа, голодание,
- при патологических состояниях – сахарный диабет I типа, другие гормональные заболевания: гиперкортицизм, гипертиреоз.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОБИЛИЗАЦИИ ЖИРОВ

В целом мобилизацию жира можно представить как последовательность следующих событий:

1. Липолиз – гормонзависимый распад ТАГ в жировой ткани (см ниже) или резервных ТАГ в самой клетке.
2. Транспорт жирных кислот из жировой ткани по крови в комплексе с альбумином.
3. Проникновение жирной кислоты в цитозоль клетки-мишени.
4. Активация жирной кислоты через присоединение HS-KoA.
5. Карнитин-зависимое перемещение жирной кислоты в митохондрию.
6. Окисление жирной кислоты с образованием ацетильных групп (ацетил-SKoA).
7. Сгорание ацетил-SKoA в цикле лимонной кислоты или синтез (только в печени) кетонových тел.



Общая схема мобилизации жиров и использования жирных кислот

ГОРМОНЗАВИСИМАЯ АКТИВАЦИЯ ТАГ-ЛИПАЗЫ

Гормонзависимая активация ТАГ-липазы адипоцитов **адреналином** и **глюкагоном** происходит при **напряжении** организма (голодание, длительная мышечная работа, охлаждение). В первую очередь активность ТАГ-липазы зависит от соотношения **инсулин/глюкагон**.

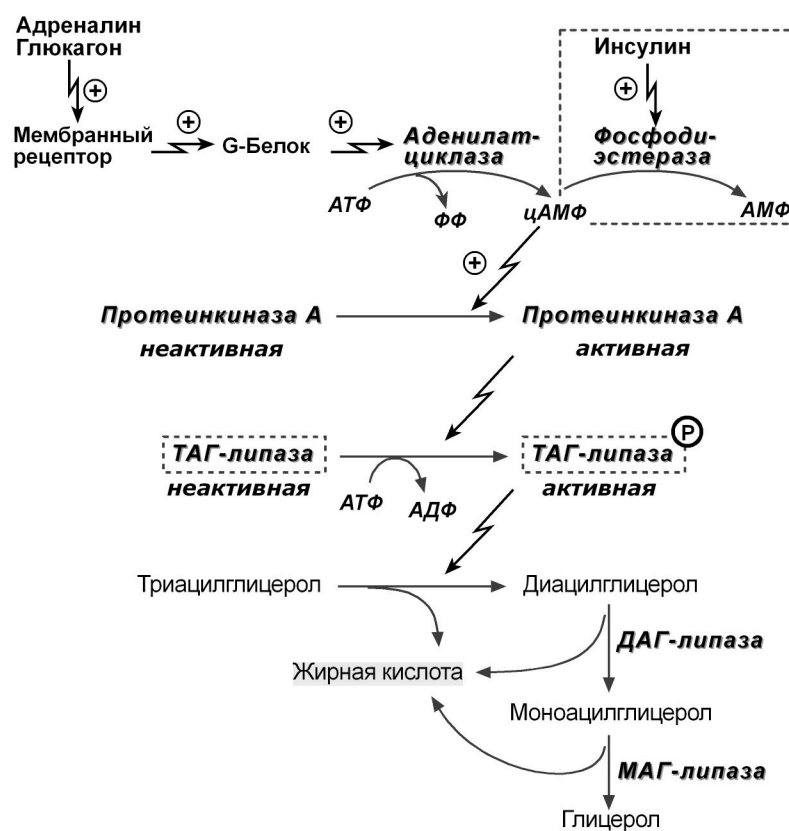
В целом последовательность событий **липолиза** выглядит следующим образом:

1. Молекула **гормона** (адреналин, глюкагон, АКТГ, СТГ) взаимодействует со своим **рецептором**.
2. Активный гормон-рецепторный комплекс воздействует на мембранный **G-белок**.
3. G-белок активирует фермент **аденилатциклазу**.

4. Аденилатциклаза превращает АТФ в циклический АМФ (**цАМФ**) – вторичный посредник (мессенджер).
5. цАМФ аллостерически активирует фермент **протеинкиназу А**.
6. Протеинкиназа А фосфорилирует **ТАГ-липазу** и активирует ее.
7. ТАГ-липаза отщепляет от триацилглицеролов жирную кислоту в 1 или 3 положениях с образованием ДАГ. Кроме ТАГ-липазы, в адипоцитах имеются еще ДАГ-липаза и МАГ-липаза, активность которых высока и постоянна, однако в покое она не проявляется из-за отсутствия субстрата. Как только в клетке появляются ДАГ, начинает работать постоянно активная ДАГ-липаза, продукт ее реакции МАГ является субстратом для МАГ-липазы.

Кроме гормонов, влияющих на активность аденилатциклазы через G-белки, существуют иные механизмы регуляции. Например, **соматотропный** гормон увеличивает количество аденилатциклазы, **глюкокортикоиды** способствуют синтезу ТАГ-липазы.

Инсулин препятствует влиянию остальных гормонов на липолиз, т.к. он активирует фермент **фосфодиэстеразу**, которая гидролизует цАМФ и, следовательно, снижает активность ТАГ-липазы. Также он активирует **протеинфосфатазы**, дефосфорилирующие ТАГ-липазу.



Аденилатциклазный механизм активации ТАГ-липазы

ТРАНСПОРТ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ГЛИЦЕРОЛА

В результате липолиза в адипоцитах образуются свободный глицерол и жирные кислоты.

Глицерол с кровью доставляется в печень и почки, здесь фосфорилируется и окисляется в метаболит гликолиза диоксиацетонфосфат. В зависимости от условий ДООАФ может включаться в реакции **глюконеогенеза** (при голодании, мышечной нагрузке) или окисляться в **гликолизе** до пировиноградной кислоты.

Жирные кислоты транспортируются в крови в комплексе с альбуминами плазмы:

- при физической нагрузке – в мышцы,

- в обычных условиях и при голодании – в мышцы и большинство тканей, однако при этом около 30% жирных кислот захватывается печенью.

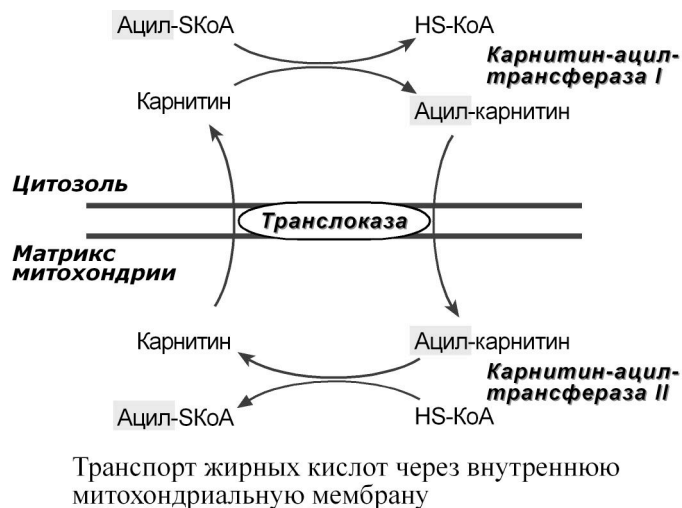
При **голодании** и **физической нагрузке** после проникновения в клетки жирные кислоты вступают на путь **β-окисления**.

β -ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

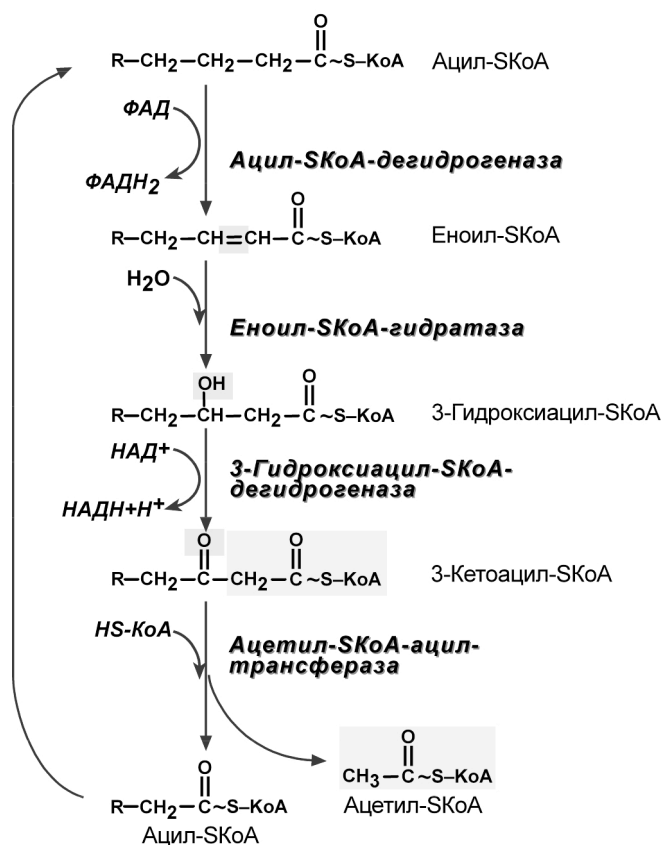
Реакции β-окисления происходят в **митохондриях** большинства клеток организма (кроме нервных клеток). Для окисления используются жирные кислоты, поступающие в цитозоль из крови или появляющиеся при внутриклеточном липолизе ТАГ.



1. Прежде, чем проникнуть в матрикс митохондрий и окислиться, жирная кислота в **цитозоле** должна **активироваться**. Это осуществляется присоединением коэнзима А с образованием ацил-SKoA. Ацил-SKoA является высокоэнергетическим соединением. Необратимость реакции достигается гидролизом дифосфата на две молекулы фосфорной кислоты.
2. Ацил-SKoA не способен проходить через митохондриальную мембрану, поэтому существует способ переноса жирной кислоты в комплексе с витаминоподобным веществом **карнитином**. На наружной мембране митохондрий имеется фермент **карнитин-ацилтрансфераза I**.
3. После связывания с карнитином жирная кислота переносится через мембрану транслоказой. Здесь на внутренней стороне мембраны фермент **карнитин-ацилтрансфераза II** вновь образует ацил-SKoA который вступает на путь β-окисления.



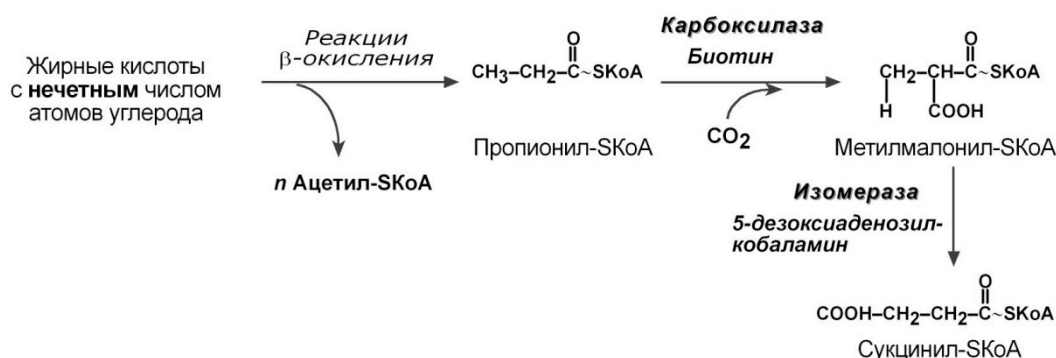
4. Процесс **собственно β-окисления** состоит из 4-х реакций, повторяющихся циклически. В них последовательно происходит окисление, гидратирование и вновь окисление 3-го атома углерода (β-положение). В последней реакции от жирной кислоты отщепляется ацетил-SKoA. Оставшаяся укороченная на два углерода жирная кислота возвращается к первой реакции и все повторяется снова, до тех пор, пока в последнем цикле не образуются два ацетил-SKoA.



Реакции β -окисления жирных кислот

Окисление жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов

Жирные кислоты с нечетным числом углеродов поступают в организм с растительной пищей и морепродуктами. Их β -окисление происходит по обычному пути до последней реакции, в которой образуется **пропионил-SKoA**. Суть превращений пропионил-SKoA сводится к его карбоксилированию, изомеризации и образованию сукцинил-SKoA, используемому в ЦТК. В этих реакциях участвуют **биотин** (витамин Н) и **дезоксиаденозилкобаламин** (витамин В₁₂).

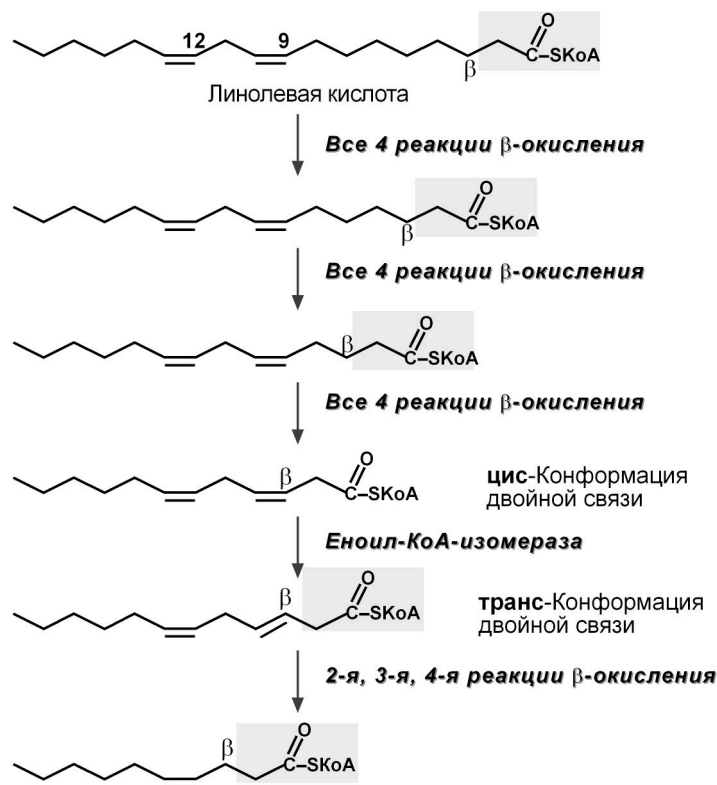


Заключительные реакции окисления жирных кислот
с нечетным числом атомов углерода

Окисление ненасыщенных жирных кислот

При окислении ненасыщенных жирных кислот возникает потребность клетки в дополнительных ферментах **изомеразах**. Эти изомеразы перемещают двойные связи в жирнокислотных остатках из γ - в β -положение, и переводят природные двойные связи из *цис*- в *транс*-положение.

Таким образом, уже имеющаяся двойная связь готовится к β -окислению и пропускается первая реакция цикла, в которой участвует ФАД.



Роль изомеразы в реакциях окисления ненасыщенных жирных кислот (на примере линолевой кислоты)

Расчет энергетической ценности и коэффициента Р/О при β -окислении жирных кислот

Ранее при расчете эффективности окисления коэффициент Р/О для НАДН принимался равным 3,0, для ФАДН₂ – 2,0.

По **современным данным** значение коэффициента Р/О для НАДН соответствует 2,5, для ФАДН₂ – 1,5.

При расчете количества АТФ, образуемого при β -окислении жирных кислот необходимо учитывать:

- количество образуемого **ацетил-SКоА** – определяется обычным делением числа атомов углерода в жирной кислоте на 2.
- число **циклов** β -окисления. Число циклов β -окисления легко определить исходя из представления о жирной кислоте как о цепочке двухуглеродных звеньев. Число разрывов между звеньями соответствует числу циклов β -окисления. Эту же величину можно подсчитать по формуле $(n/2 - 1)$, где n – число атомов углерода в кислоте.
- наличие **двойных связей** в жирной кислоте. В первой реакции β -окисления происходит образование двойной связи при участии ФАД. Если двойная связь в жирной кислоте уже имеется, то необходимость в этой реакции отпадает и ФАДН₂ не образуется. Коли-

чество необразованных ФАДН₂ соответствует числу двойных связей. Остальные реакции цикла идут без изменений.

- количество энергии **АТФ**, потраченной на активацию.

Пример 1. Окисление пальмитиновой кислоты

Так как имеется 16 атомов углерода, то при β -окислении образуется **8 молекул ацетил-SКоА**. Последний поступает в ЦТК, при его окислении в одном обороте цикла образуется 3 молекулы НАДН (7,5 АТФ), 1 молекула ФАДН₂ (1,5 АТФ) и 1 молекула ГТФ, что эквивалентно 10 молекулам АТФ. Итого, 8 молекул ацетил-SКоА обеспечат образование $8 \times 10 = 80$ молекул АТФ.

Для пальмитиновой кислоты **число циклов β -окисления равно 7**. В каждом цикле образуется 1 молекула ФАДН₂ (1,5 АТФ) и 1 молекула НАДН (2,5 АТФ). Поступая в дыхательную цепь, в сумме они "дадут" 4 молекулы АТФ. Таким образом, благодаря 7 циклам образуется $7 \times 4 = 28$ молекул АТФ.

Двойных связей в пальмитиновой кислоте **нет**.

На активацию жирной кислоты идет 1 молекула АТФ, которая, однако, гидролизуется до АМФ, то есть **тратятся 2 макроэргические связи**.

Таким образом, суммируя, получаем $80 + 28 - 2 = 106$ молекул **АТФ**.

Для расчета **коэффициента Р/О** (см "Окислительное фосфорилирование/Коэффициент Р/О") подсчитываем

- количество АТФ, образованного в митохондриях АТФ-синтазой – это соответствует значению Р,
- общее количество НАДН и ФАДН₂, поступивших в дыхательную цепь – это значение соответствует числу восстановленных атомов кислорода (О), включенных в молекулу воды.

После расчетов получаем $P = 72 + 28 = 100$ и $O = 32 + 14 = 46$. Таким образом, величина **Р/О** для β -окисления пальмитиновой кислоты **равна 2,17**.

Пример 2. Окисление линолевой кислоты

Т.к. число атомов углерода равно 18, то **количество молекул ацетил-SКоА равно 9**. Значит в ЦТК образуется $9 \times 10 = 90$ молекул АТФ.

Число циклов β -окисления равно 8. При расчете получаем $8 \times 4 = 32$ молекулы АТФ.

В кислоте имеются **2 двойные связи**. Следовательно, в двух циклах β -окисления не образуется 2 молекулы ФАДН₂, что равноценно потере 3 молекул АТФ.

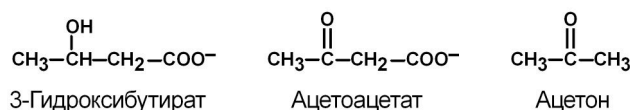
На активацию жирной кислоты **тратятся 2 макроэргические связи**.

Таким образом, энергетический выход окисления соответствует $90 + 32 - 3 - 2 = 117$ молекул **АТФ**.

При расчете **коэффициента Р/О** получаем $P = 81 + 32 = 113$ и $O = 36 + 14 = 50$. Таким образом, величина **Р/О** для β -окисления линолевой кислоты **равна 2,26**.

КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА

К кетоновым телам относят три соединения близкой структуры – ацетоацетат, 3-гидроксibuтират и ацетон.



Строение кетоновых тел

Стимулом для образования кетоновых тел служит поступление большого количества жирных кислот в печень. Как уже указывалось, при состояниях, активирующих липолиз в жировой ткани, около 30% образованных жирных кислот задерживаются печенью. К этим состояниям относится голодание, декомпенсация сахарного диабета I типа, длительные физические нагрузки, богатая жирами диета. В обычных условиях синтез кетоновых тел также идет, хотя в намного меньшем количестве.

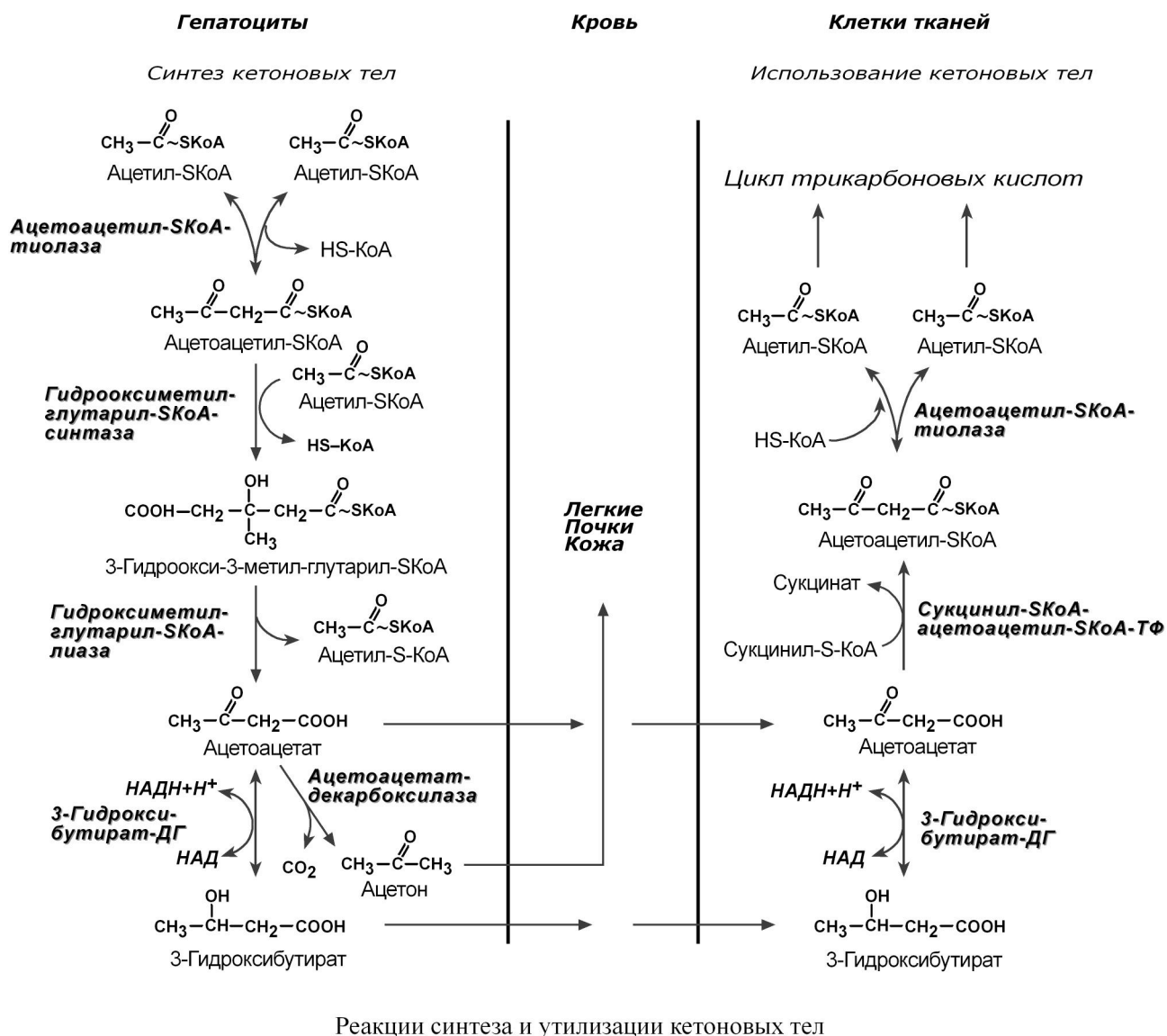
У детей до 7 лет под влиянием различных стимулов (краткое голодание, инфекции, эмоциональное возбуждение) ускоряется синтез кетоновых тел и может легко возникать кетоацидоз, сопровождающийся неукротимой рвотой ("ацетонемическая рвота"). Причиной этому служит неустойчивость углеводного обмена и малые запасы гликогена у детей, что усиливает липолиз в адипоцитах, накопление жирных кислот в крови и, следовательно, кетогенез.

Синтез ацетоацетата происходит только в **митохондриях печени**, далее ацетоацетат либо восстанавливается до 3-гидроксибутирата, либо спонтанно декарбоксилируется до ацетона. Далее все три соединения поступают в кровь и разносятся по тканям. Ацетон, как летучее вещество, удаляется с выдыхаемым воздухом и потом. Все кетоновые тела могут выделяться с мочой.

Используются кетоновые тела всеми тканями, кроме печени и эритроцитов. Особенно активно, даже в норме, они потребляются миокардом и корковым слоем надпочечников.

Реакции утилизации происходят в обратном порядке. В цитозоле 3-гидроксибутират окисляется, образующийся ацетоацетат проникает в митохондрии, активируется за счет сукцинил-SKoA и превращается в ацетил-SKoA, который сгорает в ЦТК.

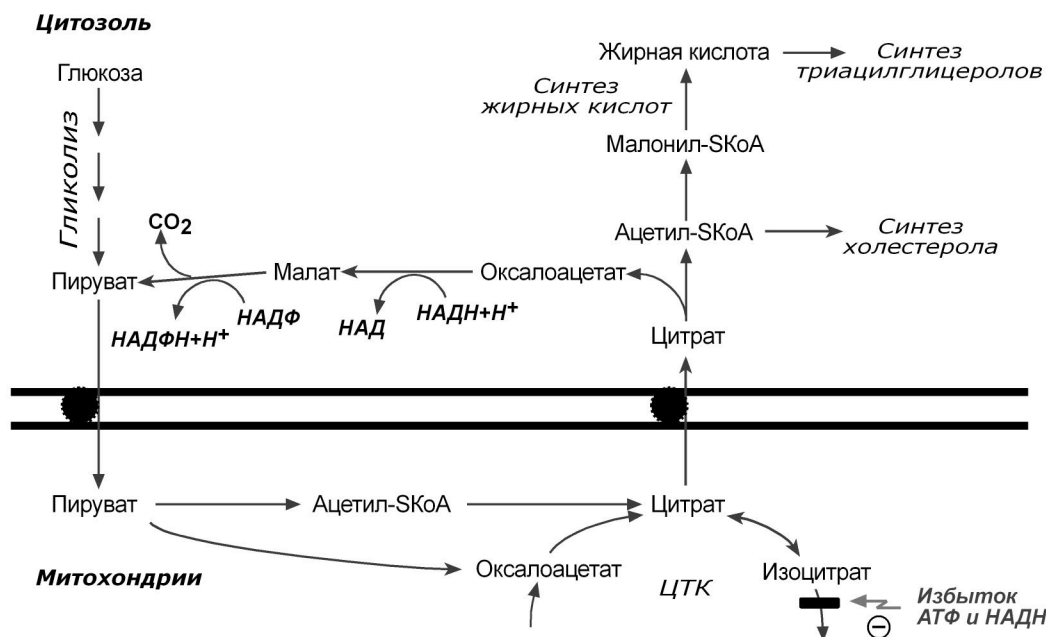
При **голодании** синтез кетоновых тел ускоряется в 60 раз (повышение до 0,6 г/л при норме менее 0,01 г/л), при **декомпенсации** сахарного диабета I типа – в 400 раз (до 4 г/л).



ЗАПАСАНИЕ ЖИРОВ

Реакции биосинтеза липидов могут идти клетках всех органов. Субстратом для синтеза жиров *de novo* является глюкоза.

Как известно, попадая в клетку, глюкоза окисляется по гликолитическому пути до пирувиноградной кислоты. Пируват в митохондриях декарбоксилируется в ацетил-SКоА и вступает в ЦТК. Однако в состоянии покоя, при отдыхе, при наличии достаточного количества энергии в клетке реакции ЦТК (в частности, изоцитратдегидрогеназная реакция) **блокируются** избытком АТФ и НАДН. В результате накапливается первый метаболит ЦТК – цитрат. По градиенту концентрации он перемещается в цитозоль, расщепляется с образованием ацетил-SКоА, который далее используется в биосинтезе холестерина, жирных кислот и триацилглицеролов.



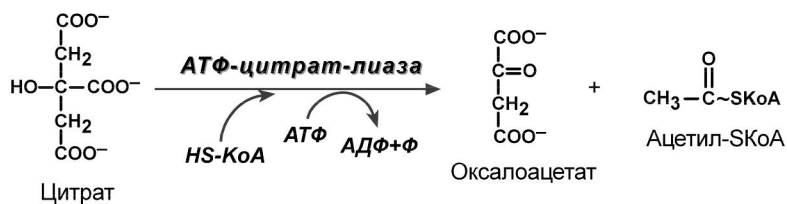
БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Биосинтез жирных кислот наиболее активно происходит в цитозоле клеток **печени, кишечника, жировой ткани** в состоянии покоя или после еды.

Условно можно выделить 4 этапа биосинтеза:

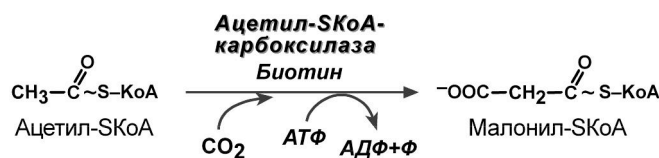
1. **Образование ацетил-SКоА** из глюкозы или кетогенных аминокислот.
2. **Перенос ацетил-SКоА** из митохондрий в цитозоль:
 - может быть в комплексе с карнитином, также как переносятся высшие жирные кислоты, но здесь транспорт идет в другом направлении,
 - обычно в составе лимонной кислоты, образующейся в первой реакции ЦТК.

Поступающий из митохондрий цитрат в цитозоле расщепляется **АТФ-цитрат-лиазой** до ацетил-SKoa и оксалоацетата.



Оксалоацетат в дальнейшем восстанавливается до малата, и последний либо переходит в митохондриях (малат-аспартатный челнок), либо декарбоксилируется в пируват **малик-ферментом** (яблочный фермент).

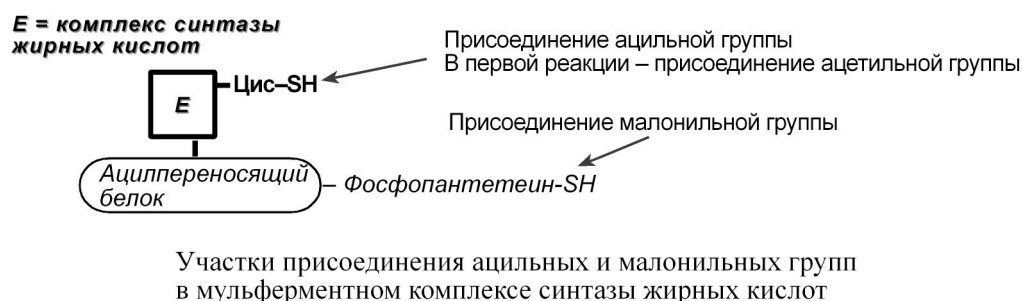
3. **Образование малонил-SКоА из ацетил-SКоА.**
Карбоксилирование ацетил-SКоА катализируется **ацетил-SКоА-карбоксилазой**.



Реакции образования малонил-SKoA

4. Синтез пальмитиновой кислоты.

Осуществляется мультиферментным комплексом "**синтаза жирных кислот**" (синоним **пальмитатсинтаза**) в состав которого входит 6 ферментов и ацил-переносящий белок (АПБ). Ацил-переносящий белок включает производное пантотеновой кислоты – 6-фосфопантетеин (**ФП**), имеющий HS-группу, подобно HS-KoA. Один из ферментов комплекса, 3-кетоацилсинтаза, также имеет HS-группу. Взаимодействие этих групп обуславливает начало и продолжение биосинтеза жирной кислоты, а именно **пальмитиновой** кислоты. Для реакций синтеза необходим НАДФН.



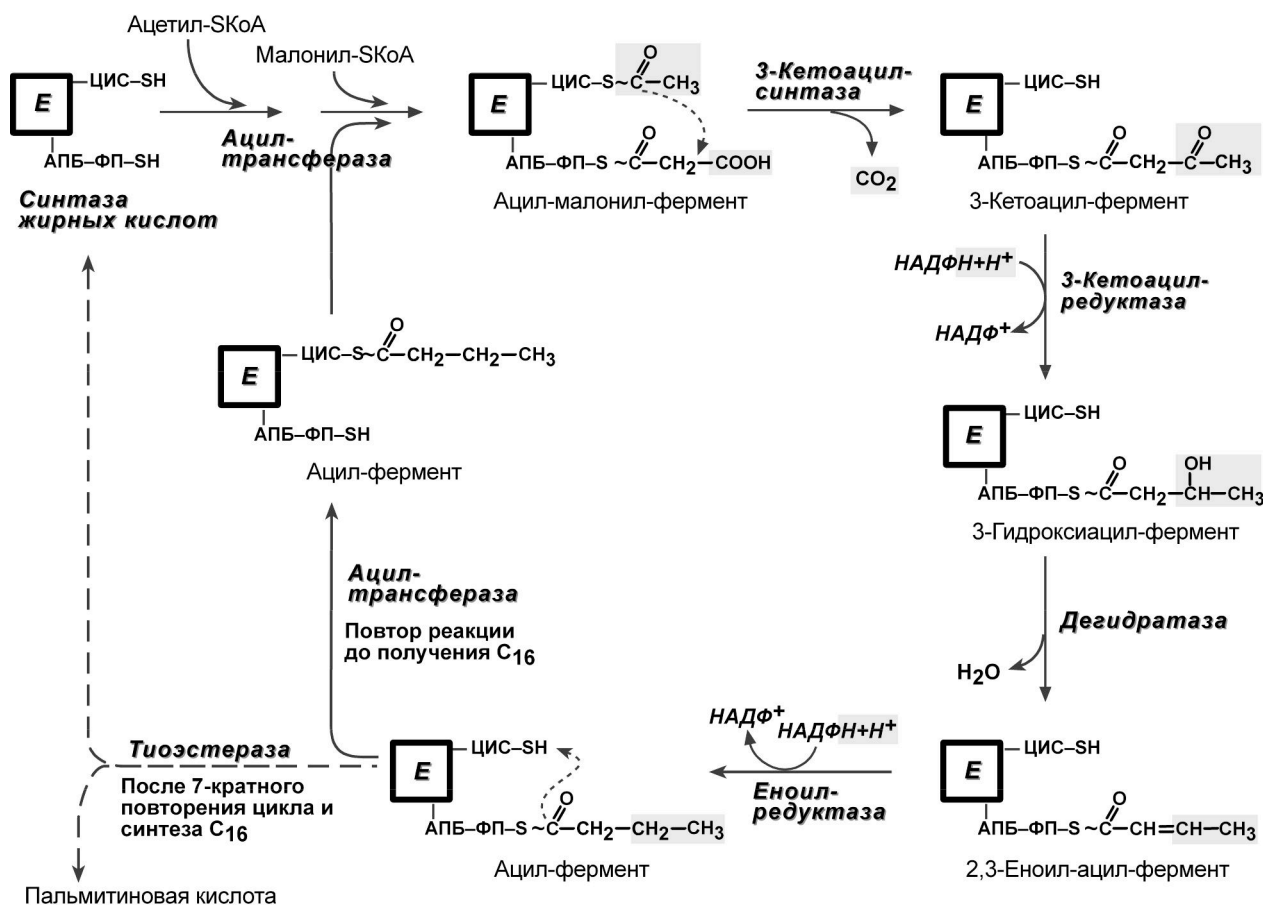
В первых двух реакциях (см стр.277) последовательно присоединяются малонил-SKoA к фосфопантетеину ацил-переносящего белка (**всегда**) и ацетил-SKoA к цистеину 3-кетоацилсинтазы (только в **первой** реакции). 3-Кетоацилсинтаза катализирует третью реакцию – перенос ацетильной группы на C₂ малонила с отщеплением карбоксильной группы. Далее кетогруппа в реакциях восстановления при участии НАДФН, дегидратации и опять восстановления превращается в метиленовую с образованием насыщенного ацила. Ацилтрансфераза переносит его на цистеин 3-кетоацилсинтазы, к фосфопантетеину присоединяется малонил-SKoA и цикл повторяется до образования остатка пальмитиновой кислоты. Пальмитиновая кислота отщепляется шестым ферментом комплекса тиюэстеразой.

УДЛИНЕНИЕ ЦЕПИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Синтезированная пальмитиновая кислота при необходимости поступает в эндоплазматический ретикулум. Здесь с участием малонил-SKoA и НАДФН цепь удлиняется до C₁₈ или C₂₀.

Удлиняться могут и ненасыщенные жирные кислоты (олеиновая, линолевая, линоленовая) с образованием производных эйкозановой кислоты (C₁₉H₃₉COOH). Но двойная связь животными клетками вводится **не далее 9 атома углерода**, поэтому ω-3 и ω-6-полиненасыщенные жирные кислоты синтезируются только из соответствующих предшественников.

Например, арахидоновая кислота может образоваться в клетке только при наличии линоленовой или линолевой кислот. При этом линолевая кислота (18:2) дегидрируется до γ-линоленовой (18:3) и удлиняется до эйкозотриеновой кислоты (20:3), последняя далее вновь дегидрируется до арахидоновой кислоты (20:4). Так формируются жирные кислоты ω-6 ряда.



Реакции синтеза пальмитиновой кислоты

Для образования жирных кислот **ω -3-ряда**, например, тимнодоновой (20:5), необходимо наличие α -линоленовой кислоты (18:3), которая дегидрируется (18:4), удлиняется (20:4) и опять дегидрируется (20:5).

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Гормональная регуляция

Синтез и окисление триацилглицеролов и жирных кислот зависит от соотношения **инсулин/глюкагон**.

- ## 1. Изменение количества ферментов.

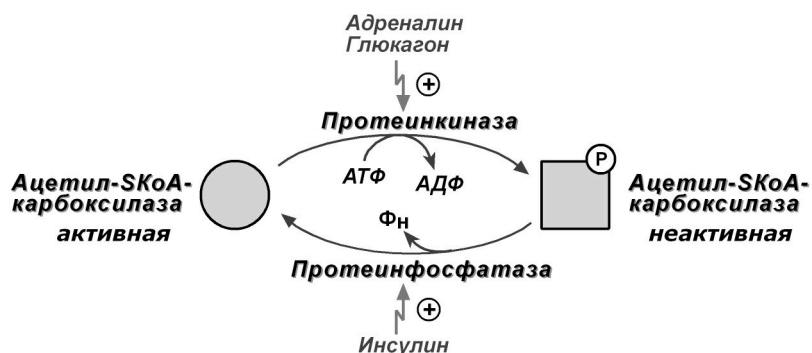
Ферменты комплекса **пальмитатсинтазы** и **ацетил-SКоА-карбоксилаза** являются **адаптивными** ферментами, количество их возрастает при усиленном питании и уменьшается при голодании и потреблении жира. Индуктором биосинтеза этих ферментов является **инсулин**. И, напротив, количество фермента **ТАГ-липазы** увеличивается глюкокортикоидами.

- ## 2. Ковалентная модификация.

Благодаря инсулину, глюкагону, адреналину, тиреотропному и адренокортикотропному гормонам происходит **ковалентная модификация ферментов ацетил-SКоА-карбоксилазы и ТАГ-липазы** путем фосфорилирования-дефосфорилирования.

Инсулин активирует протеинфосфатазу и способствует дефосфорилированию и **активации** ацетил-SКоА-карбоксилазы. Одновременно в клетке дефосфорилируется и инактивируется ТАГ-липаза.

Глюкагон, адреналин или другие гормоны, действуя по аденилатциклазному механизму с участием цАМФ-зависимой протеинкиназы, вызывают фосфорилирование и ингибирование ацетил-SKoA-карбоксилазы и, следовательно, останавливают липогенез. Одновременно они активируют ТАГ-липазу.



Регуляция активности ацетил-SКоА-карбоксилазы

При **уменьшении** количества инсулина и возрастании глюкагона усиливаются **липолиз** в жировой ткани, поступление жирных кислот в печень и другие ткани и реакции их **β-окисления**. Такое состояние наблюдается при гипогликемии любого происхождения.

При обратном соотношении гормонов начинаются реакции синтеза жиров.

Метаболическая регуляция

В регуляции синтеза и окисления жирных кислот играют роль три участка:

1. Активность **ацетил-SКоА-карбоксилазы** регулируется:
 - **цитратом** – аллостерический активатор фермента, накапливается в цитозоле при избыточном количестве энергии,
 - **ацил-SКоА** по принципу обратной отрицательной связи ингибирует фермент, препятствуя синтезу малонил-SКоА. Т.е. если ацил-SКоА не успевает вступить в этерификацию или усиливается липолиз в клетке или увеличивается поступление жирных кислот извне, то автоматически блокируется синтез новых жирных кислот.
2. **Транспорт цитрата** из митохондрии в цитозоль подавляется избытком **ацил-SКоА**, это снижает синтез жирных кислот.
3. **Карнитин-ацилтрансфераза** ингибируется при образовании **малонил-SКоА**, что останавливает поступление ацил-SКоА внутрь митохондрий и снижает β-окисление.

Таким образом, **усиление** синтеза жирных кислот достигается при поступлении **цитрата** и при наличии **малонил-SКоА**. После синтеза молекулы ацил-SКоА быстро поступают на этерификацию глицерола до ТАГ и не накапливаются в цитозоле.

Если в клетке **недостаточно энергии**, то необходимо активировать β-окисление жирных кислот. В этом случае гормональные влияния вызывают липолиз (или поступление жирных кислот извне) и накопление ацил-SКоА в цитозоле, что автоматически, через **уменьшение количества цитрата и малонил-SКоА** (см пункт 2), препятствует синтезу новых жирных кислот. Параллельно (см пункт 3) убыль малонил-SКоА и активация карнитин-ацил-трансферазы запускает β-окисление.

Попавшая в митохондрию жирная кислота неизбежно окисляется до ацетил-SКоА.

При появлении избытка ацетильных групп и накоплении АТФ в **митохондриях печени** они перенаправляются на синтез **кетонowych тел**.

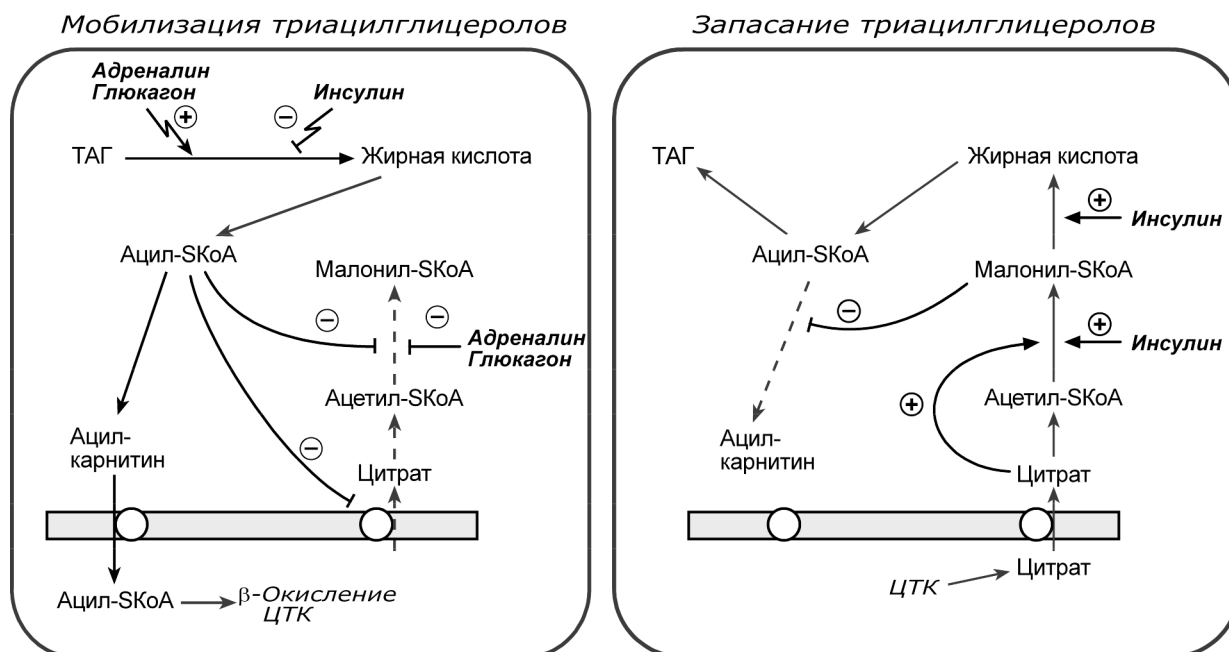


Схема регуляции обмена жирных кислот и синтеза триацилглицеролов

СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ И ФОСФОЛИПИДОВ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ БИОСИНТЕЗА

Начальные реакции синтеза триацилглицеролов и фосфолипидов совпадают и происходят при наличии **глицерола** и **жирных кислот**.

В реакциях биосинтеза можно выделить следующие события:

1. **Образование глицерол-3-фосфата** из глюкозы через диоксиацетонфосфат или при фосфорилировании свободного глицерола.
2. **Биосинтез фосфатидной кислоты** – требует наличия глицерол-3-фосфата и жирных кислот. При связывании глицерол-3-фосфата с жирными кислотами синтезируется **фосфатидная кислота**. Далее фосфатидная кислота может превращаться двумя путями – в **ЦДФ-ДАГ** или дефосфорилироваться до **1,2-ДАГ**.
3. **Синтез триацилглицерола** – идет из 1,2-ДАГ после дефосфорилирования фосфатидной кислоты. Образованный 1,2-ДАГ ацилируется до ТАГ.
4. Синтез фосфолипидов.

Сейчас рассматриваются два пути синтеза фосфолипидов.

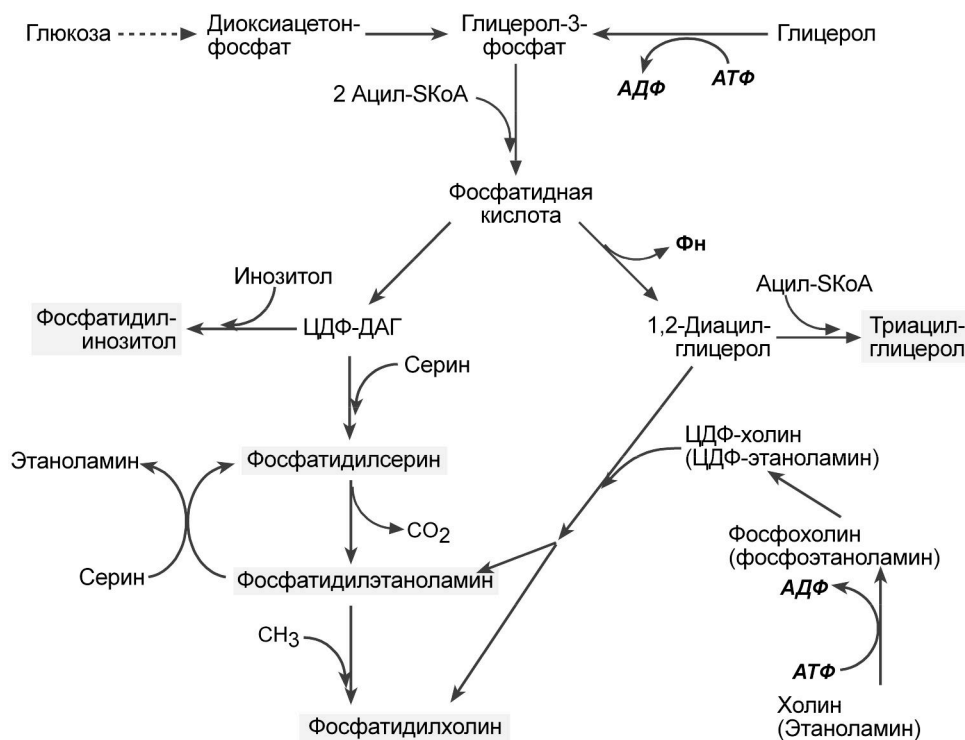
По одному пути 1,2-ДАГ не превращается в ТАГ, а связывается с этаноламином с образованием **фосфатидилэтаноламина**, либо с холином – образуется **фосфатидилхолин**. По другому пути, ЦДФ-ДАГ связывается либо с инозитолом, либо с серином с образованием соответственно **фосфатидилинозитола** или **фосфатидилсерина**.

При декарбоксилировании фосфатидилсерина далее образуется **фосфатидилэтаноламин**, который может превратиться, в свою очередь, в **фосфатидилхолин**.

Синтезированный любым способом фосфатидилэтаноламин также способен взаимодействовать с серином и обратно образовывать **фосфатидилсерин**.

Таким образом, каждый из основных фосфолипидов – фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин – способен поступать из разных источников, что благоприятствует поддержанию требуемого баланса.

ЦДФ-ДАГ, являясь активной формой фосфатидной кислоты, способен превращаться не только в указанные, но и в другие фосфолипиды, например, в **кардиолипин**.

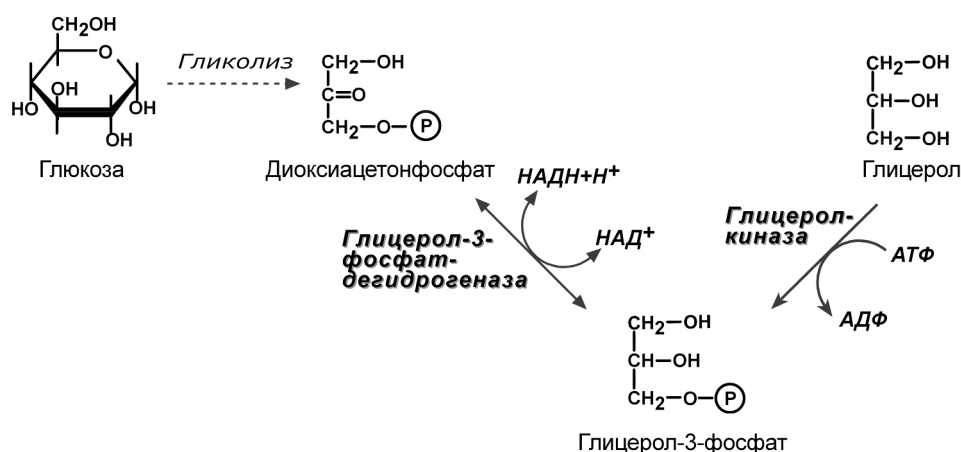


Общая схема синтеза фосфолипидов и триацилглицеролов

ОБРАЗОВАНИЕ ГЛИЦЕРОЛ-3-ФОСФАТА

В начале всего процесса происходит образование глицерол-3-фосфата.

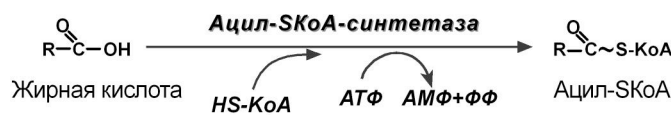
Глицерол в **печени** фосфорилируется в реакции с использованием АТФ. В **мышцах**, **жировой ткани** и других данная реакция отсутствует, поэтому в них глицерол-3-фосфат образуется из диоксиацетонфосфата, метаболита гликолиза.



Реакции образования глицерол-3-фосфата

СИНТЕЗ ФОСФАТИДНОЙ КИСЛОТЫ

Жирные кислоты, поступающие из крови при распаде ХМ, ЛПОНП или синтезированные в клетке из глюкозы также должны активироваться. Они превращаются в ацил-SКоА в АТФ-зависимой реакции.



Реакция активации жирной кислоты

При наличии глицерол-3-фосфата и ацил-SКоА синтезируется **фосфатидная кислота**.



Реакция синтеза фосфатидной кислоты

В зависимости от вида жирной кислоты, образующаяся фосфатидная кислота может содержать насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, в некотором роде это определяет ее дальнейшую судьбу:

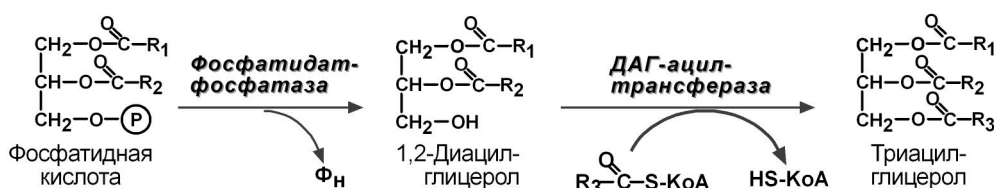
- если используются насыщенные и мононенасыщенные кислоты (пальмитиновая, стеариновая, пальмитолеиновая, олеиновая), то фосфатидная кислота направляется на синтез ТАГ,
- при включении полиненасыщенных жирных кислот (линоленовая, арахидоновая, кислоты омега-3 ряда) фосфатидная кислота является предшественником фосфолипидов.

СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

Биосинтез ТАГ заключается в дефосфорилировании фосфатидной кислоты и присоединении ацильной группы.

Биосинтез ТАГ клетками увеличивается при соблюдении хотя бы одного из следующих условий:

- **наличие источника "дешевой" энергии.** Например, 1) диета богатая **простыми углеводами** (глюкоза, сахароза) – при этом концентрация глюкозы в крови после еды резко повышается и под влиянием инсулина активно происходит синтез жиров в **адипоцитах** и **печени**. 2) наличие **этанола** при условии нормального питания, примером может служить "**пивное ожирение**",
- **повышение концентрации жирных кислот** в крови – синтез происходит в печени, например, при усиленном липолизе в жировых клетках под воздействием каких-либо веществ (фармпрепараты, кофеин и т.п.), при эмоциональном стрессе и отсутствии (!) мышечной активности,
- **высокие концентрации инсулина** и низкие концентрации глюкагона – после приема пищи.



Реакции синтеза триацилглицеролов

После синтеза ТАГ они эвакуируются из печени в другие ткани, точнее в ткани, имеющие на эндотелии своих капилляров **липопротеинлипазу** (см Транспорт ТАГ в крови). Транспортной формой служат ЛПОНП. Строго говоря, эти ткани получают только жирные кислоты, все остальные компоненты ЛПОНП не являются необходимыми.

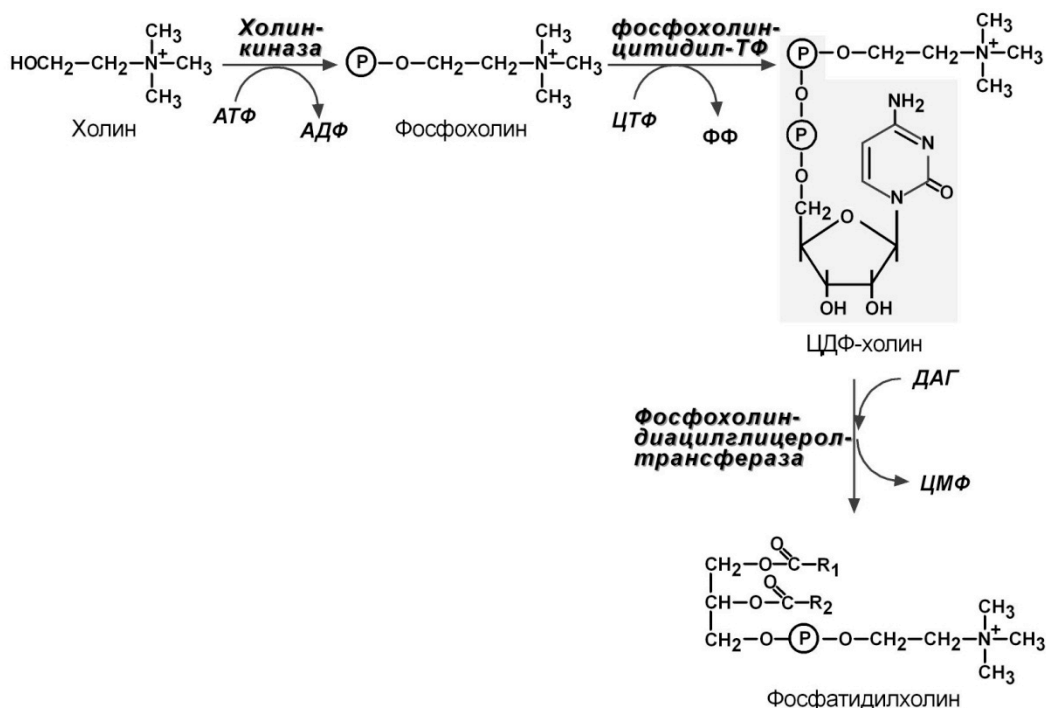
СИНТЕЗ ФОСФОЛИПИДОВ

Биосинтез фосфолипидов по сравнению с синтезом ТАГ имеет существенные особенности. Они заключаются в дополнительной активации компонентов ФЛ – фосфатидной кислоты или холина и этаноламина.

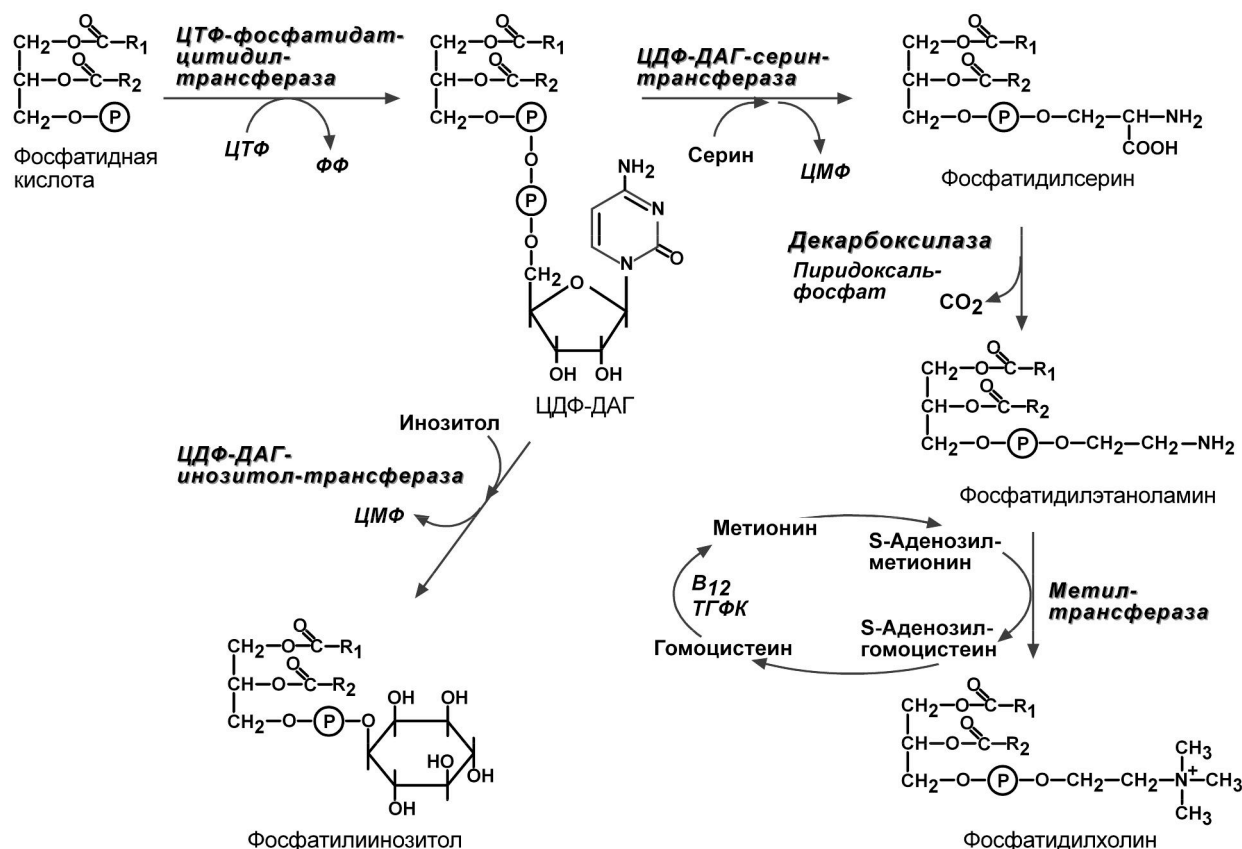
1. **Активация холина** (или этаноламина) происходит через промежуточное образование фосфорилированных производных с последующим присоединением ЦМФ. В следующей реакции активированный холин (или этаноламин) переносится на ДАГ. Этот путь особенно характерен для **легких и кишечника**, но идет и в других тканях.

2. **Активация фосфатидной кислоты** заключается в присоединении к ней ЦМФ с образованием ЦДФ-ДАГ. Далее к нему присоединяется шестиатомный спирт **инозитол** или **серин** с образованием фосфатидилинозитола и фосфатидилсерина. Синтезированный **фосфатидилсерин** подвергается декарбоксилированию с образованием **фосфатидилэтанолamina**. Последний метилируется при участии S-аденозилметионина в **фосфатидилхолин**.

3. Между фосфатидилэтанолamiном и серином может происходить обмен с образованием в результате реакции фосфатидилсерина и этаноламина.



Реакции синтеза фосфолипидов с использованием ДАГ на примере фосфатидилхолина



Реакции синтеза фосфолипидов с использованием фосфатидной кислоты

ЛИПОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Все вещества, способствующие синтезу ФЛ и препятствующие синтезу ТАГ, и способные предотвращать жировую инфильтрацию печени, называются **липотропными факторами**. К ним относятся:

1. **Структурные компоненты** фосфолипидов: полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, серин, холин, этаноламин.
2. **Метионин** – донор метильных групп для синтеза холина и фосфатидилхолина.
3. Витамин:
 - **пиридоксин (В₆)**, способствующий образованию ФЭА из ФС.
 - **цианкобаламин (В₁₂)** и **фолиевая кислота**, участвующие в образовании активной формы метионина (см "Взаимосвязь обмена глицина, серина, цистеина и метионина") и, следовательно, в синтезе фосфатидилхолина.

При недостатке липотропных факторов в печени начинается **жировая инфильтрация** печени (жировой гепатоз, стеатоз печени, жировая дистрофия).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

ЖИРОВАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Жировая инфильтрация печени заключается в накоплении в цитозоле и межклеточном пространстве печени **триацилглицеролов** в виде жировых капель и в **функциональной** невозможности клеток их удалить.

Главной причиной жировой инфильтрации печени является **метаболический блок** синтеза ЛПОНП. Так как ЛПОНП включают разнородные соединения, то блок может возникнуть на разных уровнях синтеза:

- **нарушение секреции липопротеинов** в кровь – патологии мембран гепатоцитов при активации перекисного окисления липидов вследствие недостаточности антиоксидантных систем (в первую очередь гиповитаминозы С, А, Е, нехватка цинка и железа).
- часто причиной может быть **относительная недостаточность** апобелков и фосфолипидов при избытке ТАГ: при избыточном синтезе жирных кислот из глюкозы, при поступлении готовых жирных кислот из крови (немотивированный липолиз в жировой ткани), синтез повышенного количества ХС,
- **недостаток апобелков** – нехватка белка или незаменимых аминокислот в пище, воздействие токсинов и ингибиторов синтеза белка,
- **снижение синтеза фосфолипидов** – отсутствие липотропных факторов (витаминов, метионина, полиненасыщенных жирных кислот),
- **блок сборки** липопротеиновых частиц в ЭПР при воздействии токсинов (например, хлороформ, мышьяк, свинец),

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – избыточное количество нейтрального жира в подкожной жировой клетчатке. Выделяют два типа ожирения – первичное и вторичное.

Первичное ожирение является следствием нарушения баланса энергии в результате гиподинамии и переедания. В здоровом организме количество поглощаемой пищи регулируется гормоном адипоцитов **лептином**. Лептин вырабатывается в ответ на увеличение жировой массы в клетке и, в конечном итоге, **снижая** в гипоталамусе образование **нейропептида Y** (который стимулирует поиск пищи), подавляет пищевое поведение. У 80% лиц с первичным ожирением гипоталамус нечувствителен к лептину, у 20% имеется дефект структуры лептина.

Вторичное ожирение – возникает при гормональных заболеваниях. К таким заболеваниям относятся, например, гипотиреоз, гиперкортицизм.

Основы лечения

При лечении ожирения в первую очередь необходимо учитывать тот факт, что любое ожирение – это вопрос баланса, т.е. прихода и расхода энергии.

- увеличение физической нагрузки, при этом она должна быть аэробной и по мере снижения веса тела интенсивность нагрузки должна нарастать, оптимально 3 раза в день по 20 мин до состояния легкой усталости,
- диета с резким уменьшением количества сладких продуктов и насыщенных жиров (молочные продукты, сыр, сливочное масло, сало, жирное мясо) при умеренном потреблении черного хлеба, злаковых, круп, растительных масел и рыбы, введение в рацион жирных кислот ω -3-ряда,
- возможен прием биологически активных пищевых добавок (БАД) подавляющих липогенез, стимулирующих липолиз и окисление жирных кислот (цитримакс, гуарана, карнитин), поливитаминных и полиминеральных препаратов при обязательной физической нагрузке,
- при вторичном ожирении обязательно лечение основного заболевания.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА

Основной причиной сахарного диабета II типа считается генетическая предрасположенность – у родственников больного риск заболеть возрастает на 50%.

Однако **диабет не возникнет**, если не будет частого и/или длительного повышения глюкозы в крови, что бывает при несбалансированном питании. При таком питании накопление жира в адипоците является "стремлением" организма предотвратить гипергликемию.

При этом неизбежные изменения метаболизма и мембран адипоцитов ведут к нарушению связывания инсулина с рецепторами, развивается **инсулинорезистентность**. Нарастающая гипергликемия и компенсаторная гиперсекреция инсулина приводят к усилению липогенеза в печени.

Одновременно фоновый (спонтанный) липолиз в разросшейся жировой ткани вызывает увеличение концентрации насыщенных жирных кислот в крови. Эти кислоты встраиваются в мембраны клеток, что также способствует инсулинорезистентности.

Таким образом, два противоположных процесса – липолиз и липогенез – усиливаются и обуславливают развитие сахарного диабета II типа.

В **основе лечения** сахарного диабета II типа лежит включение всех тех же мероприятий, что и при лечении ожирения. При высоком уровне глюкозы обязательно применение гипогликемических средств (глибенкламид, диабетон и т.п.).

ОБМЕН ХОЛЕСТЕРОЛА

Источники

Синтез холестерина в организме составляет примерно **0,5-0,8 г/сут**, при этом половина образуется в печени, около 15% в кишечнике, оставшаяся часть в любых клетках, не утративших ядро. Таким образом, все клетки организма способны синтезировать холестерол.

Из пищевых продуктов наиболее богаты холестерином (в пересчете на 100 г продукта) сметана (0,002 г), сливочное масло (0,03 г), яйца (0,18 г), говяжья печень (0,44 г).

В целом за сутки **с обычным рационом** поступает около **0,4 г**.

Выведение

Выведение холестерина из организма происходит практически только через кишечник:

- с фекалиями в виде холестерина поступающего из желчи и образованных микрофлорой нейтральных стеролов (до 0,5 г/сут),
- в виде желчных кислот (до 0,5 г/сут),
- около 0,1 г удаляется со слущивающимся эпителием кожи и секретом сальных желез,
- примерно 0,1 г превращается в стероидные гормоны и после их разрушения выводится с мочой.

Биосинтез

Биосинтез холестерина происходит в эндоплазматическом ретикулуме. Источником всех атомов углерода в молекуле является ацетил-SКоА, поступающий сюда в составе цитрата, как и при синтезе жирных кислот. При биосинтезе холестерина затрачивается 18 молекул АТФ и 13 молекул НАДФН.

Образование холестерина идет более чем в 30 реакциях, которые можно сгруппировать в несколько этапов:

1. Синтез мевалоновой кислоты.

Первые две реакции синтеза совпадают с реакциями кетогенеза, но после синтеза 3-гидрокси-3-метилглутарил-SКоА вступает в действие фермент **ГМГ-SКоА-редуктаза**, образующая мевалоновую кислоту.

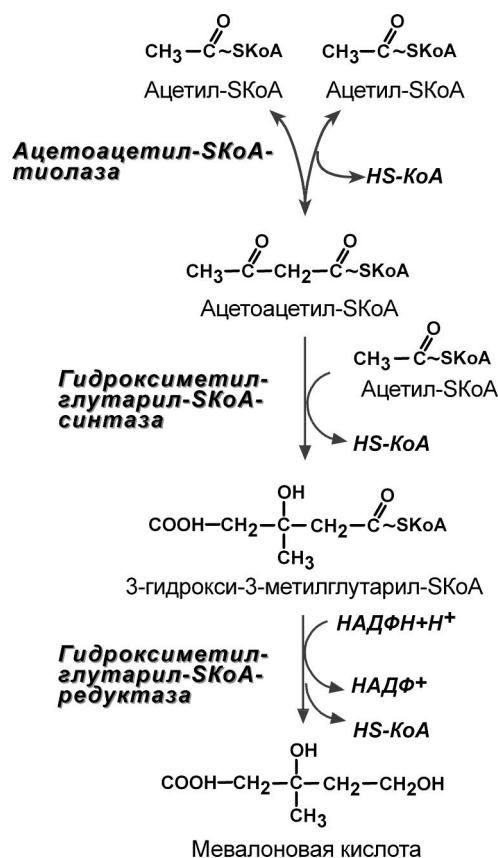
2. Синтез изопентенилдифосфата.

3. Синтез фарнезилдифосфата.

4. Синтез сквалена.

5. Синтез ланостерола.

6. Синтез холестерина.



Синтез мевалоновой кислоты

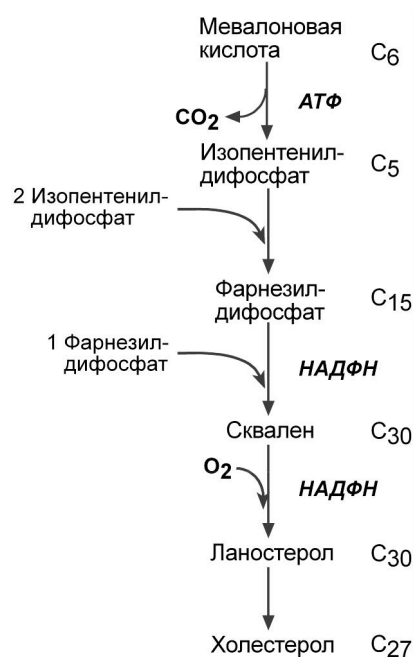


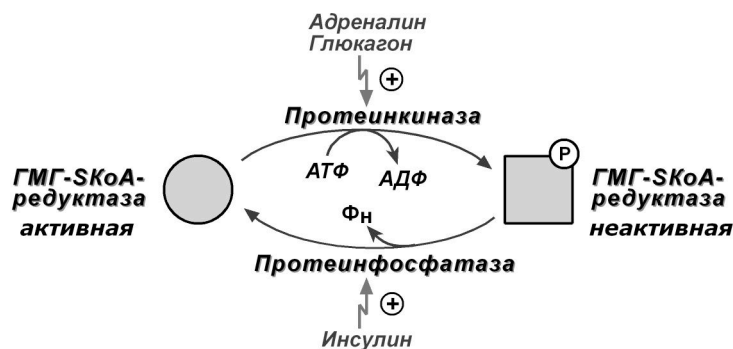
Схема синтеза холестерина из мевалоновой кислоты

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

Регуляторным ферментом является **гидроксиметилглутарил-S-CoA-редуктаза**:

1. **Метаболическая регуляция** – по принципу обратной отрицательной связи она ингибируется конечным продуктом реакции – **холестеролом**.

2. Ковалентная модификация при **гормональной регуляции**: инсулин, активируя протеин-фосфатазу, способствует переходу фермента **гидроксиметил-глутарил-S-CoA-редуктазы** в активное состояние. Важным следствием такой регуляции является **прекращение кетогенеза** при наличии инсулина. Глюкагон и адреналин посредством аденилатциклязного механизма активируют протеинкиназу А, которая фосфорилирует фермент и переводит его в неактивную форму.



Регуляция активности гидроксиметил-S-CoA-редуктазы

ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА И ЕГО ЭФИРОВ

Осуществляется липопротеинами низкой и высокой плотности.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Общая характеристика

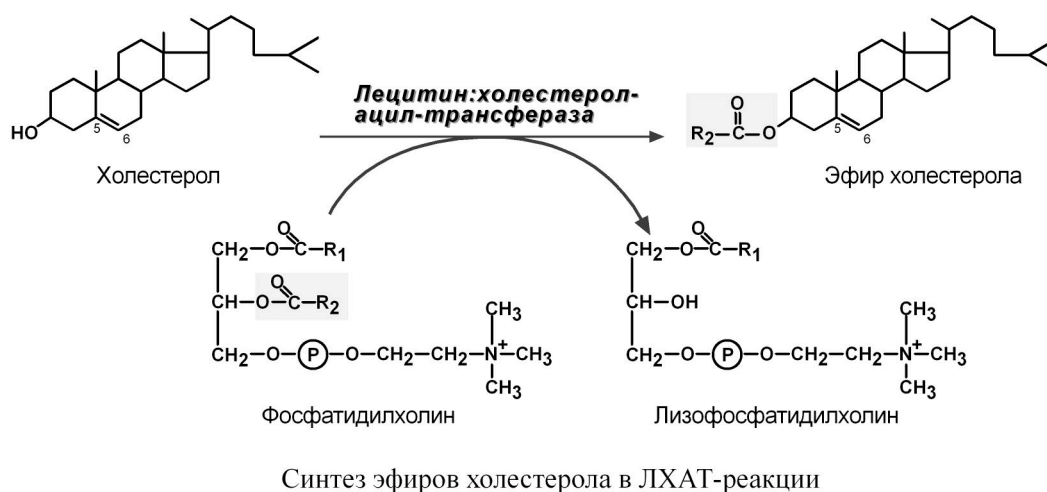
1. Образуются в печени *de novo*, в плазме крови при распаде хиломикронов, некоторое количество в стенке кишечника.
2. В составе частицы примерно половину занимают белки, еще четверть фосфолипиды, остальное холестерин и ТАГ.
3. Основным апобелком является **apo A1**.
4. Антиатерогенные.

Функция

1. Транспорт свободного ХС от тканей к печени.
2. Фосфолипиды ЛПВП являются источником полиеновых кислот для синтеза клеточных фосфолипидов и эйкозаноидов.

Обмен

1. Синтезированный в печени ЛПВП (насыщенный, первичный) содержит **в основном** фосфолипиды и апобелки. Остальные липидные компоненты накапливаются в нем по мере метаболизма в плазме крови.
2. В ЛПВП активно протекает реакция при участии **лецитин:холестерол-ацилтрансферазы** (ЛХАТ-реакция). В этой реакции остаток ненасыщенной жирной кислоты переносится от ФХ на свободный ХС с образованием лизофосфатидилхолина и эфиров ХС.



3. При посредстве специфических транспортных белков получают **свободный ХС** из клеточных мембран.
4. Взаимодействует с ЛПНП и ЛПОНП, забирает **свободный ХС** для ЛХАТ-реакции, в обмен ЛПВП отдают **этерифицированный ХС**.
5. Взаимодействуя с ЛПОНП и ХМ, получают ТАГ и отдают им apoE- и apoCII-белки.
6. Взаимодействует с **мембранами клеток**, отдает часть фосфолипидной оболочки, доставляя таким образом полиеновые жирные кислоты в клетки.
7. Накопление свободного ХС, ТАГ и утрата фосфолипидной оболочки преобразует ЛПВП₃ в ЛПВП₂. Последний захватывается гепатоцитами при помощи apoA-1-рецептора.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Общая характеристика

1. Образуются в гепатоцитах *de novo* и в сосудистой системе печени под воздействием печеночной ТАГ-липазы из ЛПОНП.
2. В составе частицы примерно 25% занимают белки, немного меньше половины составляет холестерин, остальное фосфолипиды и ТАГ.
3. Основным апобелком является **apoB-100**.
4. Самые атерогенные.

ФУНКЦИЯ

1. Транспорт **холестерола** в клетки, использующие его для реакций синтеза половых гормонов (половые железы), глюко- и минералокортикоидов (кора надпочечников), холекальциферола (кожа), утилизирующие ХС в виде желчных кислот (печень).
2. Транспорт **полиеновых жирных кислот** в виде эфиров ХС в некоторые клетки рыхлой соединительной ткани (фибробласты, тромбоциты, эндотелий, гладкомышечные клетки), в эпителий гломерулярной мембраны почек, в клетки костного мозга, в клетки роговицы глаз, в нейроны, в базофилы аденогипофиза.

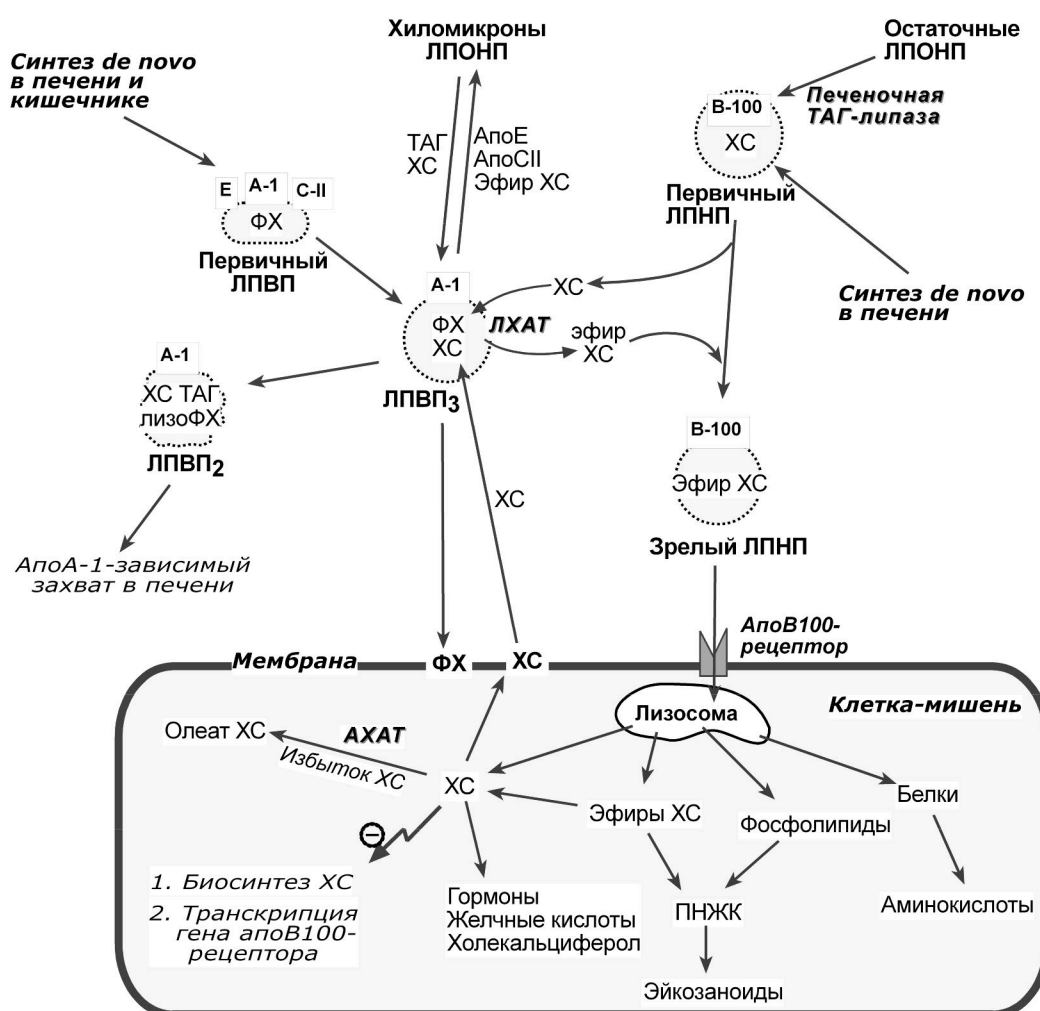


Схема взаимодействия ЛПВП и ЛПНП, транспорта холестерина и его эфиров

Клетки рыхлой соединительной ткани активно синтезируют **эйкозаноиды**. Поэтому им необходим постоянный приток полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что осуществляется либо переходом фосфолипидов от оболочки ЛПВП в мембраны клеток, либо поглощением ЛПНП, которые несут ПНЖК в составе эфиров холестерина. Особенностью этих клеток является наличие **лизосомальных кислых гидролаз**, расщепляющих эфиры ХС.

Обмен

1. В крови первичные ЛПНП взаимодействуют с ЛПВП, отдавая свободный ХС и получая этерифицированный. В результате в них происходит накопление эфиров ХС, увеличение гидрофобного ядра и "выталкивание" белка апоВ-100 на поверхность частицы. Таким образом, первичный ЛПНП переходит в зрелый.
2. На клетках, использующих ЛПНП, имеется высокоафинный рецептор, специфичный к ЛПНП – **апоВ-100-рецептор**. При взаимодействии ЛПНП с рецептором происходит **эндоцитоз** липопротеина и его лизосомальный распад на составные части – фосфолипиды, аминокислоты, глицерол, жирные кислоты, холестерол и его эфиры.
 - ХС превращается в **гормоны** или включается в **состав мембран**,
 - **излишки** мембранного ХС удаляются с помощью ЛПВП,
 - поступающий холестерол **регулирует** количество **апоВ-100-рецептора** и, следовательно, захват ЛПНП,
 - при невозможности удалить ХС часть его **этерифицируется** с олеиновой кислотой ферментом ацил-SКоА:холестерол-ацилтрансферазой (АХАТ),
 - принесенные с эфирами ХС полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) используются для синтеза **эйкозаноидов** или **фосфолипидов**.
3. Около 50% ЛПНП взаимодействуют с апоВ-100-рецепторами гепатоцитов и примерно столько же поглощаются клетками других тканей.



НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз – это отложение ХС и его эфиров в соединительной ткани стенок артерий, в которых выражена механическая нагрузка на стенку (по убыванию воздействия): абдоминальная аорта, коронарная артерия, подколенная артерия, бедренная артерия, тиббиальная артерия, грудная аорта, дуга грудной аорты, сонные артерии.

Стадии атеросклероза

Условно выделяют четыре стадии атеросклероза: 1 и 2 стадии распространены широко и при правильном питании являются обратимыми, 3 и 4 стадии уже имеют клиническое значение и необратимы.

1 стадия – повреждение эндотелия

Это "долипидная" стадия, обнаруживается даже у годовалых детей. Изменения еще неспецифичны и их могут вызывать: дислипидопроteinемия, гипертензия, повышение вязкости крови, курение, вирусные и бактериальные инфекции, свинец, кадмий и т.п.

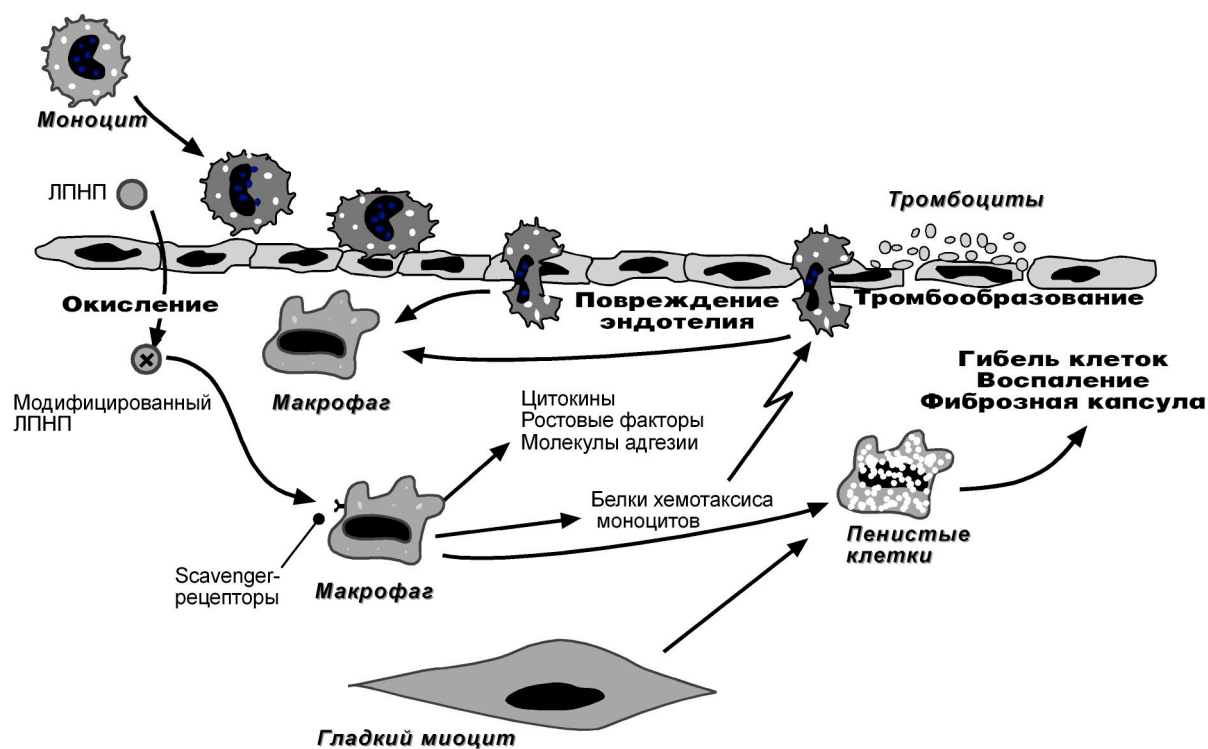
На этой стадии в эндотелии создаются зоны **повышенной проницаемости** и **клейкости**. Внешне это проявляется в разрыхлении и истончении (вплоть до исчезновения) защитного гликокаликса на поверхности эндотелиоцитов, расширении межэндотелиальных щелей. Это приводит к усилению выхода липопротеинов (ЛПНП и ЛПОНП) и моноцитов в интиму.

2 стадия – стадия начальных изменений

Отмечается у большинства детей и молодых людей.

Поврежденный эндотелий и активированные тромбоциты вырабатывают медиаторы **воспаления, факторы роста, эндогенные окислители**. В результате через поврежденный эндотелий в интиму сосудов еще более активно проникают моноциты и способствуют развитию воспаления.

Пусковым моментом для развития атеросклероза является то, что **липопротеины** в зоне воспаления **модифицируются**, например, окислением, гликозилированием, ацетилированием. Такие модифицированные липопротеины теряют способность связываться с апоВ-100-рецептором и проникать в клетки-мишени и, в результате, накапливаются в крови и в интиме сосудов.



Патофизиологические основы атеросклероза

Моноциты, преобразуясь в макрофаги, поглощают **модифицированные** липопротеины при участии "мусорных" рецепторов (*scavenger receptors*). Принципиальным моментом является то, что поглощение модифицированных липопротеинов идет без участия апоВ-100 рецепторов, а, значит, **нерегулируемо!**

Под действием факторов роста гладкомышечные клетки мигрируют в интиму и начинают пролиферировать, превращаясь в макрофагоподобные клетки. Они также накапливают модифицированные ЛПНП.

Накопление липидов в макрофагах быстро истощает невысокие возможности клеток по утилизации свободного и этерифицированного ХС. Они переполняются стероидами и превращаются в **пенистые клетки**. Внешне на эндотелии появляются **липидные пятна и полосы**.

3 стадия – стадия поздних изменений

Внешне проявляется как выступание поверхности в просвет сосуда. Стадия характеризуется следующими особенностями:

- продуцирование бывшими гладкими миоцитами коллагена, эластина и гликозаминогликанов (накопление межклеточного вещества),
- пролиферация и гибель пенных клеток (апоптоз),
- накопление в межклеточном пространстве свободного ХС и этерифицированного ХС,
- инкапсулирование холестерина и формирование фиброзной бляшки.

4 стадия – стадия осложнений

На этой стадии происходят:

- кальцификация бляшки и ее изъязвление, приводящее к липидной эмболии,
- тромбоз из-за адгезии и активации тромбоцитов,
- разрыв сосуда.

Основы лечения

В лечении атеросклероза обязательно должны быть две составляющие: **диета** и **медикаменты**. Целью лечения является снижение концентрации общего ХС плазмы, ХС ЛПНП и ЛПОНП, повышение концентрации ЛПВП.

Диета:

1. Жиры пищи должны включать равные доли насыщенных, моновенасыщенных и полиненасыщенных жиров. Доля жидких (растительных) жиров, содержащих **ПНЖК**, должна быть не менее 30% от всех жиров. Роль ПНЖК в лечении гиперхолестеремии и атеросклероза сводится к:

- ограничению всасывания ХС в тонком кишечнике,
- активации синтеза желчных кислот и фосфатидилхолина,
- усилении желчеотделения,
- снижении синтеза и секреции ЛПНП в печени,
- увеличении синтеза ЛПВП.

2. Потребление высоких количеств овощей, содержащих **целлюлозу** (капуста, морковь, свекла) для усиления перистальтики кишечника, стимуляции желчеотделения и адсорбции ХС. Кроме этого, **фитостероиды** конкурентно снижают всасывание ХС, при этом сами в клетках не усваиваются.

3. Умеренная **физическая нагрузка** – способствует синтезу ЛПВП.

Медикаменты:

1. **Ингибиторы ГМГ-SКоА-редуктазы** (ловастатин, флувастатин) снижают в 2 раза синтез ХС в печени и ускоряют его отток из ЛПВП в гепатоциты.

2. Подавление всасывания ХС в желудочно-кишечном тракте – **анионообменные смолы** (Холестирамин, Холестид, Questran).

3. Препараты **никотиновой кислоты** подавляют мобилизацию жирных кислот из депо и снижают синтез ЛПОНП в печени, а, следовательно, и образование из них ЛПНП в крови.

4. **Фибраты** (клофибрат и т.п.) увеличивают активность липопротеинлипазы, ускоряют катаболизм ЛПОНП и хиломикронов, что повышает переход холестерина из них в ЛПВП и его эвакуацию в печень.

5. Препараты **ω -6 и ω -3 жирных кислот** (Линетол, Эссенциале, Омегапол и т.п.) повышают концентрацию ЛПВП в плазме, стимулируют желчеотделение.

НАРУШЕНИЯ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ

Дислипопротейнемии

Изменения в соотношении и количестве классов липопротеинов не всегда сопровождаются гиперлипидемией, поэтому высокое клинико-диагностическое значение имеет выявление **дислипопротейнемий**.

Причинами дислипопротейнемий может быть изменение активности ферментов обмена липопротеинов, снижение рецепции липопротеинов на клетках, нарушение синтеза апобелков.

Различают несколько типов дислипопротейнемий по Фредриксону.

Тип I. Гиперхиломикронемия

Обусловлена генетическим дефектом **липопротеинлипазы**. В результате, вследствие нарушения превращения хиломикронов в остаточные (ремнантные) формы, снижается их апоЕ-рецепторный эндоцитоз.

Клинически проявляется в раннем возрасте ксантоматозом и гепатоспленомегалией в результате отложения липидов в коже, печени и селезенке. **Первичная** гиперлипидопротейнемия I типа встречается редко и проявляется в раннем возрасте, **вторичная** – сопровождается диабетом, красную волчанку, нефроз, гипотиреоз, проявляется ожирением.

Тип II. Гипер-β-липопротеинемия

1. Подтип IIa (семейная гиперхолестеролемия)

Обусловлена замедлением распада ЛПНП и элиминацией холестерина, связанным с **дефектом** апоВ-100-рецептора и нарушением **рецепторного эндоцитоза**.

2. Подтип IIb

Вызвана **функциональным** снижением активности апоВ-100-рецептора и апоВ-100-рецепторного эндоцитоза ЛПНП. Это развивается при нарушении **формирования** зрелых форм ЛПНП из-за снижения активности ЛХАТ, дефекте апобелка А-1 и др.

Оба подтипа клинически проявляются атеросклеротическими нарушениями. **Первичная** гиперβ-липопротеинемия встречается более часто и наблюдается уже в раннем возрасте, в случае гомозиготной формы заканчивается летальным исходом от инфаркта миокарда в молодом возрасте. **Вторичная** отмечается при нефрозах, заболеваниях печени, миеломной болезни, макроглобулинемии.

Тип III. Гиперβ-гиперпреβ-липопротеинемия или дисβ-липопротеинемия

Обусловлена **дефектом апобелка Е**, ответственного за связывание остаточных хиломикронов и ЛПОНП с рецепторами на гепатоците. В результате извлечение из крови этих частиц снижается и появляются патологически флотирующие ЛПОНП или ЛПНП.

Клинически проявляется атеросклерозом с коронарными нарушениями, чаще встречается у взрослых. У части больных отмечаются плоские, бугорчатые и эруптивные ксантомы. Вторичная гиперлипидопротейнемия III типа встречается у больных системной красной волчанкой и диабетическим кетоацидозом.

Тип IV. Гиперпреβ-липопротеинемия

Обусловлена неадекватно **высоким синтезом триацилглицеролов** в печени в результате поступления избытка глюкозы.

Первичная гиперлипидопротейнемия IV типа приводит к развитию ожирения и атеросклероза после 20 лет, **вторичная** – наблюдается при гипотиреозе, диабете, панкреатите, нефрозе, алкоголизме.

Тип V. Гиперхиломикронемия и гиперпре β -липопротеинемия

Обусловлена умеренным снижением активности **липопротеинлипазы** в результате дефекта апоСII-белка, что приводит к накоплению в крови хиломикронов и ЛПОНП.

Клинически проявляется как I тип дислипопротеинемии.

Гипер- α -липопротеинемия

Известны случаи семейной гипер α -холестеролемии и увеличение ЛПВП в крови при тренировке к длительным физическим нагрузкам.

Алипопротеинемия

1. ан- α -липопротеинемия (танжерская болезнь).

Обусловлена врожденным нарушением синтеза апопротеинов **A-I и A-II**. Клинически проявляется тонзиллитом, рано развивающимся атеросклерозом и ишемической болезнью сердца.

2. а- β -липопротеинемия. Обусловлена снижением синтеза в печени **апопротеина B-100**. Клинически проявляется нарушением всасывания пищевых жиров, пигментным ретиinitом, акантозом и атаксической невропатией.

Гиполипопротеинемия

1. Гипо- α -липопротеинемия часто сочетается с увеличением в крови ЛПОНП и ЛПНП. Клинически проявляется как II, IV и V типы гиперлипопротеинемий, что увеличивает риск возникновения атеросклероза и его осложнений.

2. Гипо- β -липопротеинемия выражается в снижении в крови ЛПНП. Клинически проявляется нарушением всасывания пищевых жиров в кишечнике.

ЛХАТ-недостаточность

Обусловлена генетическим дефицитом фермента **лецитин:холестерол-ацилтрансферазы**.

Клинически проявляется гипохромной анемией, почечной недостаточностью, спленомегалией, помутнением роговицы вследствие накопления незэтерифицированного холестерина в мембранах клеток почек, селезенки, роговицы глаза, эритроцитах.

ЛИПИДОЗЫ

Липидозы относятся к болезням лизосомального накопления, обусловленных дефектами специфических **лизосомальных** гидролаз.

Болезнь Вольмана – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из-за дефекта **кислой эстеразы лизосом**, что обуславливает накопление эфиров холестерина в лизосомах печени, селезенки, надпочечников, костного мозга и тонкого кишечника. Проявляется в первые недели жизни рвотой, диареей и стеатореей, гепатоспленомегалией и двусторонним кальцинозом надпочечников. Больные умирают в возрасте до 6 мес.

Болезнь Шюллера-Кристиана аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется отложением в плоских костях, твердой мозговой оболочке и коже холестерина и его эфиров. Характерными являются деструктивные изменения в костях, остеопороз, мозжечковые расстройства. Заболевание обычно начинается в возрасте до 10 лет, реже позднее. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Течение заболевания прогрессирующее. Дефектный фермент неизвестен.

Болезнь Гоше – отложение цереброзидов в макрофагальных клетках селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга. Возникает в связи с аутосомно-рецессивным отсутствием **гликоцереброзидазы**. Основными симптомами заболевания являются спленомегалия, увеличение печени и селезенки, а также изменения в костях, проявляющиеся в виде остеопороза.

При **болезни Нимана-Пика** наблюдается отложение сфингомиелина в клетках различных органов из-за дефицита **сфингомиелиназы**. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, проявляется резким увеличением печени и селезенки, замедлением психического развития ребенка, появлением слепоты и глухоты. Чаще всего дети погибают в возрасте до 2 лет.

Амавротическая семейная идиотия (болезнь Тея-Сакса) является результатом отложения ганглиозидов в клетках головного мозга, что сопровождается атрофией зрительных нервов, слепотой, слабоумием и смертью в младенческом возрасте.

ГОРМОНЫ

Гормоны (греч. *hormao* – привожу в движение) – это вещества, вырабатываемые специализированными клетками и регулирующие обмен веществ в отдельных органах и во всем организме в целом. Для всех гормонов характерна большая **специфичность** действия и высокая биологическая **активность**.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

Гормоны можно классифицировать по химическому строению, растворимости, локализации их рецепторов и влиянию на обмен веществ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СТРОЕНИЮ

Гормоны – производные аминокислот	Адреналин Норадреналин Тироксин Трийодтиронин
Пептидные и белковые гормоны	Адренокортикотропный гормон (АКТГ) Соматотропный гормон (СТГ) Тиреотропный гормон (ТТГ) Лактотропный гормон (пролактин, ПЛГ) Лютеинизирующий гормон (ЛГ) Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) Окситоцин Кальцитонин Паратгормон Инсулин Глюкагон
Стероидные гормоны	Кортизол Альдостерон Эстрадиол Прогестерон Тестостерон Кальцитриол

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ВЛИЯНИЮ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Вид обмена	Гормоны (основное влияние)
Белковый обмен	Инсулин, СТГ, АКТГ и кортизол, ТТГ и тироксин
Липидно-углеводный обмен	Инсулин, СТГ, АКТГ и кортизол, ТТГ и тироксин, адреналин, глюкагон
Водно-солевой обмен	Альдостерон, АДГ

Обмен кальция и фосфора	Кальцитонин, паратгормон, кальцитриол
Репродуктивная функция	Гонадотропные гормоны и эстрадиол, эстриол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕСТУ СИНТЕЗА

Место синтеза	Гормоны
Гипоталамус	Кортиколиберин, тиреолиберин, гонадолиберин, соматолиберин, меланолиберин, фоллиберин, пролактолиберин. Пролактостатин, соматостатин, меланостатин.
Гипофиз	СТГ, АКТГ, ЛТГ, ТТГ, АДГ, МСГ, ФСГ, ЛГ, окситоцин,
Периферические железы	Инсулин, глюкагон, кортизол, тироксин, адреналин, альдостерон, эстрадиол, эстриол, тестостерон, кальцитонин, паратгормон, кальцитриол

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

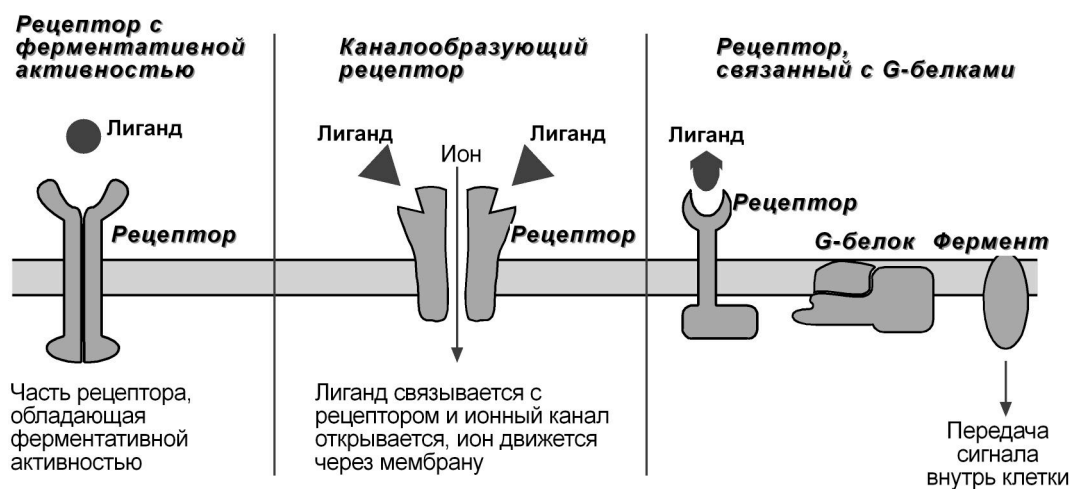
Для регуляции деятельности клетки с помощью гормонов, находящихся в плазме крови, необходимо обеспечить возможность клетки воспринимать и обрабатывать этот сигнал. Эта задача усложняется тем, что сигнальные молекулы (нейромедиаторы, гормоны, эйкозаноиды) имеют разную химическую природу, реакция клеток на сигналы должна быть различной по направленности и адекватной по величине.

В связи с этим, эволюционно сформировались два основных механизма действия сигнальных молекул по **локализации рецептора**:

1. **Мембранный** – рецептор расположен на мембране.
2. **Цитозольный** – рецептор расположен в цитозоле.

МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

В зависимости от способа передачи гормонального сигнала в клетку выделяют три класса мембраносвязанных рецепторов:



Три типа мембранных рецепторов

1. **Каналообразующие** (ионотропные) рецепторы – присоединение лиганда к рецептору вызывает открытие ионного канала на мембране. Таким способом действуют нейромедиаторы (ацетилхолин, глицин, ГАМК, серотонин, гистамин, глутамат), вторичный мессенджер инозитолтрифосфат (ИФ₃).

2. Рецепторы, обладающие **каталитической активностью** – при взаимодействии лиганда с рецептором активируется внутриклеточный домен рецептора, имеющий ферментативную активность (тирозинкиназа, тирозинфосфатаза, гуанилатциклаза). Таким образом работают рецепторы к цитокинам (интерфероны, интерлейкины, факторы роста), к инсулину, пролактину и СТГ.

3. Рецепторы, **связанные с G-белками** – передача сигнала от гормона происходит при посредстве G-белка. G-белок влияет на ферменты, образующие **вторичные посредники (мессенджеры)**.

Последние передают сигнал на внутриклеточные белки. К этому виду относится **аденилатциклазный** и **кальций-фосфолипидный** механизмы. Через такие рецепторы действуют часть медиаторов и пептидные гормоны

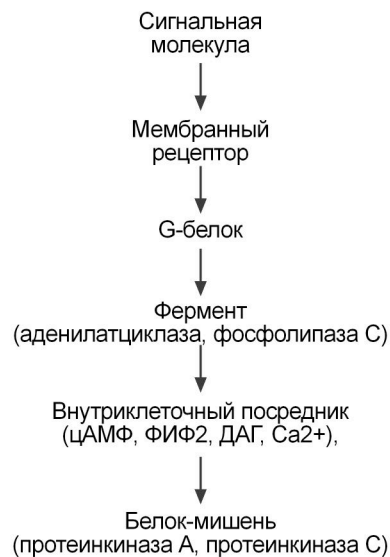


Схема механизма, связанного с G-белками

РЕЦЕПТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С G-БЕЛКАМИ

Аденилатциклазный механизм

По аденилатциклазному механизму действуют гормоны гипофиза (ТТГ, ЛГ, МСГ, ФСГ, АКТГ), кальцитонин, соматостатин, глюкагон, паратгормон, адреналин (через α_2 - и β -адренорецепторы), вазопрессин (через V_2 -рецепторы).

1. Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к изменению конформации последнего.
2. Это изменение передается на G-белок, который состоит из трех субъединиц (α , β и γ), α -субъединица связана с ГДФ.

В составе G-белков α -субъединицы бывают двух типов по отношению к ферменту: активирующие α_s и ингибирующие α_i .

3. В результате взаимодействия с рецептором β - и γ -субъединицы отщепляются, одновременно в α_s -субъединице ГДФ **заменяется** на ГТФ.
4. Активированная таким образом α_s -субъединица **стимулирует аденилатциклазу**, которая начинает синтез цАМФ.
5. Активность α_s -субъединицы сохраняется до тех пор, пока ее ГТФ-азный центр не гидролизует ГТФ до ГДФ. После этого происходит быстрая ресборка G-белка, все возвращается в исходное состояние.
6. **цАМФ – вторичный мессенджер** – в свою очередь связывается с регуляторными субъединицами протеинкиназы A (R) и вызывает их диссоциацию от каталитических. В результате каталитические субъединицы (C) становятся активными.
7. Активная протеинкиназа A фосфорилирует белки и ряд ферментов, среди которых киназа фосфоорилазы гликогена, гормон-чувствительная липаза, транскрипционный фактор CREB (*cAMP-response element-binding protein*).

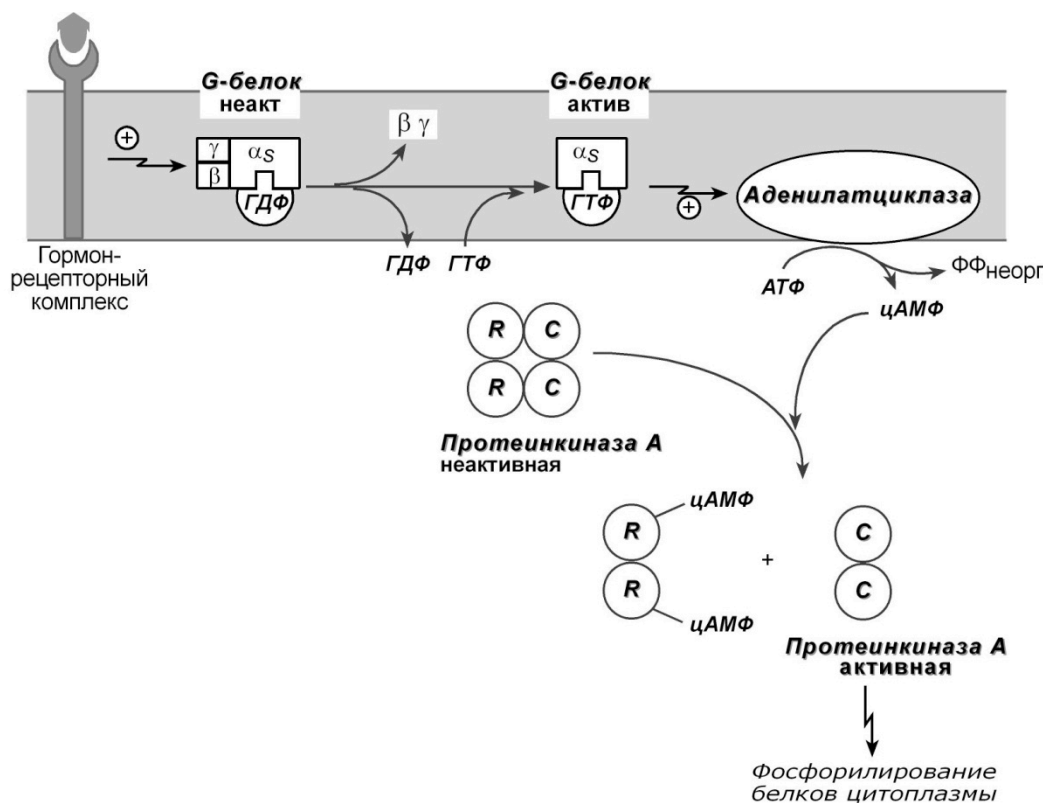


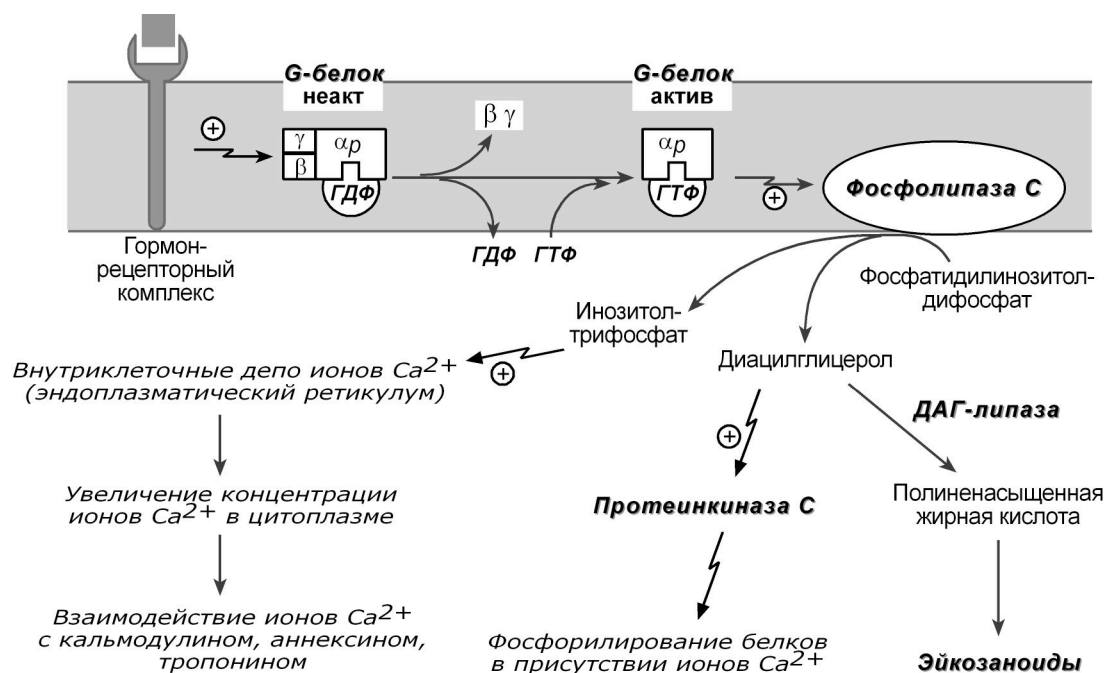
Схема аденилатциклазного механизма действия гормонов

Кальций-фосфолипидный механизм

По этому механизму действуют **вазопрессин** (через V_1 -рецепторы), **адреналин** (через α_1 -адренорецепторы), **ангиотензин II**.

Принцип работы этого механизма совпадает с предыдущим, но вместо аденилатциклазы мишеневым ферментом для α -субъединицы служит фосфолипаза С:

1. Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к изменению конформации последнего.
2. Это изменение передается на G-белок, который состоит из трех субъединиц (α , β и γ), α -субъединица связана с ГДФ.
3. В результате взаимодействия с рецептором β - и γ -субъединицы отщепляются, одновременно в α -субъединице ГДФ **заменяется** на ГТФ.
4. Активированная таким образом α -субъединица **стимулирует фосфолипазу С**, которая гидролизует фосфатидилинозитолдифосфат (ФИФ₂) вторичных мессенджеров **диацилглицерола** (ДАГ) и **инозитолтрифосфата** (ИФ₃).
5. Активность α -субъединицы сохраняется до тех пор, пока ее ГТФ-азный центр не гидролизует ГТФ до ГДФ. После этого происходит быстрая ресборка G-белка, все возвращается в исходное состояние.
6. ИФ₃ – **вторичный мессенджер** – в свою очередь открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме и активацию определенных кальций-связывающих белков, меняя их активность (например, кальмодулина).
7. **Диацилглицерол** является активатором протеинкиназы С, которая в присутствии ионов Ca^{2+} фосфорилирует свои белковые субстраты. **Протеинкиназа С** в основном участвует в процессах клеточной пролиферации. Кроме этого, диацилглицерол имеет и другую сигнальную функцию: он может распадаться на 1-моноацилглицерол и полиеновую кислоту (чаще арахидоновую), из которой образуются **эйкозаноиды**.



Гуанилатциклазный механизм

Данный механизм передачи сигнала в общих чертах схож с аденилатциклазным: после появления какой-либо сигнальной молекулы сигнал воспринимается ферментом гуанилатциклазой и далее передается при помощи вторичного мессенджера **цГМФ**. Последний воздействует на **протеинкиназу G**, которая фосфорилирует определенные белки, чем изменяет активность клетки.

Гуанилатциклаза присутствует во многих органах (сердце, сетчатка глаза, легкие, почки, надпочечники, эндотелий кишечника) и активно участвует в регуляции внутриклеточного метаболизма. В отличие от аденилатциклазы, этот фермент имеет четыре разновидности, три из которых связаны с мембраной, четвертый – цитозольный. Соотношения этих двух форм фермента в различных тканях разные.

Мембраносвязанные формы гуанилатциклазы работают как рецепторы, обладающие каталитической активностью. Их лигандами являются предсердный (ANP) и мозговой (BNP) натрийуретические пептиды. Действие этих пептидов на гладкие мышцы сосудов вызывает их расслабление и снижение артериального давления, в канальцах почек – подавляет реабсорбцию ионов Na^+ .

Цитозольная (растворимая) форма фермента взаимодействует в цитозоле с другими сигнальными молекулами – оксид азота, пероксинитрит, супероксид-анион-радикал, которые связываются с гемом активного центра фермента и изменяют его активность. Эти лиганды выступают как вазодилататоры, ингибиторы агрегации тромбоцитов, противовоспалительные агенты.

ЦИТОЗОЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

По цитозольному механизму действуют **стероидные** гормоны и гормоны **щитовидной** железы. Будучи гидрофобными молекулами, они попадают в клетки путем простой диффузии и прочно связываются с рецепторами, расположенными в цитоплазме. Комплекс гормон-рецептор в некоторых случаях дополнительно модифицируется и активируется. Далее он проникает в ядро, где может связываться с ядерным рецептором. В результате гормон приобретает сродство к ДНК. Связываясь с **гормон-чувствительным элементом** в ДНК, гор-

мон влияет на транскрипцию определенных генов и изменяет концентрацию РНК в клетке и, соответственно, количество определенных белков в клетке.

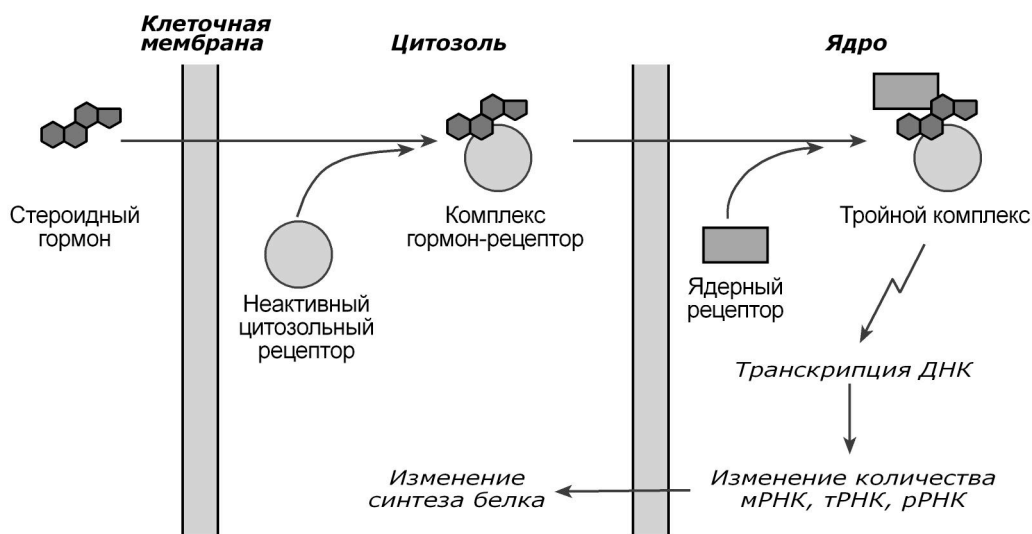


Схема цитозольного механизма действия гормонов

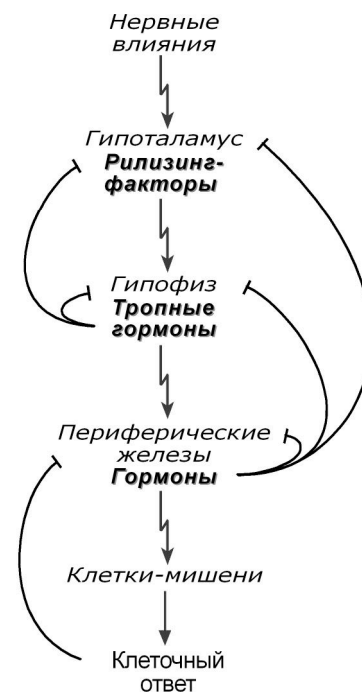
ИЕРАРХИЯ И ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

Большинство гормональных систем взаимосвязаны между собой и образуют иерархическую лестницу. Верхнюю часть лестницы занимает система гормонов **гипоталамуса**, контролируемая центральной нервной системой. На стимулирующие или тормозящие стимулы из ЦНС клетки гипоталамуса отвечают выбросом веществ, которые носят название **либерины** и **статины** соответственно. Эти нейрогормоны с кровотоком достигают аденогипофиза, где стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) биосинтез и секрецию тропных гормонов.

Тропные гормоны воздействуют на периферические железы, стимулируя выделение соответствующих гормонов. К подобным системам относятся группы гормонов тиреоидной функции, глюкокортикоидной функции и профиль половых гормонов.

Регуляция таких систем осуществляется по принципу **обратной отрицательной связи**: накопление гормонов периферических желез тормозит секрецию рилизинг-факторов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза. Наиболее значительно это проявляется в отношении регуляции синтеза и секреции **стероидных** гормонов.

Подавляющее действие на активность эндокринных желез может оказывать и конечный ответ клеток-мишеней, как в случае с регуляцией секреции инсулина и глюкагона, гормонов обмена кальция.



Направления обратной отрицательной связи в регуляции действия гормонов

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Семейство гипоталамических гормонов – **рилизинг-факторов** – включает небольшие пептиды, образующиеся в ядрах гипоталамуса. Их функция – регуляция секреции гормонов аденогипофиза: стимулирование – **либерины** и подавление – **статины**. Доказано существование семи либеринов и трех статинов.

Тиреолиберин – стимулирует секрецию тиреотропного гормона и пролактина, является антидепрессантом.

Кортиколиберин – стимулирует секрецию АКТГ и β -эндорфина, широко влияет на деятельность нервной, эндокринной, репродуктивной, сердечно-сосудистой, иммунной систем.

Гонадолиберин (люлиберин) – стимулирует высвобождение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Гонадолиберин присутствует также в гипоталамусе, участвуя в центральной регуляции полового поведения.

Фоллиберин – стимулирует высвобождение фолликулостимулирующего гормона.

Пролактилиберин – стимулирует секрецию лактотропного гормона.

Пролактостатин – снижает синтез и секрецию лактотропного гормона.

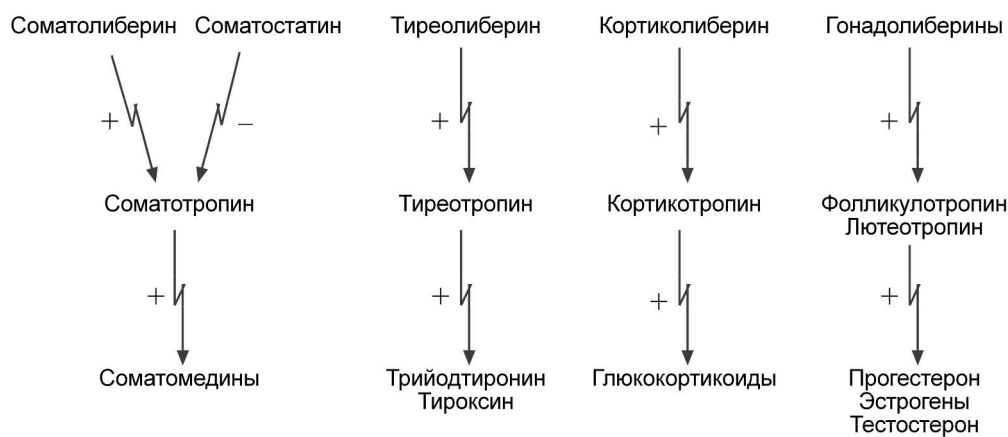
Соматолиберин повышает синтез и секрецию гормона роста.

Соматостатин – ингибирует секрецию ТТГ, пролактина, АКТГ и СТГ из гипофиза. Он образуется также в островках поджелудочной железы и контролирует высвобождение глюкагона, инсулина и гормонов желудочно-кишечного тракта.

Меланостимулирующий фактор, пентапептид оказывает стимулирующее действие на меланотропный гормон.

Меланостатин, может быть три- или пентапептидом, обладает антиопиоидным эффектом и активностью в поведенческих реакциях.

Кроме рилизинг-гормонов в гипоталамусе синтезируются также антидиуретический гормон (**вазопрессин**) и **окситоцин**.



Регуляция некоторых гормональных систем

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Строение

Представляет собой белок, включающий 191 аминокислоту с молекулярной массой 22 кДа и периодом полураспада 20-25'.

Синтез

Осуществляется в ацидофильных клетках гипофиза – подкласс соматотрофов с волнообразной секрецией и пиком каждые 20-30'.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют:

- гипогликемия (при физической нагрузке и кратком голодании),
- гормоны – андрогены и эстрогены, трийодтиронин (через высвобождение соматолиберина),
- некоторые аминокислоты (например, аргинин),
- медленная фаза сна (вскоре после засыпания, особенно у детей).

Уменьшают: гипергликемия, соматомедины.

Механизм действия

Рецептор с каталитической тирозинкиназной активностью.

Существенную роль в рост-стимулирующих эффектах гормона играет инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1, соматомедин С), вырабатываемый в клетках после воздействия на нее СТГ.

Мишени и эффекты

Мишенью для СТГ и ИФР-1 являются костная, хрящевая, мышечная, жировая ткани и печень.

Белковый обмен: вызывает положительный азотистый баланс, повышает транспорт аминокислот в печень, мышечную, хрящевую и костную ткани, активирует все стадии биосинтеза белка. Рост-активирующее действие гормона на кости и мышцы наиболее отчетливо проявляется в детском и подростковом возрасте.

Нуклеиновый обмен: активирует синтез РНК и ДНК.

Углеводный обмен:

- снижает чувствительность к инсулину, подавляет переход глюкозы в периферические ткани, стимулирует глюконеогенез в печени, что вызывает **гипергликемию**.
- в печени повышает запасы гликогена (вместе с глюкокортикоидами и инсулином).
- в мышцах подавляет гликолиз и стимулирует синтез гликогена.
- у детей стимулирует образование хондроитинсульфата в костной ткани.

Липидный обмен: активирует липолиз, накопление жирных кислот в крови и, при недостатке инсулина, кетогенез. В целом СТГ переводит ткани на использование жирных кислот.

Минеральный обмен: Стимулирует гидроксилирование и активацию витамина D по C_1 в почках. Формирует положительный баланс Mg, Ca, P, Na, K, Cl, SO_4 .

Патология

Гипофункция

- при уменьшении выработки и снижении концентрации в крови возникает **гипофизарный нанизм** (карликовость). Проявляется в раннем детстве (на 1-4 году), критерием служит снижение скорости роста до 4 см в год и менее.
- при наличии дефектов в клетках печени на рецепторном и пострецепторном уровне (резистентность к СТГ) развивается **синдром Ларона**,
- при наследственном снижении продукции ИФР-1 в мишеневых клетках отсутствуют рост-стимулирующие эффекты гормона. Примером могут служить **пигмеи**, племена Центральной Африки.
- при нарушении синтеза у **взрослых** отмечается снижение мышечной массы и тенденция к гипогликемии.

Гиперфункция

- у **детей** возникает **гигантизм**, так как еще нет заращения эпифизарных щелей и возможен ускоренный рост кости,

- у **взрослых** развивается **акромегалия** – из-за акрального роста кости происходит увеличение размера носа, стопы, кистей, челюсти.

ВАЗОПРЕССИН (АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН)

Строение

Представляет собой пептид, включающий 9 аминокислот, с периодом полураспада 2-4 минуты.

Синтез

Осуществляется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Отсюда в точку секреции (заднюю долю гипофиза) вазопрессин отправляется в виде прогормона, состоящего из двух частей – собственно АДГ и нейрофизина. В ходе транспортировки происходит процессинг – гидролиз проАДГ на зрелый гормон и белок нейрофизин.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют:

- возбуждение осморецепторов в гипоталамусе и в портальной вене печени (повышение осмолярности плазмы при обезвоживании, почечной или печеночной недостаточности),
- активация барорецепторов сердца (снижение объема крови в сосудистом русле),

В зрелом и пожилом возрасте количество осморецепторов снижается и, значит, снижается чувствительность гипоталамуса к обезвоживанию.

- эмоциональный и физический стресс, интерлейкин 6, никотин, морфин, ацетилхолин, ангиотензин II.

Уменьшают: этанол, глюкокортикоиды.

Механизм действия

Зависит от рецепторов:

- **кальций-фосфолипидный механизм**, проявляется при высоких концентрациях, сопряжен с V_1 рецепторами гладких мышц артериол, печени, тромбоцитов, с V_3 -рецепторами аденогипофиза и структур головного мозга.
- **аденилатциклазный механизм** – с V_2 рецепторами почечных канальцев.



Мишени и эффекты

Почки

Увеличивает реабсорбцию воды в эпителиоцитах дистальных канальцев и собирательных трубочек, благодаря "выставлению" на мембрану транспортных белков для воды – аквапоринов:

- через аденилатциклазный механизм вызывает **фосфорилирование** молекул аквапоринов (только тип 2, AQP2), их взаимодействие с белками микротубул и путем экзоцитоза встраивание аквапоринов в апикальную мембрану,
- по тому же механизму стимулирует **синтез** аквапоринов.

Сосудистая система

Через кальций-фосфолипидный механизм поддерживает стабильное давление крови, стимулируя тонус сосудов:

- повышает тонус гладких мышц сосудов кожи, скелетных мышц и миокарда (в меньшей степени),
- повышает чувствительность механорецепторов в каротидных синусах к изменениям артериального давления,

Патология

Гипофункция

Проявляется в виде **несахарного диабета** (*diabetes insipidus* – безвкусный диабет). Его частота примерно 0,5% всех эндокринных заболеваний. Проявляется большим объемом мочи до 8 л/сутки, жаждой и полидипсией, сухостью кожи и слизистых, вялостью, раздражительностью.

Существуют разные причины гипофункции:

1. **Первичный** несахарный диабет – дефицит АДГ при нарушении синтеза или повреждении гипоталамо-гипофизарного тракта (переломы, инфекции, опухоли).
2. **Нефрогенный** несахарный диабет:
 - наследственный – нарушение **рецепции** АДГ в канальцах почек,
 - приобретенный – **заболевания** почек, повреждение канальцев солями лития при лечении больных психозами.

3. **Гестагенный** (при беременности) – повышенный распад вазопрессина аргининаминопептидазой плаценты.
4. **Функциональный** – временное (у детей до года) повышение активности **фосфодиэстеразы** в почках, приводящее к нарушению действия вазопрессина.

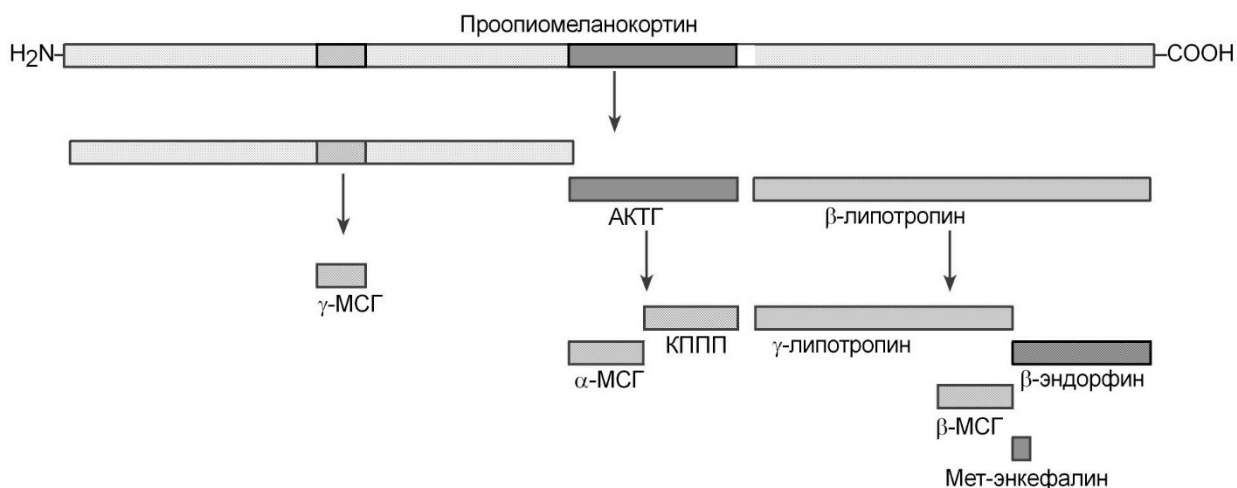
Гиперфункция

Синдром неадекватной секреции – при образовании гормона какими-либо опухолями, при заболеваниях мозга. Появляется риск водной интоксикации и дилуционная гипонатриемия.

СЕМЕЙСТВО ПЕПТИДОВ ПРООПИОМЕЛАНКОРТИНА

Проопиомеланокортин представляет собой пептид, включающий 254 аминокислоты. При его гидролизе в клетках переднего и промежуточного гипофиза появляются три основные группы пептидов этого семейства:

1. **Адренокортикотропный** гормон (АКТГ) из которого может образоваться **α -меланоцитстимулирующий** гормон (МСГ) и кортикотропиноподобный промежуточный пептид (КППП).
2. **β -Липотропин**, служащий предшественником **γ -липотропина**, **β -МСГ** и **β -эндорфина**.
3. **γ -Меланоцитстимулирующий** гормон.



Роль проопиомеланокортина как предшественника гормонов гипофиза

Указанные пептиды способны претерпевать дополнительные модификации с образованием новых регуляторных пептидов. Механизмы действия и эффекты большинства производных проопиомеланокортина недостаточно изучены.

ЛИПОТРОПНЫЙ ГОРМОН

β -Липотропин представляет собой полипептид. **Мишенью** являются жировая ткань, где он стимулирует липолиз и мобилизацию жирных кислот.

Основная роль – предшественник эндогенных опиатов α -, β -, γ -эндорфинов в головном мозге, которые вызывают обезболивание, снятие ощущений страха и т.п.

МЕЛАНОЦИТСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН

Представляет собой группу пептидов α -МСГ, β -МСГ, γ -МСГ. Синтез происходит в средней доле гипофиза. Действует по аденилатциклазному механизму. **Мишенью** являются меланоциты кожи, радужки, пигментного эпителия сетчатки глаза, в которых стимулирует меланиногенез и пигментацию.

Гиперфункция проявляется как **симптом** усиленной пигментации кожи при первичной недостаточности коры надпочечников (болезни Аддисона), в связи с чем такой гипокортицизм также называют "бронзовая болезнь".

ГОРМОНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

КАЛЬЦИТРИОЛ

Строение

Представляет собой производное витамина D и относится к стероидам.

Синтез

Образующийся в коже под действием ультрафиолета и поступающие с пищей холекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂) гидроксилируются в печени по C₂₅ и в почках по C₁. В результате формируется 1,25-диоксихолекальциферол (**кальцитриол**).

Активность 1α-гидроксилазы обнаружена во многих клетках и значение этого заключается в активации 25-оксихолекальциферола для собственных нужд клетки (аутокринное и паракринное действие).

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: Гипокальциемия повышает гидроксилирование по C₁ в почках через увеличение секреции паратгормона, стимулирующего этот процесс.

Уменьшают: Избыток кальцитриола подавляет гидроксилирование по C₁ в почках.

Механизм действия

Цитозольный.

Мишени и эффекты

Эффекты кальцитриола могут быть геномные и негеномные, эндокринные и паракринные.

1. Геномный эффект кальцитриола заключается в регуляции концентрации кальция и фосфата в крови:
 - в **кишечнике** индуцирует синтез белков, отвечающих за всасывание кальция и фосфатов,
 - в **почечных канальцах** повышает реабсорбцию ионов кальция и фосфатов,
 - в **костной ткани** усиливает активность остеобластов.
2. Посредством негеномных паракринных механизмов гормон регулирует количество ионов Ca²⁺ в клетке:
 - способствует минерализации кости **osteoblastами**,
 - влияет на активность **иммунных клеток** и модулирует их иммунные реакции,
 - участвует в проведении **нервного возбуждения**,
 - поддерживает тонус сердечной и скелетной мускулатуры.
3. Также действие кальцитриола сопровождается **подавлением** секреции паратиреоидного гормона.

Патология

Гипофункция

см витамин D

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Строение

Представляет собой пептид из 84 аминокислот с молекулярной массой 9,5 кДа.

Синтез

Идет в паращитовидных железах. Реакции синтеза гормона высоко активны.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: Гипокальциемия.

Уменьшают: Избыток кальция. Ионы кальция активируют кальций-чувствительную протеазу, гидролизующую один из предшественников гормона.

Механизм действия

Аденилатциклазный.

Мишени и эффекты

Эффект паратиреоидного гормона заключается в **увеличении** концентрации кальция и снижении концентрации фосфата в крови. Это достигается тремя способами:

Костная ткань

- при высоком уровне гормона активируются остеокласты и происходит деструкция костной ткани,
- при низких концентрациях гормона активируется перестройка кости и остеогенез.

Почки

- увеличивается реабсорбция **кальция** и магния,
- уменьшается реабсорбция **фосфатов**, аминокислот, карбонатов, натрия, хлоридов, сульфатов,
- также в клетках проксимальных канальцев гормон стимулирует активность **1 α -гидроксилазы**, которая осуществляет гидроксилирование 25-оксикальциферола по C₁ с образованием **кальцитриола**.

Кишечник

- при участии кальцитриола усиливает всасывание кальция и фосфатов.

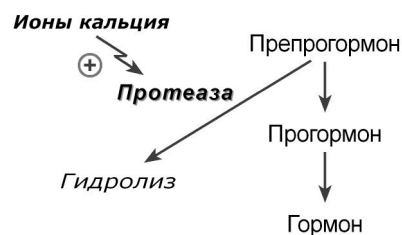
Гипофункция

Возникает при случайном удалении желез при операциях на щитовидной железе, аутоиммунной деструкции ткани желез. Возникающая гипокальциемия и гиперфосфатемия проявляется в виде высокой нервно-мышечной возбудимости, судорог, тетании. При резком снижении кальция возникает дыхательный паралич, ларингоспазм.

Гиперфункция

Первичный гиперпаратиреоз возникает при аденоме желез. Нарастающая гиперкальциемия вызывает повреждение почек, мочекаменную болезнь.

Вторичный гиперпаратиреоз является результатом почечной недостаточности, при которой происходит нарушение образования кальцитриола, снижение концентрации кальция и компенсаторное возрастание синтеза паратиреоидного гормона.



Регуляция синтеза паратиреоидного гормона

КАЛЬЦИТОНИН

Строение

Представляет собой пептид, включающий 32 аминокислоты с молекулярной массой 3,6 кДа.

Синтез

Осуществляется в парафолликулярных клетках щитовидной железы.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: ионы кальция, глюкагон.

Механизм действия

Аденилатциклазный.

Мишени и эффекты

Эффект кальцитонина заключается в **уменьшении** концентрации кальция и фосфата в крови. В **костной** ткани подавляет активность остеокластов, что улучшает вход кальция и фосфатов в кость. В **почках** подавляет реабсорбцию Ca, P, Na, K, Mg.

Патология

Не отмечено.

ГОРМОНЫ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Строение

Представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 30 кДа, состоит из двух субъединиц α и β , α -субъединица схожа с таковой гонадотропных гормонов, β -субъединица специфична для ТТГ.

Синтез

Осуществляется в базофильных тиреотрофах гипофиза.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: тиреолиберин, охлаждение (закаливание, обливание холодной водой); также усиливается в вечернее время суток.

Уменьшают: соматостатин, тироксин и трийодтиронин (по механизму обратной отрицательной связи).

Механизм действия

Аденилатциклазный (связанный с участием Gi-белка) и кальций-фосфолипидный механизмы.

Мишени и эффекты

1. Обеспечивает **жизнедеятельность** щитовидной железы
 - стимулирует углеводный обмен (гликолиз, ПФП), синтез гетерополисахаридов,
 - повышает синтез белков, фосфолипидов и нуклеиновых кислот,
 - усиливает рост и пролиферацию тиреоидных клеток,
 - стимулирует васкуляризацию щитовидной железы.
2. Стимулирует **гормональную** активность щитовидной железы
 - повышает захват йода и его включение в тиреоглобулин,
 - активирует все стадии образования трийодтиронина и тироксина, в том числе увеличивает экспрессию гена тиреопероксидазы.

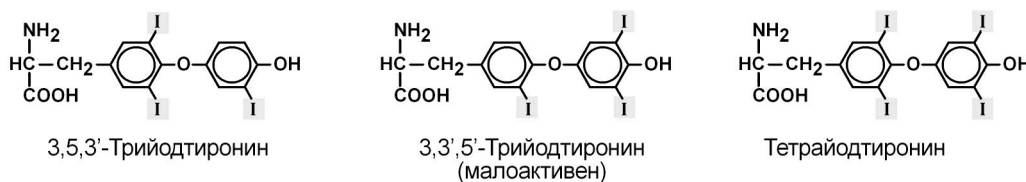
Патология

При уменьшении выработки ТТГ изменяется масса тела, повышается утомляемость, возникают симптомы гипотиреоза (см ниже).

ЙОДТИРОНИНЫ

Строение

Представляют собой йодированные производные аминокислоты тирозина.



Строение три- и тетрайодтиронов

Синтез

Осуществляется в фолликулярных клетках щитовидной железы. Йодиды поступают из крови в клетку симпортом с ионами Na^+ и из клетки в фолликулярное пространство диффузией. На апикальной мембране клеток **селен-зависимая гемсодержащая тиреопероксидаза** йодирует остатки тирозина в тиреоглобулине с образованием моно- и диiodпроизводных (МИТ, ДИТ) тирозина. Фермент способен катализировать три последовательные реакции:

- окисление йодид-иона до молекулярного йода с использованием H_2O_2 ,
- замещение водорода ароматического кольца тирозина на йод,
- конденсация части МИТ и ДИТ до йодтиронов, при этом доля триiodтиронина (T_3) и тетрайодтиронина (тироксин, T_4) составляет около 30% от всех йодпроизводных.

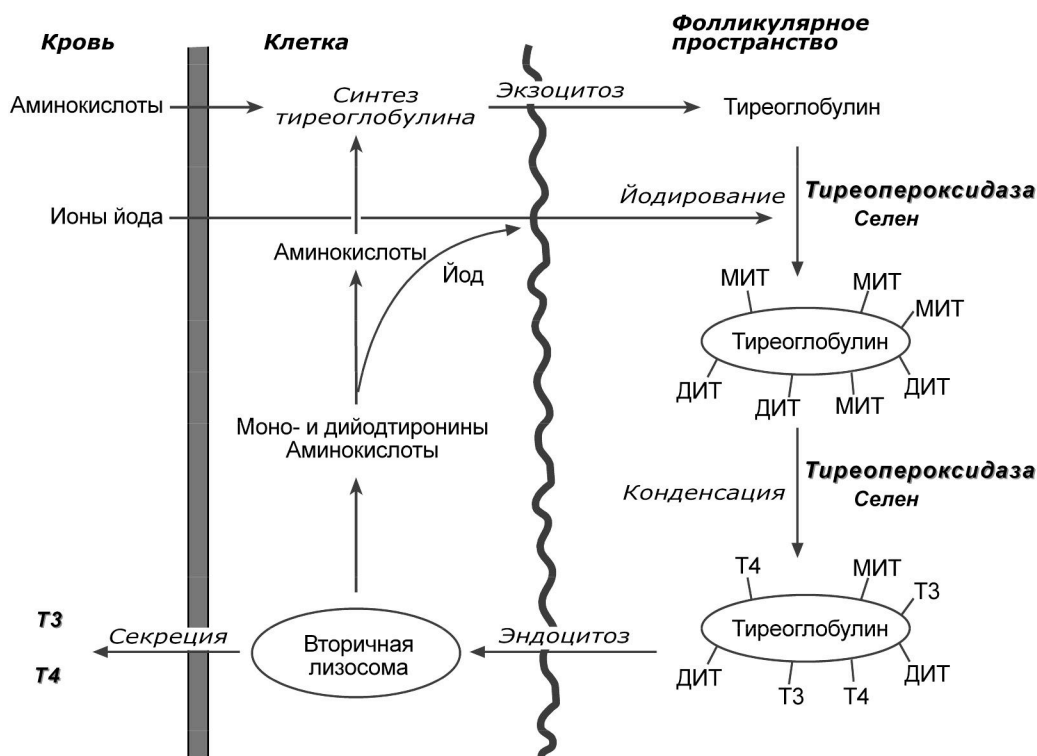


Схема синтеза гормонов щитовидной железы

Йодированный тиреоглобулин хранится во внеклеточных коллоидах, при тиреотропной стимуляции пиноцитируется фолликулярными клетками, сливается с лизосомами и гидролизуется. Три- и тетрайодтиронин секретируются в кровь. В крови гормоны транспортируются специфическим глобулином, а также альбумином.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: тиреотропный гормон на этапах поглощения йода, синтеза тиреоглобулина, эндозитоза и секреции T_3 и T_4 в кровь.

Уменьшают: тироксин и трийодтиронин (по механизму обратной отрицательной связи), высокие концентрации **йода** в крови (бесконтрольный прием препаратов КJ).

Механизм действия

Цитозольный.

Мишени и эффекты

Рецепторы к йодтиронионам имеют все ткани организма. В клетках-мишенях тироксин дейодируется и активной формой является **трийодтиронин** (3,5,3'-производное). Эта реакция ослаблена у плода, новорожденных и престарелых.

Главным эффектом трийодтирониона является повышение **активности Na^+, K^+ -АТФазы**, что приводит к быстрому расходованию АТФ. В митохондриях увеличивается количество АТФ/АДФ-транслоказы и потребление кислорода, что запускает катаболизм углеводов и липидов. Побочным эффектом усиления катаболизма является наработка тепла.

Белковый обмен:

- усиливает транспорт аминокислот в клетки.
- активирует синтез дифференцировочных белков в ЦНС, гонадах, костной ткани и обуславливает развитие этих тканей.
- создает "биохимический климат" для белкового анаболизма в органах-мишенях гормона роста, являясь здесь его синергистом.

Углеводный обмен: Увеличивает гликогенолиз и аэробное окисление глюкозы.

Жировой обмен: Повышает чувствительность тканей к катехоламинам, что стимулирует липолиз и β -окисление жирных кислот, подавляет стероидогенез. В печени усиливает синтез желчных кислот.

Нуклеиновый обмен: Активирует начальные стадии синтеза пуринов и пиримидинов, стимулирует дифференцировочный синтез РНК и ДНК.

Также трийодтиронин

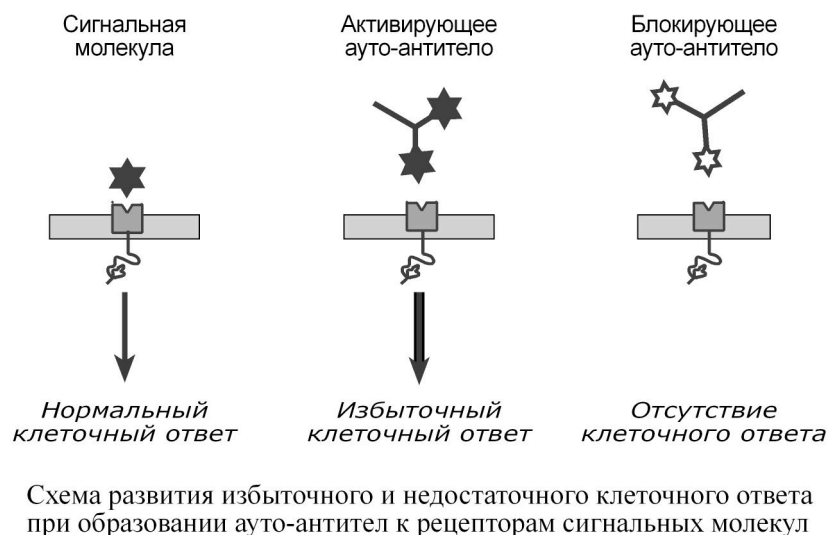
- усиливает выделение соматолиберина, что стимулирует секрецию **гормона роста**, также опосредует его метаболические эффекты,
- в надпочечниках он подавляет синтез **катехоламинов**.

Патология

Гипофункция

Причина. Развивается при снижении синтеза гормонов в результате недостаточной стимуляции со стороны гипофиза и гипоталамуса, при заболевании самой железы, при нехватке необходимых веществ (аминокислоты, йод, селен). В 90% случаев причиной **выраженного** гипотиреоза является **болезнь Хашимото**, при которой вырабатываются блокирующие аутоантитела к рецепторам ТТГ.

Клиническая картина. Симптомами гипотиреоза, зачастую неспецифическими, являются отечность, сухость кожи и волос, брадикардия, увеличение массы тела, повышение диастолического давления (точнее – понижение систолического), вялость, сонливость, запоры, чувствительность к холоду, бледность, скованность мышц, психическая инертность, апатия.



При наличии выраженного гипотиреоза у плодов, новорожденных и детей младшего возраста развивается **кретинизм**, у подростков – отставание в физическом развитии, позднее половое созревание, функциональная дебилность, т.е. замедление мышления, снижение успеваемости в школе, неспособность к творческой деятельности, утрата чувства юмора.

При возникновении выраженного гипотиреоза у женщин отмечается **бесплодие** и **галакторея** (см Регуляция синтеза пролактина), у обоих полов – деменция, психоз.

Гиперфункция

Причина. 90% случаев выраженного гипертиреоза вызвано наличием активирующих аутоантител к рецепторам ТТГ. В этом случае заболевание носит название **болезнь фон Базедова** (в отечественной и европейской литературе) или **болезнь Грейвса** (в американской литературе).

Клиническая картина. Симптомами гипертиреоза являются субфебрильная температура (до 37,5°C, особенно к вечеру), нервное возбуждение, эмоциональная лабильность и нервозность (плаксивость), похудание, мышечная слабость, повышение аппетита, тахикардия, потливость, непереносимость жары, тремор, диарея.

ГОРМОНЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗ

КАТЕХОЛАМИНЫ

Строение

Представляют собой производные аминокислоты тирозина.

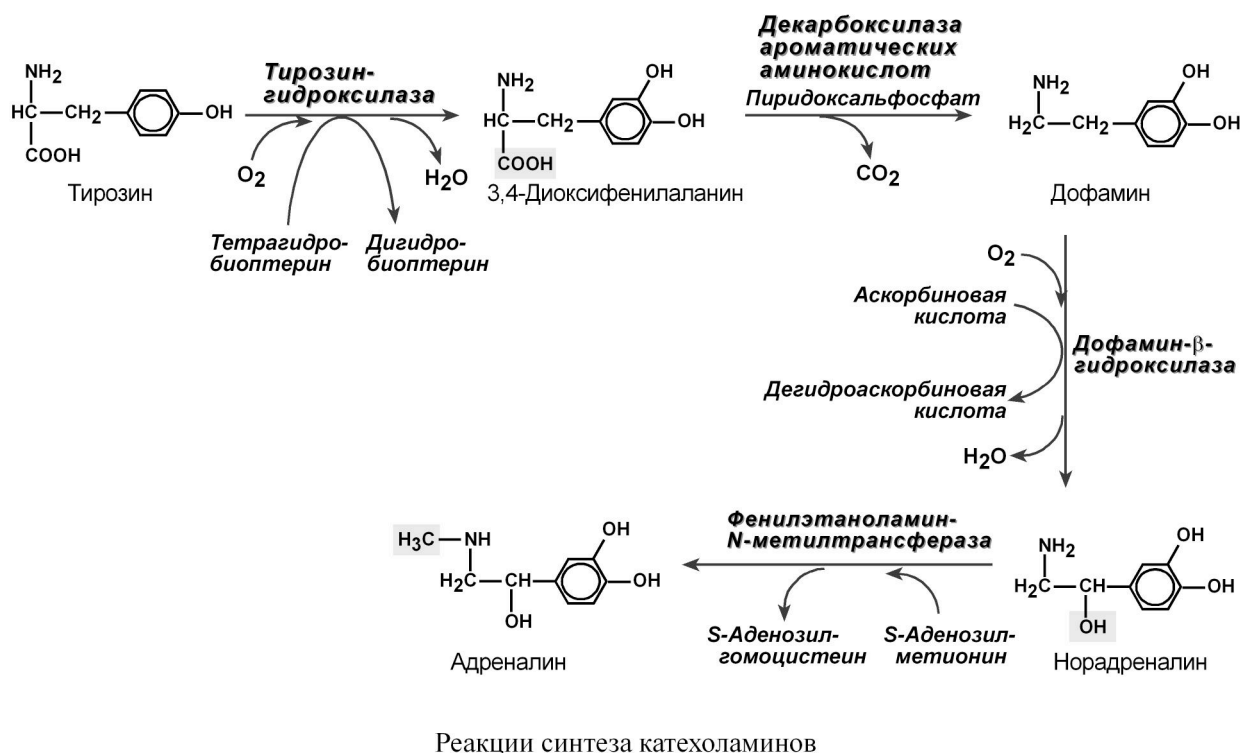
Синтез

Осуществляется в клетках мозгового слоя надпочечников (80% всего адреналина), синтез норадреналина (80%) происходит также в нервных синапсах.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: стимуляция чревного нерва, стресс.

Уменьшают: гормоны щитовидной железы.



Механизм действия

В зависимости от рецептора:

1. Аденилатциклазный механизм:

- при задействовании α_2 -адренорецепторов аденилатциклаза ингибируется,
- при задействовании β_1 - и β_2 -адренорецепторов аденилатциклаза активируется.

2. Кальций-фосфолипидный механизм при возбуждении α_1 -адренорецепторов.

Конечный эффект гормонов зависит от преобладания типа рецепторов на клетке и концентрации гормона в крови.

Мишени и эффекты

При возбуждении **α_1 -адренорецепторов** (печень, сердечно-сосудистая и мочеполовая системы):

- активация гликогенолиза,
- сокращение гладких мышц кровеносных сосудов и мочеполовой системы.

При возбуждении **α_2 -адренорецепторов** (жировая ткань, поджелудочная железа, почки):

- подавление липолиза, секреции инсулина, секреции ренина.

При возбуждении **β_1 -адренорецепторов** (есть во всех тканях):

- активация липолиза,
- увеличение силы и частоты сокращений миокарда.

При возбуждении **β_2 -адренорецепторов** (есть во всех тканях):

- стимуляция гликогенолиза в печени и мышцах, и глюконеогенеза в печени,
- расслабление гладких мышц бронхов, кровеносных сосудов, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта.

В жировой ткани α_2 -адренорецепторы возбуждаются при низких концентрациях адреналина – в результате снижается липолиз. При высоких концентрациях адреналина стимулируются β_1 - β_2 - β_3 -адренорецепторы и липолиз активируется.

В целом катехоламины отвечают за реакции адаптации к острым стрессам – "борьба или бегство":

- продукция жирных кислот для мышечной активности,

- гипергликемия для повышения устойчивости ЦНС,
- снижение анаболических процессов через уменьшение секреции инсулина.

Более отчетливо адаптация прослеживается в физиологических реакциях:

- **мозг** – усиление кровотока и стимуляция обмена глюкозы,
- **сердечно-сосудистая система** – увеличение силы и частоты сокращений миокарда,
- **легкие** – расширение бронхов, улучшение вентиляции и потребления кислорода,
- **мышцы** – стимуляция гликогенолиза, усиление сократимости,
- **печень** – увеличение продукции глюкозы за счет глюконеогенеза и гликогенолиза,
- **жировая ткань** – усиление липолиза,
- **кожа** – снижение кровотока,
- **лимфоидная ткань** – активация протеолиза.

Патология

Гиперфункция

Опухоль мозгового вещества надпочечников **феохромоцитома**. Ее диагностируют только после проявления гипертензии и лечат удалением опухоли.

Глюкагон

Строение

Представляет собой полипептид, включающий 29 аминокислот с молекулярной массой 3,5 кДа и периодом полураспада 3-6 мин.

Синтез

Осуществляется в клетках поджелудочной железы и в клетках тонкого кишечника.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: гипогликемия, адреналин.

Уменьшают: глюкоза, жирные кислоты.

Механизм действия

Аденилатциклазный.

Мишени и эффекты

Жировая ткань

Повышает активность внутриклеточной гормон-чувствительной ТАГ-липазы и, соответственно, стимулирует липолиз.

Печень

- активация глюконеогенеза и гликогенолиза,
- за счет повышенного поступления жирных кислот из жировой ткани усиливает кетогенез.

Патология

Гиперфункция

Глюкагонома – редко встречающееся новообразование из группы нейроэндокринных опухолей. У больных отмечается гипергликемия и поражение кожи и слизистых оболочек.

Инсулин

Строение

Представляет собой полипептид, состоящий из двух цепей А и В, связанных между собой дисульфидными мостиками, в инсулине человека 51 аминокислота и ММ 5,7 Д.

Синтез

Синтезируется в клетках поджелудочной железы в виде проинсулина, в этом виде он упаковывается в секреторные гранулы и уже здесь образуется инсулин и С-пептид.

Регуляция синтеза и секреции

Активируют синтез и секрецию:

- глюкоза крови – главный регулятор, пороговая концентрация для секреции инсулина – 5,5 ммоль/л,
- жирные кислоты и аминокислоты,
- влияние *n.vagus* – находится под контролем гипоталамуса, активность которого определяется концентрацией глюкозы крови,
- гормоны ЖКТ: холецистокинин, секретин, гастрин, энтероглюкагон, желудочный ингибирующий полипептид,
- хроническое воздействие гормона роста, глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестинов.

Механизм действия

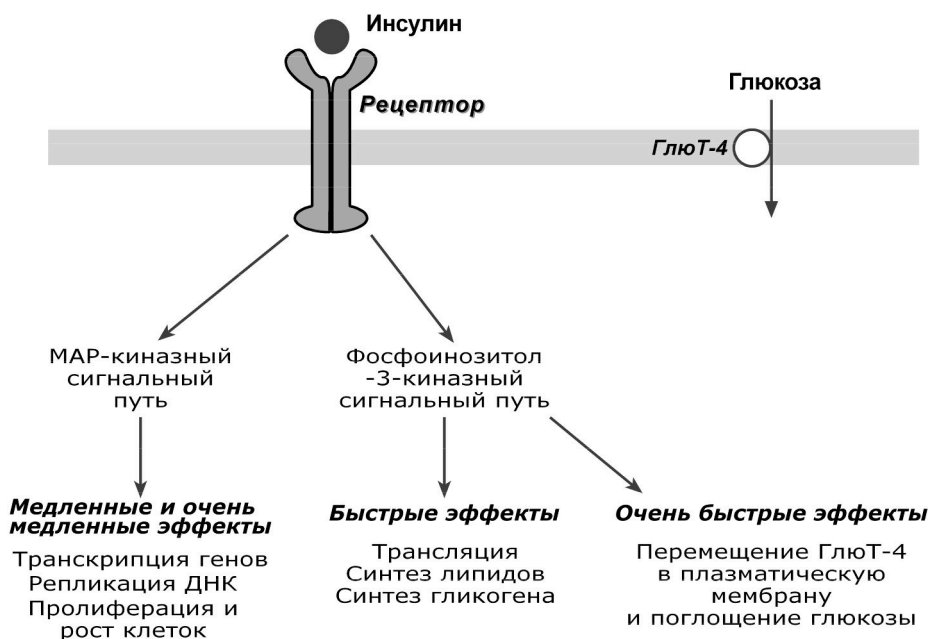
Рецептор инсулина представляет собой гликопротеин, построенный из двух димеров, каждый из которых состоит из α - и β -субъединиц.

После связывания инсулина с рецептором активируется ферментативный домен рецептора. Так как он обладает тирозинкиназной активностью, то фосфорилирует внутриклеточные белки, которые называются **субстраты инсулинового рецептора**.

Дальнейшие события развиваются по двум направлениям:

1. Активация **фосфоинозитол-3-киназы** с дальнейшей каскадной активацией метаболических ферментов – в основном контролируют реакции обмена белков, углеводов и липидов. Результатом являются **быстрые и очень быстрые** эффекты инсулина – активация ГлюТ-4 и поступление глюкозы в клетку, изменение активности "метаболических" ферментов – гормон-чувствительной липазы, гликогенсинтазы, гликогенфосфорилазы и киназы гликогенфосфорилазы, ацетил-SКоА-карбоксилазы и других.
2. Активация каскада реакций, приводящих к действию **МАР-киназы** (*mitogen-activated protein kinase*). Этот каскад запускает **медленные** эффекты – рост, пролиферация и дифференцировка клеток, процессы апоптоза и антиапоптоза.

Тем не менее, такое подразделение условно, так как в клетке присутствуют ферменты, чувствительные к активации и того и другого каскадного пути.



Общее представление о двух механизмах действия инсулина

Мишени и эффекты

Быстрые эффекты

Печень

- активация гликолиза (гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы) и гликогеногенеза (гликогенсинтазы),
- подавление глюконеогенеза,
- усиление синтеза жирных кислот (активация ацетил-SКоА-карбоксилазы, пальмитатсинтазы) и ЛПОНП,
- повышение синтеза холестерина (активация ГМГ-SКоА-редуктазы),
- ускорение пентозофосфатного пути (активация глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы),
- торможение эффектов глюкагона (активация фосфодиэстеразы).

Мышцы

- стимулирует транспорт глюкозы в клетки (активация Глут-4),
- стимуляция гликогеногенеза (активация гликогенсинтазы),
- усиливает транспорт нейтральных аминокислот в мышцы,
- стимулирует трансляцию (рибосомальный синтез белков).

Жировая ткань

- стимулирует транспорт глюкозы в клетки (активация Глут-4),
- стимулирует переход жирных кислот в клетки (активация липопротеинлипазы),
- усиление синтеза жирных кислот (активация ацетил-SКоА-карбоксилазы, индукция пальмитатсинтазы),
- повышение синтеза ТАГ (снижение активности гормон-чувствительной липазы).

Медленные эффекты

Медленные эффекты заключаются в изменении транскрипции генов и скорости трансляции ферментов, отвечающих за обмен веществ, за рост и деление клеток. Благодаря этому повышается **синтез** ферментов обмена **углеводов** (глюкокиназы и пируваткиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), метаболизма **липидов** (АТФ-цитрат-лиазы, ацетил-SКоА-карбоксилазы, синтазы жирных кислот, цитозольной малатдегидрогеназы),

Очень медленные эффекты растягиваются на сутки и реализуют **митогенез** и размножение клеток.

Именно группой очень медленных эффектов объясняется "парадокс" наличия инсулинорезистентности адипоцитов при сахарном диабете 2 типа и одновременное увеличение массы жировой ткани, запасание в ней липидов под влиянием гипергликемии и инсулина.

Патология

Гипофункция

Инсулинзависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) – полиэтиологическое заболевание, связанное:

- со снижением количества β -клеток островков Лангерганса,
- с нарушениями на уровне синтеза инсулина,
- с мутациями, приводящими к молекулярному дефекту гормона,
- со снижением числа рецепторов к инсулину и их аффинности в клетках-мишенях,
- с нарушениями внутриклеточной передачи гормонального сигнала.

Выделяют **два основных типа** сахарного диабета:

1. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД, диабет I типа) – диабет детей и подростков (ювенильный), его доля составляет около 20% от всех случаев СД;
2. Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД, диабет II типа) – диабет взрослых, его доля – около 80%.

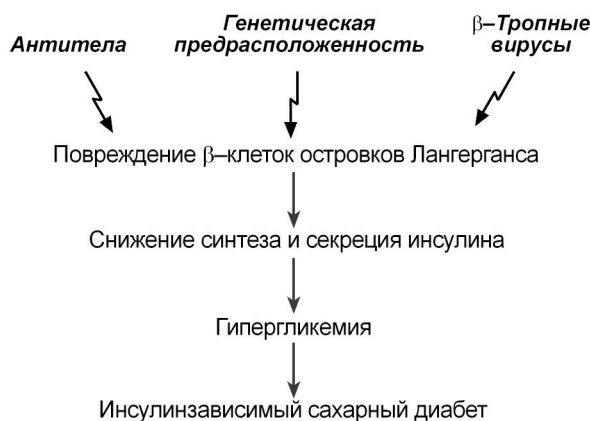
Подразделение типов СД на взрослый и ювенильный не всегда корректно, так как встречаются случаи развития ИНЗСД в раннем возрасте, также ИНЗСД может переходить в инсулинзависимую форму.

Сравнительная характеристика типов сахарного диабета

	Инсулинзависимый сахарный диабет	Инсулиннезависимый сахарный диабет
Возраст	Дети, подростки	Средний, пожилой
Начало	Острое (несколько дней)	Постепенное (годы)
Внешний вид (до лечения)	Худощавое	У 80% ожирение
Снижение массы тела (до лечения)	Обычно есть	Не характерно
Концентрация инсулина в крови	Снижена в 2-10 раз	В норме или повышена
Концентрация С-пептида	Резко снижена или отсутствует	В норме или повышена
Семейный анамнез	Отягощен редко	Часто отягощен
Зависимость от инсулина	Полная	Только у 20%
Склонность к кетоацидозу	Есть	Нет

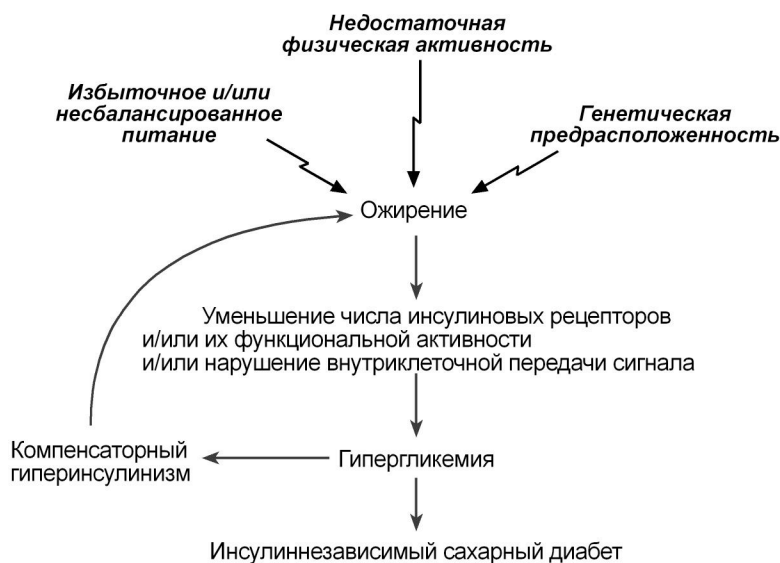
Причины

Развитие **ИЗСД** обусловлено **недостаточным синтезом инсулина** в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Среди причин этого в настоящее время на первый план выдвигаются аутоиммунные поражения и инфицирование β -тропными вирусами (вирусы Коксаки, Эпштейна-Бар, эпидемического паротита).



Этиология инсулин-зависимого сахарного диабета

Для **ИНЗСД** ведущей причиной является **инсулинорезистентность** из-за снижения чувствительности клеток-мишеней к гормону. Причиной инсулинорезистентности могут быть рецепторные и пострецепторные механизмы.



Этиология инсулин-независимого сахарного диабета

Механизмы инсулинорезистентности

Рецепторные механизмы

1. **Функциональные** нарушения рецепторов – замедляют связывание инсулина и увеличивают время ответа на него:
 - увеличение диаметра и площади поверхности жировых клеток (ожирение) - снижение скорости образования рецепторных микроагрегатов,
 - повышенная вязкость мембран (снижение доли ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах, увеличение содержания холестерина),

- блокирование инсулиновых рецепторов антителами,
 - нарушение мембран в результате активации процессов ПОЛ.
2. **Структурные нарушения рецепторов** – не позволяют связываться с гормоном или отвечать на его сигнал:
- изменение конформации рецепторов инсулина под влиянием продуктов окислительного стресса.

Пострецепторные механизмы

Сопровождаются ослаблением проведения сигнала через ФИ-3-киназный путь:

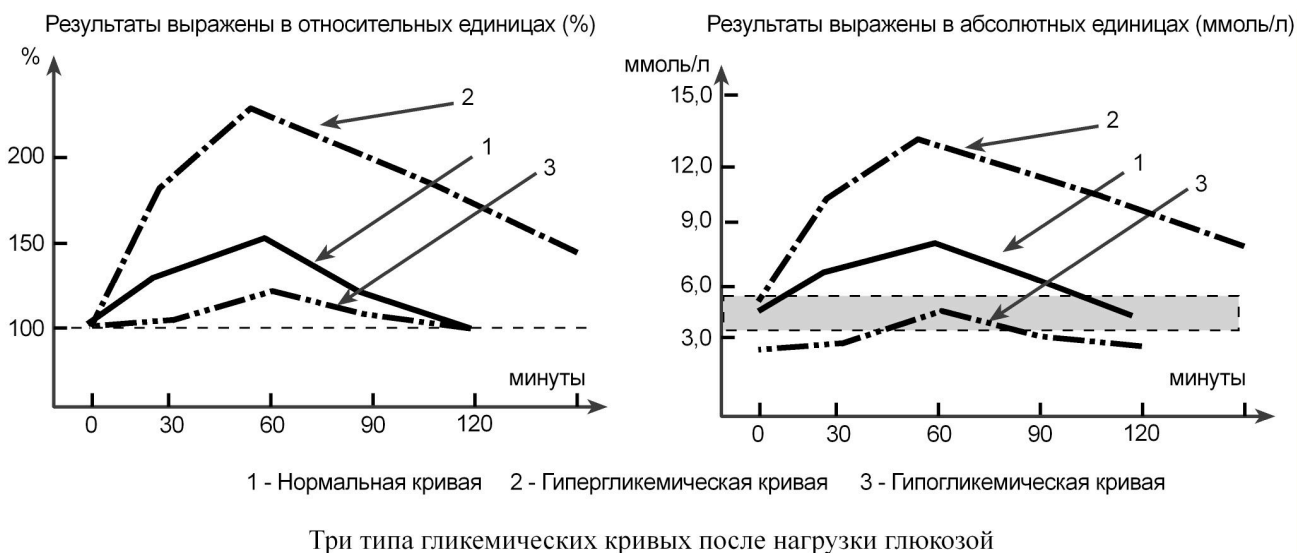
1. Дефекты трансмембранных переносчиков глюкозы (ГлюТ4).
2. Нарушение активации белков сигнального пути. В настоящее время **главной причиной инсулинорезистентности** считают ухудшение взаимодействия инсулинового рецептора со своими субстратами и нарушение активности фосфоинозитол-3-киназы.

Диагностика

Диагноз инсулинзависимого сахарного диабета ставится если:

1. Имеются классические симптомы (полиурия, полидипсия, снижение массы тела) и концентрация глюкозы натощак в повторных анализах капиллярной крови более 6,1 ммоль/л.
2. В сомнительных (и только!) случаях – отсутствие симптомов в сочетании неоднозначностью результатов анализов – рекомендуется нагрузочная проба с глюкозой. Она заключается в приеме испытуемым глюкозы из расчета 1,5-2,0 г на кг массы тела. Пробы крови отбирают непосредственно перед приемом глюкозы (нулевая минута, "тощаковый" уровень) и далее через 30, 60, 90 и 120 минут, при необходимости на 180 минуте.

В норме повышение концентрации глюкозы составляет 50-75% к 60 минуте исследования и снижается до исходных величин к 90-120 минутам. В абсолютных единицах **по рекомендации ВОЗ** подъем уровня глюкозы должен быть не более 7,5 ммоль/л при исходном 4,0-5,5 ммоль/л.



Гипергликемические кривые проявляются повышенным в 2-3 раза уровнем глюкозы крови после нагрузки, что свидетельствует о нарушении гормональных взаимодействий. Нормализация показателей происходит крайне медленно и завершается не ранее 150-180 минут. Наиболее частой причиной таких кривых является скрытый сахарный диабет 2 типа или повреждение паренхимы печени. Избыток катехоламинов при феохромоцитоме и трийодтиронина при гиперфункции щитовидной железы, гиперкортицизм, заболевания гипоталамуса и гипофиза также проявляются в виде гипергликемической кривой.

Гипогликемические кривые – повышение концентрации глюкозы не более чем на 25% с быстрым возвращением к исходным значениям. Наблюдаются при аденоме островков

Лангерганса, гипотиреозе, гипофункции коры надпочечников, заболеваниях кишечника и дисбактериозе, гельминтозе.

Иногда пробы берут только на 0 и 120 минутах, однако это нежелательно, так как упускается дополнительная информация о состоянии организма. Например, по крутизне восходящей части кривой можно судить об активности *n. vagus*, отвечающего за секрецию инсулина, о **всасывающей** функции кишечника, о способности **печени** усваивать глюкозу. К примеру, "голодная" печень с истощенными запасами гликогена более активно потребляет глюкозу из крови воротной вены по сравнению с "сытой", и подъем кривой более плавный. Аналогичная кривая наблюдается при ухудшении всасывания глюкозы вследствие заболевания слизистой **кишечника**. При циррозе печени отмечается обратная картина.

Осложнения сахарного диабета

Быстрые последствия

Быстрые последствия, как правило, характерны для ИЗСД.

1. **Высокая гипергликемия** – так как практически отсутствует влияние эндогенного инсулина и превалирует влияние глюкагона, адреналина, кортизола, гормона роста.

2. **Глюкозурия** – в результате превышения почечного порога для глюкозы, т.е. концентрации глюкозы в крови, при которой она появляется в моче (около 10,0 ммоль/л). В норме в моче уровень глюкозы 0,8 ммоль/л и до 2,78 ммоль/сут, в других единицах около 0,5 г/сут, при СД количество теряемой глюкозы составляет до 100 г/сут и более.

3. Преобладание **катаболизма белков** над анаболизмом ведет к накоплению продуктов азотистого обмена, в первую очередь мочевины и ее повышенному выведению. Углеродный скелет аминокислот уходит в **глюконеогенез**.

4. Глюкоза и мочевина осмотически удерживают воду в просвете почечного канальца и возникает **полиурия**. Объем мочи возрастает в 2-3 раза. Активируется центр жажды и начинается **полидипсия**.

5. Повышенный распад ТАГ в жировой ткани и печени обуславливает аномально высокое окисление жирных кислот и накопление их недоокисленных продуктов – кетоновых тел. Это приводит к **кетонемии**, **кетонурии** и **кетоацидозу**. При сахарном диабете концентрация кетоновых тел возрастает в 100-200 раз и достигает 350 мг% (норма 2 мг% или 0,1-0,6 ммоль/л).

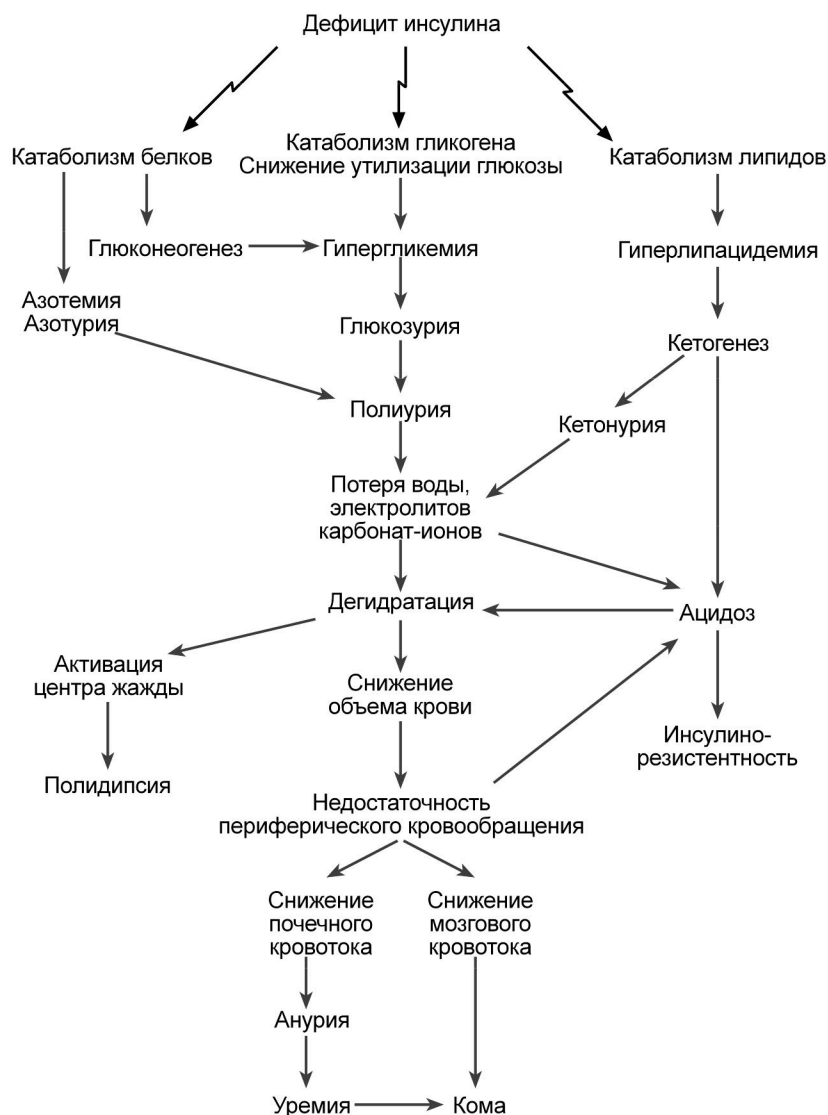
6. При **полиурии** с мочой теряются ионы **натрия** и **калия**, и ионы **бикарбоната**, что усугубляет ацидоз.

7. В результате п.п.4,5,6 возникает **дегидратация** (в тяжелых случаях до 5 л) организма, которая заключается в падении объема крови, приводит к обезвоживанию клеток и их сморщиванию (дряблая кожа, запавшие глаза, мягкие глазные яблоки, сухость слизистых), уменьшению артериального давления. Ацидоз вызывает одышку (дыхание Куссмауля) и дополнительную дегидратацию.

8. Дегидратация неминуемо приводит к **недостаточности кровообращения** в тканях – активируется анаэробный гликолиз, накапливается лактат и в дополнение к кетоацидозу возникает **лактоацидоз**.

10. Закисление среды вызывает изменение взаимодействия инсулина с рецепторами, клетки становятся нечувствительными к инсулину – **инсулинорезистентность**.

11. Ацидоз крови уменьшает концентрацию 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Это, повышая сродство гемоглобина к кислороду, создает тканевую гипоксию и усугубляет лактоацидоз.



Быстрые осложнения инсулиновой недостаточности

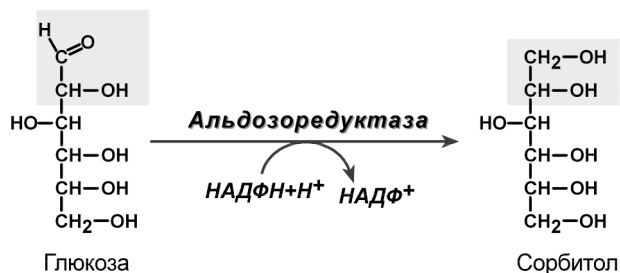
Отдаленные последствия

Характерны для обоих типов СД.

Гипергликемия резко повышает потребление глюкозы инсулиннезависимыми тканями (в частности, клетки артериальных стенок, эндотелий, клетки Шванна, эритроциты, хрусталик и сетчатка глаза, семенники и гломерулярные клетки почек), в них вынужденно активируются особые пути метаболизма глюкозы. Интенсивность последних определяется только доступностью глюкозы:

1. Превращение глюкозы в сорбитол.

Сорбитол плохо проникает через клеточные мембраны, его накопление в цитозоле приводит к осмотическому набуханию клеток и нарушению их функций. Например, возникновение катаракты хрусталика, развитие нейропатий (нарушение осязания) из-за нарушений в клетках Шванна.



2. Неферментативное гликозилирование различных белков, изменение их свойств и активация их синтеза за счет избытка энергии:

- увеличивается синтез гликопротеинов **базальной мембраны почечных клубочков**, что приводит к окклюзии капилляров и нарушению фильтрации,
- увеличивается синтез гликопротеинов в **стекловидном теле и сетчатке глаза**, что вызывает отек сетчатки и кровоизлияния,
- гликозилированные **белки хрусталика** объединяются в крупные агрегаты, рассеивающие свет, что вызывает помутнение хрусталика и катаракту,
- гликозилирование **гемоглобина** в эритроцитах, образование гликозилированного гемоглобина HbA_{1C},
- гликозилирование белков **свертывающей системы**, что увеличивает вязкость крови,
- гликозилирование белков **ЛПНП** уменьшает их связывание с рецепторами и повышает концентрацию ХС в крови, что вызывает макроангиопатии и развитие атеросклероза сосудов мозга, сердца, почек, конечностей.
- гликозилирование белков **ЛПВП**, что усиливает их сродство к рецепторам и быструю элиминацию из кровотока.

Из-за трех последних нарушений возникают макроангиопатии, развивается атеросклероз сосудов мозга, сердца, почек, конечностей. Характерно в основном для ИНЗСД.

ГРУППА ГОРМОНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Окситоцин

Строение

Представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислот и периодом полураспада 5 минут.

Синтез

Осуществляется в гипоталамусе. В точку секреции – заднюю долю гипофиза – гормон попадает по аксонам с белком-переносчиком нейрофизинном.

Регуляция синтеза и секреции

Стимулируют секрецию раздражение грудных сосков (кормление грудью), беременность, увеличение частоты секс-контактов, стресс, сон, серотонин.

Механизм действия

Точно не известен. Связан с регуляцией количества простагландинов в клетке и изменением потоков ионов Ca^{2+} и Na^{+} .

Мишени и эффекты

Матка

Изменяя ионные потоки в **миометрии матки**, вызывает ее сокращение. С повышением срока беременности чувствительность матки к гормону возрастает.

Молочная железа

В миоэпителиальных клетках альвеол стимулирует спазм протоков и выделение молока.

Жировая ткань

Увеличивает потребление глюкозы и, следовательно, синтез триацилглицеролов.

ПРОЛАКТИН (МАММОТРОПИН, ЛАКТОТРОПНЫЙ ГОРМОН, ЛТГ)

Строение

Представляет собой пептид из 198 аминокислот с молекулярной массой 23 кДа.

Синтез

Осуществляется в ацидофильных клетках гипофиза – подкласс лактотрофов

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: пролактолиберин и тиреолиберин (имеет значение при первичном гипотиреозе!), эстрогены.

Уменьшают: (подавляет транскрипцию) пролактостатин (является дофамином).

Стимулируют секрецию: раздражение грудных сосков при кормлении грудью, беременность, увеличение частоты секс-контактов, стресс, сон, серотонин, эстрогены, ангиотензин II.

Снижает секрецию диоксифенилаланин (ДОФА).

Механизм действия

Рецептор с ферментативной тирозинкиназной активностью. Конечным результатом гормон-рецепторного взаимодействия является регуляция транскрипции генов.

Мишени и эффекты

В почках, наряду с паратгормоном и СТГ, стимулирует гидроксилирование и активацию витамина D.

У женщин

- повышает синтез РНК казеиногена, лактозосинтазы и ДНК,
- стимулирует рост молочной железы и ее лактацию в присутствии достаточного уровня женских половых гормонов, кортикостероидов и инсулина,
- при беременности поддерживает активность желтого тела и секрецию прогестерона,
- принимает участие в поддержании материнского инстинкта.

У мужчин

- в клетках Лейдига увеличивает синтез тестостерона,
- стимулирует предстательную железу и ее секрецию,
- потенцирует действие ЛГ и ФСГ на сперматогенез и активность сперматозоидов.

Патология

Гипофункция

Синдром Шихана – фактором риска является избыточная кровопотеря при родах, что приводит к нарушению кровоснабжения и некрозу гипофиза. Первым признаком является прекращение лактации, далее обнаруживаются другие симптомы гипопитуитаризма.

Гиперфункция

Причина. Избыточный синтез возникает при гипотиреозе, гормонпродуцирующих опухолях, хронической почечной недостаточности.

Клиническая картина. В результате развивается бесплодие у мужчин и женщин, импотенция и гинекомастия мужчин, аменорея и галакторея женщин.

Повышенный уровень гормона при послеродовой лактации оказывает небольшое анэвуляторное действие на яичники, что может снизить вероятность новой беременности.

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

К ним относят **фолликулостимулирующий (ФСГ)** и **лютеинизирующий (ЛГ)** гормоны, хориогонин человека.

Строение

ФСГ и ЛГ представляют собой гликопротеины с молекулярной массой 30 кДа.

Хориогонин – гормон плаценты, также является гликопротеином. Все эти гормоны состоят из субъединиц α и β , β -субъединица у каждого гормона индивидуальна, α -субъединица у них одинакова и схожа с α -субъединицей тиреотропного гормона.

Синтез

Осуществляется в гонадотрофах гипофиза.

Регуляция синтеза и секреции

Гонадолиберин **активирует** синтез и секрецию волнообразно с циклом около 90'.

Уменьшают синтез эндорфины и половые гормоны опосредованно через подавление синтеза гонадолиберина. Половые гормоны в зависимости от их концентрации напрямую подавляют секрецию этих гормонов.

Механизм действия

Аденилатциклазный.

Мишени и эффекты

У мужчин

Лютеинизирующий гормон

- в клетках Лейдига увеличивает синтез холестерина и далее тестостерона.

Фолликулостимулирующий гормон

- стимулирует рост семенных канальцев, семенников, инициирует сперматогенез,
- действует на клетки Сертоли семенников и повышает синтез андрогенсвязывающего белка, обеспечивающего захват из крови и транспорт тестостерона к семявыносящим канальцам и придатку яичка. Это позволяет повысить концентрацию тестостерона в данном месте и стимулировать сперматогенез.

У женщин

Лютеинизирующий гормон

- в желтом теле увеличивает синтез холестерина, прогестерона и андрогенов,
- в результате эстрадиол-зависимого повышения концентрации вызывает индукцию овуляции.

Фолликулостимулирующий гормон

- активирует рост фолликулов и готовит их к действию ЛГ,
- усиливает превращение андрогенов в эстрогены.

Патология

Гипофункция

- у детей возникает позднее половое созревание,
- у женщин – олигоменорея, отсутствие овуляции и бесплодие, атрофия молочной железы и гениталий,
- у мужчин – импотенция, азооспермия, атрофия тестикул,
- у обоих полов – снижение либидо, роста волос на теле, истончение кожи и ее морщины.

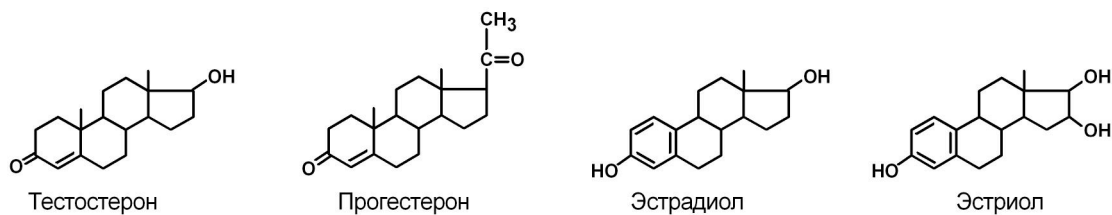
Гиперфункция

У женщин повышение ФСГ приводит к дисфункциональным маточным кровотечениям.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Строение

Являются производными холестерина – стероиды.



Строение половых гормонов

Синтез

Женские гормоны: эстрогены синтезируются в фолликулах яичников, прогестерон – в желтом теле. Частично гормоны могут образовываться в адипоцитах в результате ароматизации андрогенов.

Мужские гормоны: на 95% тестостерон синтезируется в клетках Лейдига семенников и на 5% в периферических тканях при метаболизме андрогенов, образованных в сетчатой и пучковой зонах надпочечников.

Механизм действия

Цитозольный.

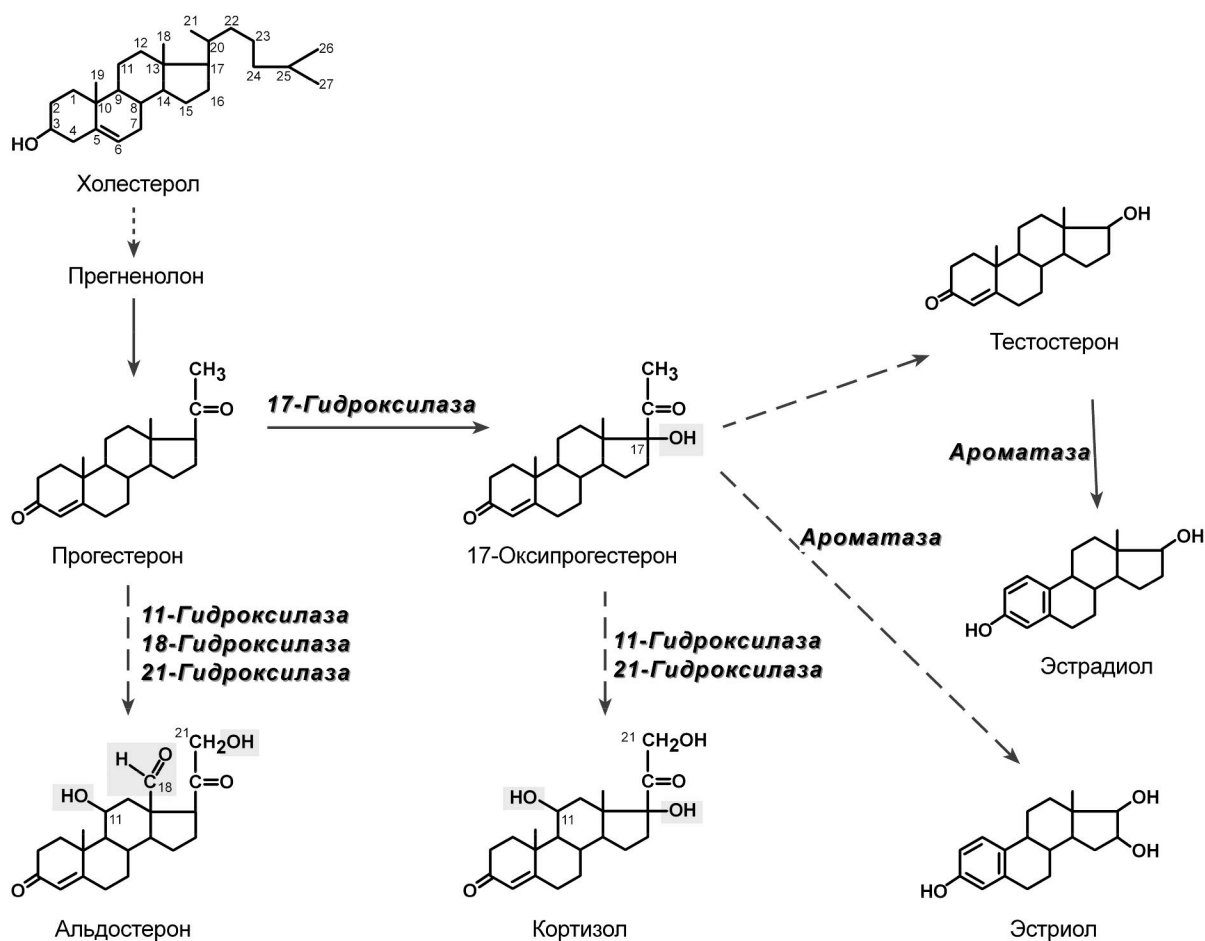


Схема синтеза стероидных гормонов и ключевые ферменты синтеза

ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Регуляция синтеза и секреции

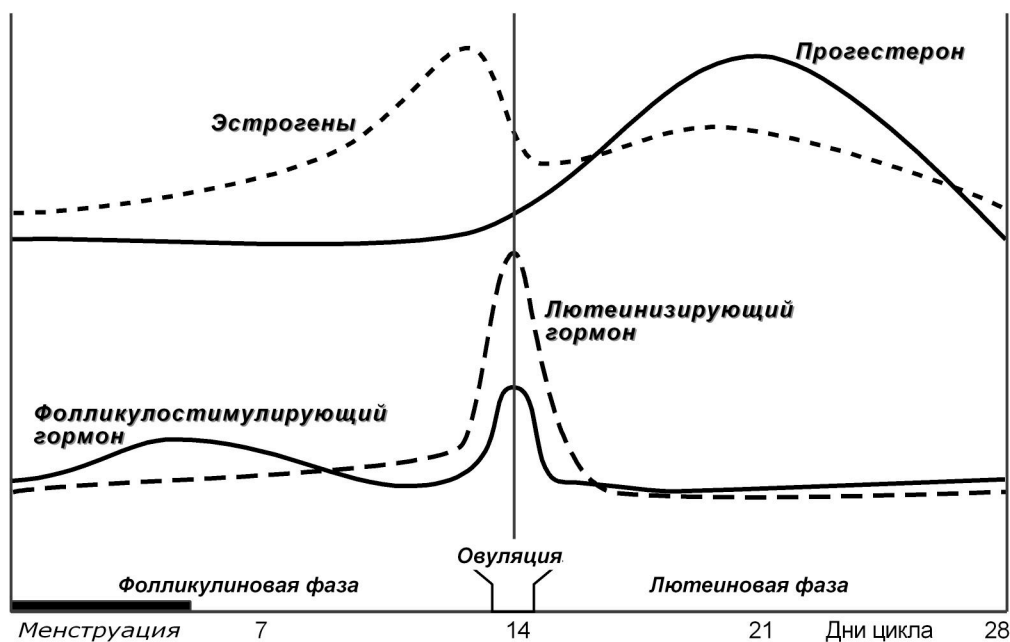
Активируют: синтез эстрогенов – лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, синтез прогестерона – лютеинизирующий гормон.

Уменьшают: половые гормоны по механизму обратной отрицательной связи.

Гормональный цикл женщины

1. В начале цикла несколько фолликулов начинают увеличиваться в размерах в ответ на ФСГ-стимуляцию. Затем один из фолликулов начинает расти быстрее.
2. Под влиянием ЛГ гранулезные клетки этого фолликула синтезируют эстрогены, которые подавляют секрецию ФСГ и способствуют регрессии других фолликулов.
3. Постепенное накопление эстрогенов к середине цикла является стимулом для секреции ФСГ и ЛГ перед овуляцией.
4. Резкое повышение концентрации ЛГ также может быть обусловлено постепенным накоплением прогестерона (под влиянием того же ЛГ) и срабатыванием механизма обратной положительной связи.
5. После овуляции образуется желтое тело, продуцирующее прогестерон.
6. Высокие концентрации стероидов подавляют секрецию гонадотропных гормонов, желтое тело в результате дегенерирует и синтез стероидов снижается. Это вновь активирует синтез ФСГ и цикл повторяется.

При возникновении беременности желтое тело стимулируется хорионическим гонадотропином, который начинает синтезироваться через две недели после овуляции.



Гормональные изменения во время менструального цикла женщины

Мишени и эффекты

Эстрогены

1. При половом созревании эстрогены активируют **синтез белка и нуклеиновых кислот** в органах половой сферы и обеспечивают **формирование половых признаков**: ускоренный рост и закрытие эпифизов длинных костей, определяют распределение жира на теле, пигментацию кожи, стимулируют развитие влагалища, маточных труб, матки, развитие стромы и протоков грудных желез, рост подмышечных и лобковых волос.

2. В организме взрослой женщины:

Биохимические эффекты

- активирует в печени синтез транспортных белков для тироксина, железа, меди и т.п.,
- стимулирует синтез факторов свертывания крови – II, VII, IX, X, плазминогена, фибриногена, подавляет синтез антитромбина III и адгезию тромбоцитов,
- увеличивает синтез ЛПВП, подавляет ЛПНП, повышает концентрацию ТАГ в крови и снижает содержание холестерина,
- снижает резорбцию кальция из костной ткани.

Другие эффекты

- стимулирует рост железистого эпителия эндометрия,
- определяет структуру кожи и подкожной клетчатки,
- подавляет перистальтику кишечника, что повышает абсорбцию веществ.

Прогестерон

Прогестерон является основным гормоном второй половины цикла и его задача – обеспечить наступление и сохранение беременности.

Биохимические эффекты

- повышает активность липопротеинлипазы на эндотелии капилляров,
- увеличивает концентрацию инсулина в крови,
- подавляет реабсорбцию натрия в почках,
- является ингибитором ферментов дыхательной цепи, что снижает катаболизм,
- ускоряет выведение азота из организма женщины.

Другие эффекты

- расслабляет мышцы беременной матки,
- усиливает реакцию дыхательного центра на CO_2 , что снижает в крови парциальное давление CO_2 при беременности и в лютеиновую фазу цикла,
- обуславливает рост молочной железы при беременности.

Патология

Гипофункция

Врожденная или приобретенная гипофункция половых желез неизбежно приводит к остеопорозу. Патогенез его не вполне понятен, хотя известно, что эстрогены замедляют резорбцию кости.

Гиперфункция

Женщины. Повышение **прогестерона** может проявляться маточными кровотечениями и нарушением менструального цикла. Повышение **эстрогенов** может проявляться маточными кровотечениями.

Мужчины. Высокие концентрации эстрогенов ведут к недоразвитию половых органов (гипогонадизму), к атрофии простаты и сперматогенного эпителия яичек, ожирению по женскому типу и росту грудных желез.

МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Механизм действия

Цитозольный.

Регуляция синтеза и секреции

Синтез тестостерона усиливается в клетках Лейдига при помощи ЛГ.

Мишени и эффекты

Тестостерон вызывает синтез всего, что позволяет увеличить массу тканей.

Биохимические эффекты

- задержка азота,
- активация синтеза белков, РНК, ДНК, липидов, полисахаридов большинства тканей.

Другие эффекты

- совместно с СТГ ускоряет рост кости в отростке с последующей остановкой роста и закрытием эпифизов,
- усиливает продукцию эритроцитов,
- обуславливает рост мышц,
- стимулирует сальные железы, что повышает жирность кожи и вызывает возникновение угрей (*acne vulgaris*). Может наблюдаться у подростков обоего пола и у женщин в менопаузе,
- увеличивает общую пигментацию, снижение тембра голоса,
- определяет распределение жира,
- увеличивает сперматогенез и развитие предстательной железы,
- отвечают за сексуальное влечение как у мужчин, так и у женщин.

Патология**Гипофункция**

Мужчины. При возникновении гипогонадизма в детском возрасте замедляется половое созревание и развитие половых органов. У взрослых происходит демаскулинизация, бесплодие.

Врожденная или приобретенная гипофункция половых желез неизбежно приводит к остеопорозу. Патогенез его не вполне понятен, хотя известно, что андрогены оказывают анаболическое действие на костную ткань у мужчин.

Гиперфункция

Мужчины и женщины. Сальность кожи, себорея, угри.

Женщины. Повышение уровня андрогенов проявляется повышенным ростом волос на руках, ногах, животе, лице (чаще над верхней губой), вокруг сосков, ухудшением состояния кожи (*acne vulgaris* – угревая сыпь), при длительно повышенном уровне андрогенов (например, при аденогенитальном синдроме) фигура женщины приобретает мужские черты (узкий таз, широкие плечи, развитая мышечная масса). Повышенный уровень андрогенов может приводить к бесплодию или самопроизвольному выкидышу.

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

Производные проопиомеланокортина

Проопиомеланокортин представляет собой пептид, включающий 254 аминокислоты. При его гидролизе в клетках переднего и промежуточного гипофиза образуется ряд гормонов: α -, γ -меланоцитстимулирующие гормоны (МСТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), β -, γ -липотропины, эндорфины, мет-энкефалин.

АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Строение

Представляет собой пептид, включающий 39 аминокислот.

Регуляция синтеза и секреции

Максимальная концентрация в крови достигается в утренние часы, минимальная в полночь.

Активируют: кортиколиберин при стрессе (тревога, страх, боль), вазопрессин, ангиотензин II, катехоламины

Уменьшают: глюкокортикоиды.

Механизм действия

Аденилатциклазный.

Мишени и эффекты

В жировой ткани стимулирует липолиз.

В надпочечниках стимулирует образование белка и нуклеиновых кислот для роста их ткани, активирует синтез холестерина *de novo* и его образование из эфиров, синтез прегненолона.

Патология

Гиперфункция

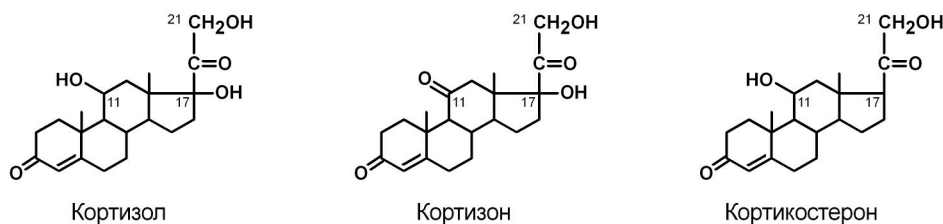
Проявляется болезнью Иценко-Кушинга – симптомы гиперкортицизма (см ниже) и специфичные симптомы:

- активация липолиза,
- увеличение пигментации кожи из-за частичного меланоцитстимулирующего эффекта, благодаря чему появился термин "бронзовая болезнь".

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Строение

Глюкокортикоиды являются производными холестерина – стероидные гормоны. Основным гормоном у человека является **кортизол**.



Строение глюкокортикоидов

Синтез

Осуществляется в сетчатой и пучковой зонах коры надпочечников (схему синтеза кортизола см выше).

Регуляция синтеза и секреции

Активируют: АКТГ, обеспечивающий нарастание концентрации кортизола в утренние часы, к концу дня содержание кортизола снова снижается. Кроме этого, имеется нервная стимуляция секреции гормонов.

Уменьшают: кортизол по механизму обратной отрицательной связи.

Механизм действия

Цитозольный.

Мишени и эффекты

Мишенью является мышечная, лимфоидная, эпителиальная (слизистые оболочки и кожа), жировая и костная ткани, печень.

Белковый обмен

Значительно повышает катаболизм белков в мишеневых тканях. Однако в печени в целом стимулирует анаболизм белков.

Углеводный обмен

В целом вызывают повышение концентрации глюкозы крови:

- снижение проницаемости мембран для глюкозы в инсулинзависимых тканях.
- стимуляция глюконеогенеза посредством увеличения синтеза фосфоенолпируват-карбоксикиназы и синтеза аминотрансфераз, обеспечивающих использование углеродного скелета аминокислот,
- увеличение синтеза гликогена в печени за счет активации фосфатаз и дефосфорилирования гликогенсинтазы.

Жировой обмен

- стимуляция липолиза в жировой ткани благодаря индукции синтеза ТАГ-липазы, что обеспечивает эффекты СТГ, глюкагона, катехоламинов, АКТГ.

Водно-электролитный обмен

- слабый минералокортикоидный эффект на каналцы почек вызывает реабсорбцию натрия и потерю калия,
- потеря воды и излишняя задержка натрия в результате подавления секреции вазопрессина и увеличения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Противовоспалительное и иммунодепрессивное действие

- увеличивает перемещение лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов в лимфоидную ткань,
- повышение уровня лейкоцитов в крови за счет их выброса из костного мозга и тканей,
- подавление функций лейкоцитов и тканевых макрофагов через снижение синтеза эйкозаноидов посредством снижения транскрипции ферментов фосфолипазы A_2 и циклооксигеназы.

Другие эффекты

Повышает чувствительность бронхов и сосудов к катехоламинам, что обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

Патология

Гипофункция

Первичная недостаточность – болезнь Аддисона проявляется:

- гипогликемия,
- повышенная чувствительность к инсулину,
- анорексия и снижение веса,
- слабость,
- гипотензия,
- гипонатриемия и гиперкалиемия,
- усиление пигментации кожи и слизистых (компенсаторное увеличение количества АКТГ, обладающего небольшим меланотропным действием).

Вторичная недостаточность возникает при дефиците АКТГ или снижении его эффекта на надпочечники – возникают все симптомы гипокортицизма, кроме пигментации.

Гиперфункция

Первичная – болезнь Кушинга проявляется:

- снижение толерантности к глюкозе – аномальная гипергликемия после сахарной нагрузки или после еды,
- гипергликемия из-за активации глюконеогенеза,

- ожирение лица и туловища (связано с повышенным влиянием инсулина при гипергликемии на жировую ткань) – буйволиный горбик, фартучный (лягушачий) живот, лунообразное лицо,
- глюкозурия,
- повышение катаболизма белков и повышение азота крови,
- остеопороз и усиление потерь кальция и фосфатов из костной ткани,
- снижение роста и деления клеток: лейкопения, иммунодефициты, истончение кожи, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- нарушение синтеза коллагена и гликозаминогликанов,
- гипертония благодаря минералокортикоидному действию и задержке NaCl.

Вторичная – синдром Иценко-Кушинга (избыток АКТГ) проявляется схоже с первичной формой.

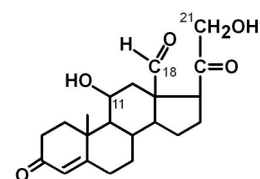
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Строение

Минералокортикоиды являются производными холестерина – стероидные гормоны. Основным гормоном у человека является альдостерон.

Синтез

Осуществляется в клубочковой зоне коры надпочечников (схему синтеза см выше).



Альдостерон

Регуляция синтеза и секреции

Активируют:

- ангиотензин II, выделяемый при активации ренин-ангиотензиновой системы,
- повышение концентрации ионов калия в крови (связано с деполяризацией мембран, открытием кальциевых каналов и активацией аденилатциклазы).



Схема активация и эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Механизм действия

Цитозольный.

Мишени и эффекты

Воздействует на **слюнные железы**, на дистальные канальцы и собирательные трубочки **почек**.

В почках усиливает реабсорбцию ионов натрия и потерю ионов калия посредством следующих эффектов:

- увеличивает количество **Na^+, K^+ -АТФазы** на базальной мембране эпителиальных клеток,
- стимулирует синтез митохондриальных белков и увеличение количества нарабатываемой в клетке энергии,
- стимулирует образование Na-каналов на апикальной мембране клеток почечного эпителия.

Патология

Гиперфункция

Синдром Конна (**первичный** альдостеронизм) – возникает при аденомах клубочковой зоны. Характеризуется триадой признаков: **гипертензия, гипернатриемия, алкалоз**.

Вторичный гиперальдостеронизм: гиперплазия и гиперфункция юкстагломерулярных клеток при избыточной секреции ренина и ангиотензина II.

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ВЕЩЕСТВА КРОВИ

Составные компоненты крови

Кровь является жидкостью, состоящей из двух основных компонентов: плазма и клетки (форменные элементы). **Форменные элементы** представлены тремя видами клеток – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. **Плазма** крови является раствором белков, электролитов, моносахаридов, азотсодержащих соединений, липидов. При свертывании крови часть белков, отвечающих за этот процесс, теряет растворимость и вместе с форменными элементами образует сгусток. Жидкая часть крови, лишенная свертывающих белков, называется **сыровотка**.

БЕЛКИ КРОВИ

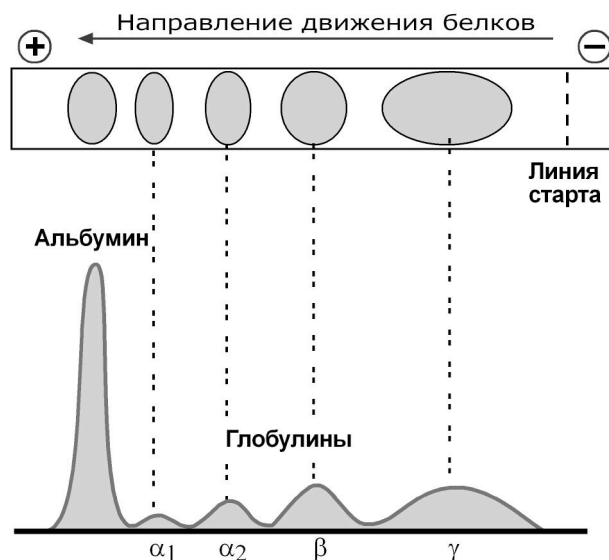
Плазма крови человека в норме содержит более 100 видов белков. Примерно 90% всего белка крови составляют **альбумины**, **иммуноглобулины**, **липопротеины**, **фибриноген**, **трансферрин**; другие белки присутствуют в плазме в небольших количествах.

Синтез белков плазмы крови осуществляют:

- **печень** полностью синтезирует фибриноген и альбумины крови, большую часть α - и β -глобулинов,
- **клетки ретикулоэндотелиальной системы** костного мозга и лимфатических узлов – часть β -глобулинов и γ -глобулины.

Наиболее распространенным методом фракционирования белков крови является **электрофорез**. На ход электрофореза влияет подвижность разделяемых веществ, находящаяся в зависимости от следующих факторов:

- **заряд** (обычно зависит от pH), размеры и форма молекул веществ,
- **электрическое поле**: скорость миграции ионов вещества прямо пропорциональна силе тока (обусловлена переносом ионов буфера и образца), напряжению и обратно пропорциональна сопротивлению (зависит от типа и размеров носителя и ионной силы буфера),
- **буфер**: состав, концентрация, pH и ионная сила, зависящая от концентрации ионов и их заряда,
- **носитель**: учитывается его гидрофильность, адсорбция веществ на молекулах носителя.



Схематичное изображение электрофореграммы и графического результата обработки электрофореграмм

Количество выделяемых фракций определяется условиями проведения электрофореза. При электрофорезе на бумаге и пленках ацетата целлюлозы выделяют 5 фракций (альбуми-

ны, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины), в то время как в полиакриламидном геле – до 20 и более фракций. При использовании более совершенных методов (радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез и других) в составе глобулиновых фракций выявляются многочисленные индивидуальные белки.

На вид протеинограммы оказывают влияние только те белки, концентрация которых достаточно высока.

ТИПЫ ПРОТЕИНОГРАММ

В клинической практике для сыворотки выделяют 9 типов электрофореграмм (протеинограмм), соответствующих различным патологическим состояниям.

Тип протеинограммы	Альбумины	Фракции глобулинов				Примеры заболеваний
		α_1	α_2	β	γ	
Острые воспаления	↓↓	↑	↑	-	↑	Начальные стадии пневмоний, острые полиартриты, экссудативный туберкулез легких, острые инфекционные заболевания, сепсис, обширный инфаркт миокарда
Хронические воспаления	↓	-	↑↑	-	↑↑	Поздние стадии пневмоний, хронический туберкулез легких, хронический эндокардит, холецистит, цистит и пиелит
Нарушения почечного фильтра	↓↓	-	↑	↑	↓	Генуинный, липоидный или амилоидный нефроз, нефрит, нефросклероз, токсикоз беременности, терминальные стадии туберкулеза легких, кахексии
Злокачественные опухоли	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	Метастатические новообразования с различной локализацией первичной опухоли
Гепатиты	↓	-	-	↑	↑↑	Последствия токсического повреждения печени, гепатиты, гемолитические процессы, лейкемии, злокачественные новообразования кроветворного и лимфатического аппарата, некоторые формы полиартрита, дерматозы
Некроз печени	↓↓	-	↓	↑	↑↑	Цирроз печени, тяжелые формы индуративного туберкулеза легких, некоторые формы хронического полиартрита и коллагенозов
Механические желтухи	↓	-	↑	↑	↑	Обтурационная желтуха, желтухи, вызванные развитием рака желчевыводящих путей и головки поджелудочной железы
α_2 -глобулиновые плазмцитомы	↓↓	↓	↑↑	↓	↓	α_2 -плазмцитомы
β -глобулиновые плазмцитомы	↓↓	↓	↓	↑↑	↓	β_1 -плазмцитомы, β_1 -плазмклеточная лейкемия и макроглобулинемия Вальденштрёма
γ -глобулиновые плазмцитомы	↓↓	↓	↓	↓	↑↑	γ -Плазмцитомы, макроглобулинемия и некоторые ретикулезы

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

Белки острой фазы – большая группа белков сыворотки крови (в основном α -глобулинов) с молекулярной массой от 12 кДа до 340 кДа и различными функциями, объединенных по общему признаку – быстрое и значительное **увеличение** концентрации при **бактериальной, вирусной, паразитарной** инфекции, **физической** или **химической** травме, **токсической** или **аутоиммунной** реакции, **злокачественных** новообразованиях. Смысл данного увеличения заключается в повышении резистентности клеток к окислению, в ограничении повреждения тканей, в подавлении скорости размножения бактерий.

Синтез белков острой фазы осуществляется **печенью, моноцитами, лимфоцитами, нейтрофилами**. Их концентрация зависят от стадии заболевания и/или от масштабов повреждений. Синтез белков включается и регулируется рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилотоксины и глюкокортикоиды

К белкам острой фазы относят **С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, α_2 -макроглобулин, церулоплазмин, α_1 -гликопротеин, α_1 -антитрипсин, орозомукоид, компоненты комплемента C₁-C₄, C₉. Трансферрин** также относят к белкам острой фазы, но его концентрация при воспалениях снижается – **негативный** белок острой фазы.

Увеличение концентрации белков острой фазы в крови является хорошим индикатором не только явного, но и скрытого воспаления (например, атеросклероз).

ФУНКЦИИ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Многообразие белков крови приводит к тому, что они обладают многочисленными функциями:

1. Поддерживают постоянство коллоидно-осмотического давления крови.
2. Участвуют в регуляции кислотно-основного состояния.
3. Удерживают в связанном состоянии и транспортируют катионы кальция, магния, железа, меди и другие ионы, препятствуя их потере с мочой.
4. Связывают и транспортируют углеводы, липиды, гормоны, лекарства, витамины, токсичные вещества.
5. Определяют вязкость крови и сохраняют устойчивость эритроцитов и лейкоцитов в кровотоке, обеспечивают нормальный кровоток в капиллярах (реологические свойства крови).
6. Специализированные белки участвуют в свертывании крови (фибриноген, протромбин, антигемофильный глобулин и др.).
7. Обеспечивают иммунную защиту организма (иммуноглобулины, факторы системы комплемента, трансферрин и пропердин).
8. Являются резервом аминокислот.

ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВА БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ У ДЕТЕЙ

У новорожденных содержание общего белка в сыворотке крови значительно ниже, чем у взрослых, и становится минимальным к концу первого месяца жизни (48 г/л). Ко второму-третьему годам жизни общий белок повышается до уровня взрослых.

В течение первых месяцев жизни концентрация глобулиновых фракций низка, что приводит к относительной гиперальбуминемии до 66-76%. Между вторым и двенадцатым месяцами возникает временное превышение концентрацией α_2 -глобулинов взрослого уровня.

Количество фибриногена при рождении гораздо ниже, чем у взрослых (около 2,0 г/л), но к концу первого месяца достигает обычной нормы (4,0 г/л).

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

АЛЬБУМИН

Глобулярный белок плазмы крови, синтезируется исключительно в печени. Молекулярная масса 69 кДа. существует микрогетерогенность молекул альбумина, что связано с количеством и качеством агрегированных с альбумином молекул.

Значение альбумина в крови:

1. Поддержание коллоидно-осмотического (**онкотического**) давления крови (благодаря высокой гидрофильности).
2. **Транспортная** функция – благодаря большому количеству заряженных и гидрофобных участков альбумин переносит
 - пигменты – билирубин, уробилин (одна молекула альбумина может одновременно связать 25-50 молекул билирубина),
 - длинноцепочечные жирные кислоты – основная физиологическая функция сывороточного альбумина (6-8 молекул на одну молекулу альбумина),
 - катионы (например, Ca^{2+} и Mg^{2+}), благодаря большому количеству глутамата, другие металлы (ртуть), также способен связать анионы (Cl^-),
 - соли желчных кислот,
 - витамины,
 - гормоны (альдостерон, прогестерон, гидрокортизон),
 - органические красители,
 - лекарственные вещества (дигоксин, барбитураты, пенициллин, ацетилсалициловая кислота, сердечные гликозиды).

Гиперальбуминемия наблюдается при тех же состояниях, что и гиперпротеинемия.

Снижение концентрации альбумина наступает при больших потерях белка, связанных с кровотечением, при нарушении синтеза альбумина или увеличении скорости его распада.

α_1 -ГЛОБУЛИНЫ

Во фракции α_1 -глобулинов наиболее исследованными являются α_1 -антитрипсин, α_1 -липопротеин и α_1 -гликопротеин, α_1 -фетопропротеин, α_1 -антихимотрипсин.

1. **α_1 -антитрипсин** (α_1 -протеиназный ингибитор), гликопротеин, образуется в печени, белок острой фазы, является ингибитором протеиназ (трипсина, химотрипсина, калликреина, плазмина, эластазы лейкоцитов) и обуславливает 92-94% от общей антипротеолитической функции крови. Концентрация **возрастает** при воспалительных процессах, злокачественных образованиях, при действии гормонов (беременность, стероидная терапия), системной красной волчанке. **Снижается** количество белка при эмфиземе легких, хроническом аутоиммунном гепатите (ювенильный цирроз).

2. **α_1 -антихимотрипсин** (ранее α_1 -гликопротеин Шульца) является одним из реагирующих первыми белков острой фазы (уровень в сыворотке может удваиваться в течение нескольких часов), представляет собой слабый специфический ингибитор химотрипсина, вместе с тем отмечена его активность по отношению и к другим протеазам. **Увеличение** концентрации белка обусловлено острофазовыми реакциями: воспаление, травма после хирургической операции, инфаркт миокарда, бактериальные инфекции.

3. **Орозомукоид** (кислый α_1 -гликопротеин) является белком острой фазы и синтезируется в печени. Функцией является связывание стероидов (прогестерон, тестостерон) и лекарств (пропранолол и лидокаин). **Повышение** уровня белка в крови отмечается при лихорадке, острых и хронических воспалительных процессах, ревматоидном артрите, злокачественных опухолях, травмах, инфаркте миокарда, беременности. Вместе с гаптоглобином яв-

ляется хорошим индикатором гемолиза. **Снижение** уровня белка выявляется при нефротическом синдроме без воспаления.

4. **α_1 -фетопротеин** – синтезируется в печени и желудочно-кишечном тракте плода. Функцией белка является поддержание осмотического давления крови, связывание материнских эстрогенов и предохранение плода от ее иммунной системы, участие в развитии печени. Диагностическое значение имеет, в первую очередь, для оценки правильного развития плода и срока беременности: **увеличивается** при многоплодной беременности, пороках развития и смерти плода. У взрослых количество белка **нарастает** при раке печени, также при онкологии яичек и, реже, других органов.

5. **α -липопротеины** (см "Липиды", "Транспорт липидов крови").

α_2 -ГЛОБУЛИНЫ

Во фракции α_2 -глобулинов наиболее важными для диагностики являются α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин. Также к этой фракции относятся ангиотензиноген, α_2 -гликопротеин связанный с беременностью, α_2 -HS-гликопротеин, α_2 -антиплазмин, белок А связанный с беременностью.

1. **α_2 -макроглобулин** – цинксодержащий белок острой фазы, содержит 4 идентичных субъединицы и включает углеводный компонент. Белок синтезируется в печени и в иммунокомпетентных клетках. Белок контролирует развитие инфекций и воспалительных процессов, является ингибитором протеиназ (как свертывающей системы крови, так и других) – плазмина, пепсина, трипсина, химотрипсина, эндопептидаз, катепсина D, тромбина, калликреина.

Повышение его количества выявляется при циррозе печени, остром и хроническом гепатите, эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, микседема), при беременности и лечении эстрогенами, нефротическом синдроме. **Снижение** – при ревматическом полиартрите, потере белка или недостаточности его в питании, диссеминированном свертывании крови, фибринолитической терапии.

2. **Гаптоглобин** – типичный представитель белков острой фазы, синтезируется в печени и в низких концентрациях присутствует во многих жидкостях организма – ликворе, лимфе, синовиальной жидкости, желчи.

Белок обладает следующими функциями:

- связывает α - и β -димеры гемоглобина плазмы и предохраняет организм от потери железа, данный комплекс разрушается в клетках РЭС и печени,
- выполняет неспецифическую защитную функцию, комплексируясь с белковыми и небелковыми веществами, появляющимися при распаде клеток,
- участвует в транспорте витамина B₁₂.

Концентрация белка неспецифически **повышается** в ответ на повреждение ткани, воспаление, опухолевый процесс (особенно с метастазами). Высокие показатели наблюдаются при сахарном диабете, пиелонефрите, ожогах, острых и хронических воспалительных состояниях, некрозе тканей, инфаркте миокарда, активных аутоиммунных заболеваниях, механической желтухе. **Снижение** количества белка отмечено при поражении паренхимы печени, гемолизе и гемолитических анемиях, беременности, при использовании эстрогенов. При нефротическом синдроме уровень белка может изменяться в любую сторону в зависимости от генотипа пациента, т.е. от преобладания тех или иных изоформ.

3. **Церулоплазмин** (ферроксидаза), содержит 8 атомов меди. Это белок острой фазы, содержит 90% всей меди плазмы и способствует насыщению железом апотрансферрина, участвует в обмене биогенных аминов (адреналина, норадреналина, серотонина) и аскорбиновой кислоты, регулирует уровень симпатических медиаторов мозга, как сывороточный антиоксидант ликвидирует супероксидные радикалы кислорода, восстанавливает O₂ до воды и предотвращает окисление ненасыщенных жирных кислот. Отчасти церулоплазмин транспортирует ионы меди из печени в другие органы.

Повышенные концентрации выявляются при хронических воспалительных процессах, холестазе, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, гепатите, циррозе печени, инфаркте миокарда, острых инфекциях, злокачественных новообразованиях с метастазами, при беременности и использовании эстрогенов. **Уменьшение** показателя выявлено при снижении синтеза фермента (болезнь Вильсона-Коновалова), повышенной потере (заболевания ЖКТ, нефротический синдром), уменьшении абсорбции меди в кишечнике (нарушения всасывания, недостаточность питания).

β-ГЛОБУЛИНЫ

Фракция β-глобулинов содержит трансферрин, гемопексин, компоненты комплемента. В свежей сыворотке эта фракция часто разделена, меньшая β₂-фракция в основном обусловлена β-липопротеинами.

1. **Трансферрин** – гликопротеин плазмы, имеет два центра связывания железа, присоединяет только трехвалентное железо вместе с анионом гидрокарбоната, синтезируется в печени и РЭС. Функции белка заключаются в связывании железа, превращении его в деионизированную форму и транспорте между тканями, в основном, между печенью и костным мозгом. **Накопление** трансферрина вызывают эстрогены и дефицит железа. **Снижается** показатель при хроническом воспалении, злокачественных опухолях.

2. **Гемопексин** – гемсвязывающий гликопротеин, синтезируется в гепатоцитах, также связывает порфирин, гемсодержащие хромопротеины (гемоглобин, миоглобин, каталазу), доставляя их в печень, где происходит распад гема и связывание железа с ферритином. Уровень белка **повышается** при беременности, опухолях (особенно меланоме), сахарном диабете, мышечной дистрофии. **Снижение** выявляется при гемолизе (более чувствительный тест по сравнению с гаптоглобином, так как гемопексин не является белком острой фазы), гемолитических анемиях, заболеваниях печени, недостаточности белка в пище.

3. **Стероид-связывающий β-глобулин** синтезируется в печени, транспортирует половые гормоны тестостерон (около 60% циркулирующего гормона), эстрадиол, другие 17-β-гидроксистероиды, что регулирует свободную (активную) фракцию гормонов. Синтез белка стимулируется эстрадиолом, подавляется андрогенами. **Увеличение** выявляется при беременности, приеме гормональных контрацептивов, гиперэстрогемии. **Уменьшение** концентрации белка отмечено при заболеваниях печени и нефротическом синдроме, гормональных нарушениях – гиперандрогемии, инсулинорезистентности, акромегалии, синдроме Кушинга, гипотиреозе и гиперпролактинемии.

4. **β- и преβ-липопротеины** (см "Липопротеины сыворотки крови").

ФРАКЦИЯ γ-ГЛОБУЛИНОВ

Содержит иммуноглобулины G, A, M, E, D.

Иммуноглобулины G – основные иммуноглобулины сыворотки, осуществляют гуморальную защиту организма от бактерий и вирусов и их растворимых токсинов (антигенов). Активно транспортируются через плаценту. У детей должная концентрация достигается только к 1,5-2 годам.

Иммуноглобулины A осуществляют местный иммунитет на слизистых поверхностях дыхательных путей (носовой и бронхиальный секрет) и кишечного тракта. Они присутствуют в женском молозиве, слезе, слюне. После рождения количество секреторного IgA (на слизистых) достигает уровня взрослых уже на 2-3 неделе жизни, сывороточного IgA – только к 14-15 годам.

Иммуноглобулины M появляются в процессе формирования иммунного ответа, являясь первичными антителами. Вскоре после рождения их уровень нарастает, достигает максимума к 9 месяцу жизни, после чего снижается и восстанавливается только к 20-30 годам.

Иммуноглобулины E вырабатываются плазматическими клетками и участвуют в аллергических реакциях организма.

Иммуноглобулины D не имеют четкой сформированной функции. Предполагается, что они регулируют активность других иммуноглобулинов и участвуют в антиген-зависимой дифференцировке лимфоцитов.

ФЕРМЕНТЫ КРОВИ

Изменения в специфических ферментативных процессах могут быть причиной или следствием различных патологических состояний. Большинство ферментативных процессов локализованы внутри клеток, но определение активности ферментов внеклеточной среды (сыворотка, плазма, слюна, моча) может иметь диагностическое значение.

ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА

Энзимодиагностика – это исследование активности ферментов плазмы крови, мочи, слюны с целью диагностики тех или иных заболеваний.

ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В КРОВИ

Степень изменения активности ферментов клеточного метаболизма в сыворотке крови зависит от массы пораженного органа, распределения ферментов между тканями, локализации ферментов во внутриклеточных органеллах. При воспалительных процессах из клетки в первую очередь выходят цитоплазматические ферменты, при прогрессировании заболевания наблюдается некроз клеток и происходит разрушение органелл.

Например, аланинаминотрансфераза (АлАТ) локализована в цитоплазме, а аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и в цитоплазме, и в митохондриях, глутаматдегидрогеназа (ГлудГ) – митохондриальный фермент.

Повышение активности в сыворотке крови может быть результатом ускорения процессов:

- синтеза – щелочная фосфатаза при рахите, гепатите,
- некроза клеток – АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинкиназа (КК) при инфаркте миокарда, кислая фосфатаза при аденоме простаты, липаза, амилаза при панкреатитах,
- понижения выведения – щелочная фосфатаза при желчнокаменной болезни,
- повышения проницаемости клеточных мембран – АлАТ, АсАТ, ЛДГ при гепатите.

Снижение активности вызывается:

- уменьшением числа клеток, секретирующих фермент (холинэстераза при циррозе печени),
- недостаточностью синтеза,
- увеличением выведения фермента,
- торможением активности в результате действия протеиназ.

В ряде случаев определенное диагностическое значение имеет установление **взаимоотношений** между изменением активности отдельных ферментов и получение своеобразных ферментных спектров крови. При этом удастся установить достоверные ферментные симптомы отдельных заболеваний.

Например,

- острые гепатиты характеризуются резким увеличением активности АсАТ, АлАТ и альдолазы,
- инфаркт миокарда сопровождается увеличением активности ЛДГ, КК, АсАТ,
- при механических желтухах характерным является нарастание содержания щелочной фосфатазы без большого увеличения активности аминотрансфераз и альдолазы.

ГРУППЫ ФЕРМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ

1. Ферменты, поступающие в плазму, и выполняющие в ней специфические функции – **истинно плазменные** ферменты. В плазме их активность много больше, чем в органах (церулоплазмин, псевдохолинэстераза, липопротеинлипаза, белковые факторы систем свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза, ренин). Снижение активности этих ферментов в плазме будет свидетельствовать о снижении синтетической способности клеток или о накоплении ингибиторов в плазме крови.
2. Ферменты, не характерные для плазмы – **органоспецифичные**. Выделяют две группы этих ферментов:

А. Ферменты клеточного метаболизма – их активность резко повышается в плазме крови в случае нарушения проницаемости клеточных мембран или их альтерации:

Например,

- при изменениях со стороны сердечной мышцы происходит повышение активности сердечного изофермента креатинкиназы (КК-МВ), изоферментов лактатдегидрогеназы 1 и 2 (ЛДГ-1 и ЛДГ-2), аспаратаминотрансферазы,
- нарушения скелетных мышц – мышечного изофермента КК (КК-ММ), алкогольдегидрогеназы,
- костной ткани – щелочной фосфатазы (ЩФ), альдолазы,
- поджелудочной железы – α -амилазы и липазы,
- предстательной железы – кислой фосфатазы,
- гепатоцитов – аланинаминотрансферазы, глутаматдегидрогеназы, холинэстеразы, сорбитолдегидрогеназы,
- желчевыводящих путей – щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП).

Б. Ферменты, секретируемые в выводные протоки желчных путей, панкреатические и слюнные протоки. В норме активность таких ферментов в плазме намного ниже, чем в клетках и имеет постоянное значение (α -амилаза, липаза поджелудочной железы). Изучение активности этих ферментов позволяет судить о функционировании соответствующего органа.

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

Активность ферментов выражают в **каталах** (1 катал = 1 моль/с), в **единицах активности** (1 Е = мкмоль/мин или 1 U, 1 unit – стандартная международная единица фермента), в **производных** от других единиц измерения (моль/с·л, мкмоль/с·л, мкмоль/ч·мл, мг/ч·мл, в мккат/л).

ОСТАТОЧНЫЙ АЗОТ КРОВИ

Низкомолекулярные азотистые вещества в крови представлены, главным образом, продуктами обмена белков и нуклеиновых кислот. Эти вещества **остаются** в надосадочной жидкости или фильтрате после осаждения крупномолекулярных белков и составляют **остаточный азот крови**.

Увеличение остаточного азота (азотемия) по своему характеру может быть **абсолютным**, связанным с действительным накоплением азотистых компонентов в крови, и **относительным**, связанным с дегидратацией. В свою очередь, абсолютная азотемия может быть **ретенционная** (почечного происхождения) и **продукционная**. Ретенционная возникает в результате задержки выведения и различается на азотемию **почечного** происхождения (заболевания клубочков – нефриты, туберкулез почек, нефросклероз и т.д.) и **внепочечного** происхождения. Внепочечные в свою оче-

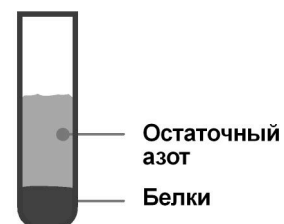
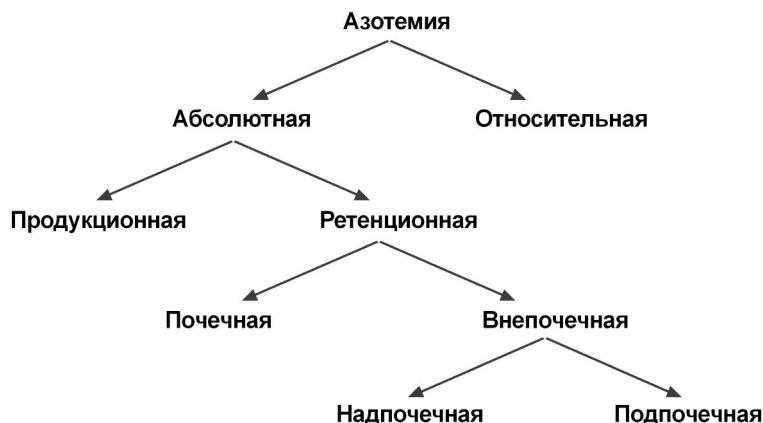


Схема расположения фракции остаточного азота в пробе после осаждения белков

редь подразделяются на **надпочечные** (результат нарушений гемодинамики и падения фильтрационного давления при сердечно-сосудистой недостаточности, снижении артериального давления) и **подпочечные** (при гипертрофии или аденоме простаты, почечнокаменной болезни). Продукционная азотемия выявляется при всех состояниях, связанных с увеличением распада белка, от ретенционной ее отличает повышение содержания аминокислот в крови, а также одновременное накопление азотистых компонентов в крови и моче.



Причины и виды состояний, связанных с задержкой азота

ФРАКЦИИ ОСТАТОЧНОГО АЗОТА

В некоторых лабораториях до сих пор применяется определение общего содержания остаточного азота, но наибольшее диагностическое значение имеет определение концентрации отдельных его компонентов. Это мочевины (около 50%), аминокислоты (около 25%), эрготионеин (около 8%), креатин и креатинин (до 7,5%), пептиды, нуклеотиды и азотистые основания (около 5%), мочевая кислота (до 4%), аммиак и индикан (0,5%). Так как показатель включает различные низкомолекулярные азотсодержащие вещества, более информативным является определение **отдельных** фракций остаточного азота.

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

Железо в организме находится в составе:

- о примерно 25% всего железа в запасной форме (в комплексе с белком ферритином) в селезенке, костном мозге, печени,
- о в составе гемоглобина – около 2/3 всего количества,
- о в миоглобине и других внутриклеточных гемопротеинах (каталаза, цитохромы и др.),
- о только 0,1% железа находится в плазме крови.

К железосодержащим белкам относятся:

Гемопротеины – гемоглобин, миоглобин, цитохромы, цитохромоксидаза, гомогентизатоксидаза, пероксидаза, миелопероксидаза, каталаза, тиреопероксидаза.

Железофлавопротеины – цитохром-с-редуктаза, сукцинатдегидрогеназа, НАДФ-дегидрогеназа, ацил-SКоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза, пролилгидроксилаза и др.

Железосвязывающие белки – трансферрин, ферритин, гемосидерин, мобил-феррин, лактоферрин и др.

СУТОЧНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ

С пищей в сутки должно поступать для мужчин 10 мг, для женщин детородного возраста в связи с регулярной кровопотерей – 20 мг, у женщин при беременности – 40-50 мг и при лактации – 30-40 мг.

ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ

Растительная пища (в 100 г)		Животная пища (в 100 г)	
Морская капуста	16 мг	Печень	11-15 мг
Какао	12,5 мг	Мясо	2-4 мг
Шиповник	12 мг	Яйца	3 мг
Отрубной хлеб	11 мг		
Гречка	8 мг		
Свежие белые грибы	5 мг		

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

ВСАСЫВАНИЕ

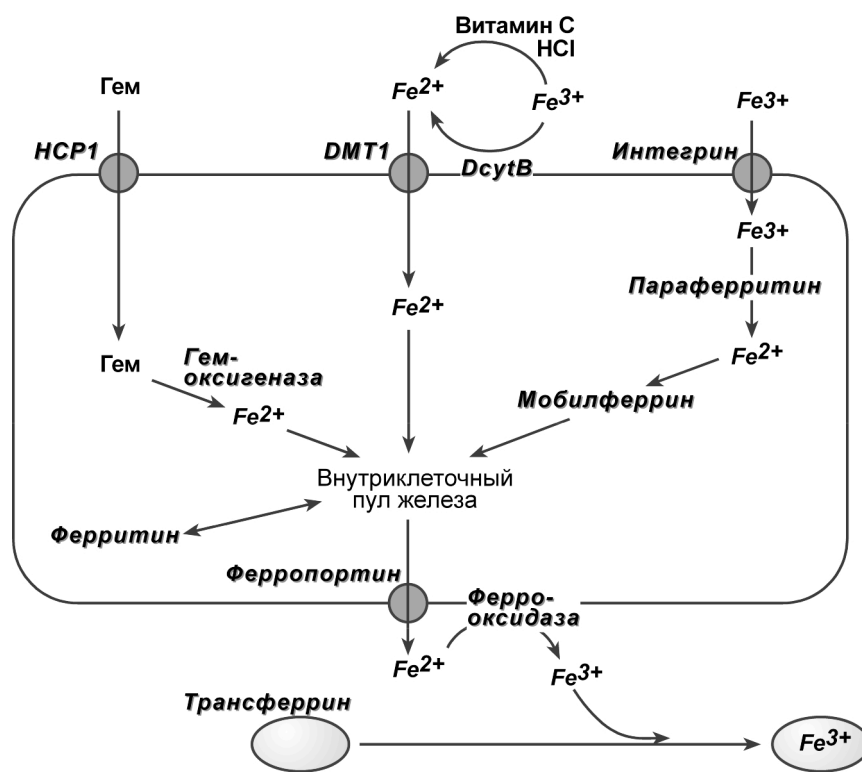
При попадании в желудок под действием HCl желудочного сока железо высвобождается из белков пищи.

Всасывание происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника в количестве около 1,0-2,0 мг/день (10-15% пищевого железа). При этом железо должно быть в виде **двухвалентного иона**, в то же время с пищей поступает преимущественно трехвалентное железо. Только железо **мясных** продуктов находится в **гемовой** форме (Fe^{2+}), и поэтому хорошо всасывается. Железо мясных продуктов усваивается на 20-30%, из яиц и рыбы – на 10-15%, из растительных продуктов – на 1-5%.

Существуют три способа перемещения железа из просвета кишечника в энтероциты:

1. Негемовое железо (III) захватывается **интегрином**, восстанавливается до Fe (II) **параферритином**, и при помощи **мобилферрина** перемещается в клетке, активность и роль этого пути низкая.

- Негемовое железо (III) восстанавливается до Fe^{2+} при помощи **аскорбиновой** кислоты, **соляной** кислоты или при участии **ферроредуктазы** (DcytB, дуоденальный цитохром В) и далее переносится внутрь белком DMT-1 (*divalent metal ion transporter-1*).
- Гемовое железо связывается с белком **HCP1** (*heme carrier protein 1*), в цитозоле высвобождается из гема при действии **гемоксигеназы** и далее переносится по клетке.



Механизмы всасывания железа в кишечнике

После всасывания в энтероците формируется пул внутриклеточного железа, которое может

- остаться в клетке в составе ферритина (Fe^{3+}),
- выходить из клетки при помощи ферропортина, окисляться феррооксидазой (гепестином) и связываться с трансферрином (Fe^{3+}).

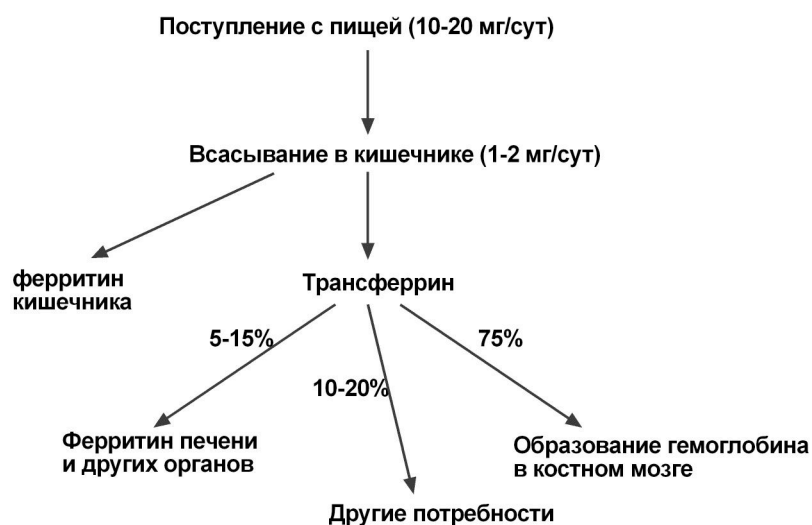


Схема поступления и распределения железа в организме

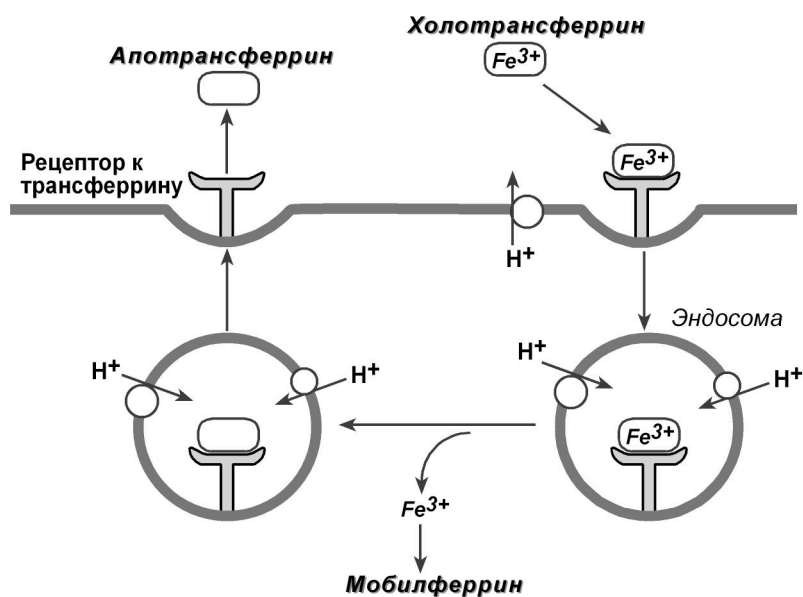
ТРАНСПОРТ ЖЕЛЕЗА

После всасывания железо либо откладывается в клетках кишечника в составе **ферритина**, либо попадает в кровоток и в комплексе с **трансферрином** переносится в клетки печени, костного мозга или других тканей. Нагруженный железом трансферрин (**холотрансферрин**) взаимодействует со своим специфическим мембранным **рецептором**. Трансферриновый рецептор на низком уровне экспрессируется во всех типах клеток, на высоком уровне – в активно делящихся клетках.

После образования тройного комплекса (железо, апотрансферрин, рецептор) он перемещается в цитоплазму эндоцитозом и оказывается внутри эндосомы. На мембране эндосомы присутствует **H⁺-АТФаза**, создающая кислый pH внутри нее. В результате железо диссоциирует из комплекса и составляет свободный пул. Далее оно может доставляться **мобилферрином** к месту использования, например, встраиваться в порфириновое кольцо гема, включаться в железопroteины или депонироваться с ферритином.

Эндосома, содержащая апотрансферрин-рецепторный комплекс, возвращается обратно к плазматической мембране. При нейтральных pH апотрансферрин имеет низкое сродство к своему рецептору и высвобождается в кровоток, что позволяет другой молекуле холотрансферрина связаться с рецептором.

Вне связи с белками железо очень токсично, так как запускает свободно-радикальные реакции с образованием активных форм кислорода.



Участие трансферринового рецептора в транспорте железа в клетки

Запасы железа в организме находятся в основном в гепатоцитах и макрофагах. Большая часть железа, необходимого организму, непрерывно поступает из макрофагов при его **рециркуляции** после утилизации стареющих эритроцитов или других клеток.

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

Основными факторами, влияющими на обмен железа, являются потребности гемопоэза, пищевой фактор и уровень запаса в тканях. Количество железа в организме поддерживается на одном уровне тремя основными путями:

1. Регуляция всасывания в кишечнике.
2. Поддержание рециркуляции железа эритроцитов.

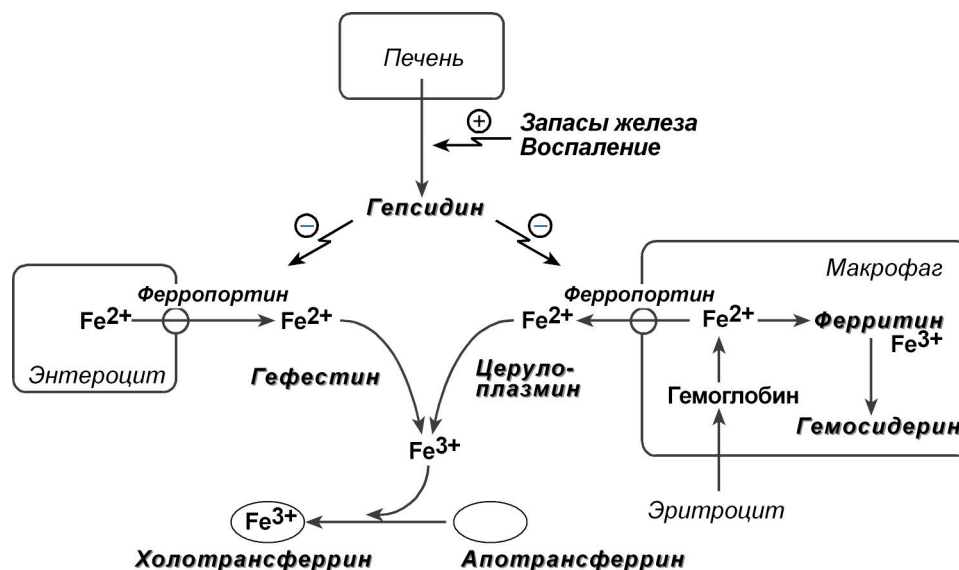
3. Система IRE/IRP, позволяющая каждой клетке регулировать количество потребляемого железа.

Функции гепсидина

Среди белков-регуляторов обмена железа к настоящему времени наиболее хорошо изучен **гепсидин**, олигопептид из 25 аминокислот. Гепсидин синтезируется в печени при достаточном количестве железа в гепатоците или под действием цитокинов.

Действие гепсидина заключается в снижении активности белка **ферропортина**, отвечающего за выход ионов железа из клетки в кровь:

1. В энтероците действие гепсидина приводит к тому, что большая часть железа остается в клетке, запасается в ферритине и теряется при слущивании кишечного эпителия.
2. При действии гепсидина на макрофаг происходит задержка железа внутри макрофага.



Источники железа крови и роль гепсидина в его регуляции

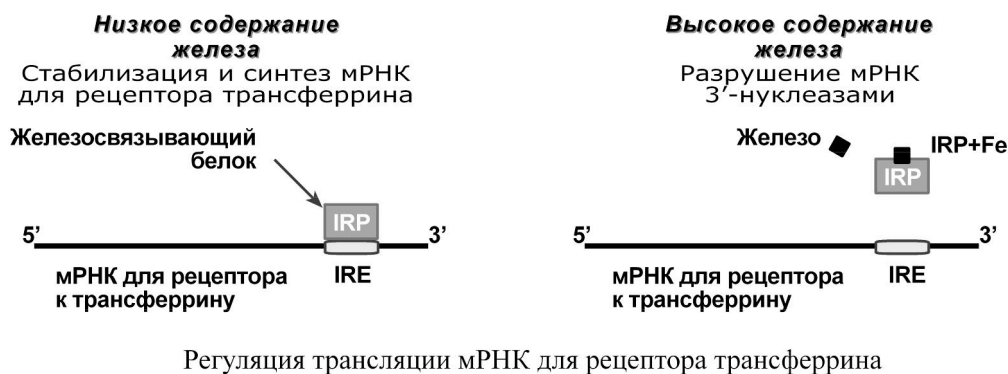
Являясь белком острой фазы, гепсидин повышается при любых воспалительных процессах, протекающих в организме, и при бактериальных инфекциях. Повышение его продукции происходит под влиянием провоспалительных цитокинов, наиболее эффективным из которых является **интерлейкин-6**. Образующийся избыточный гепсидин, уровень которого может повышаться в сотни раз, связывается с **ферропортином** и вызывает его лизосомальную деградацию. Это блокирует выход железа из макрофагов и энтероцитов, вызывая гипоферремию. Недостаток железа в крови снижает его использование для эритропоэза – развивается "**анемия воспаления**".

Система IRE/IRP

Система IRE/IRP (англ. *iron-responsive-element* – железочувствительный элемент; *iron-responsive element-binding proteins* – белок, связывающий железочувствительный элемент) обеспечивает регуляцию:

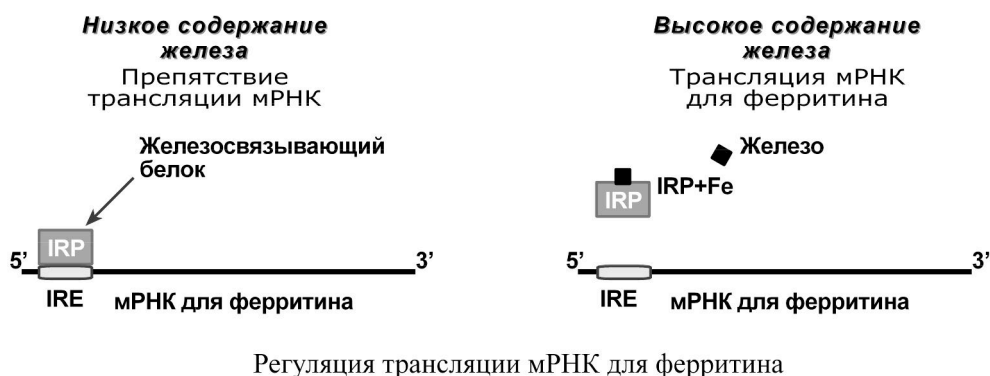
- синтеза рецепторов к трансферрину,
- синтеза ферритина.

Молекулы IRP способны связываться с участком IRE на матричных РНК двух белков – рецептора трансферрина и ферритина. При **сниженной** концентрации железа в клетке белок IRP активный, при **высоком** содержании – образуется комплекс IRP+Fe и белок инактивируется.



Присоединение активного IRP к 3'-концу мРНК рецептора трансферрина (при низком уровне железа) защищает мРНК от разрушения 3'-РНКазами и, как следствие, она существует дольше, образуется больше рецепторов, связывается больше холотрансферрина и повышается поток железа в клетки.

Присоединение активного IRP к 5'-концу мРНК ферритина (при низком уровне железа) не позволяет ей участвовать в процессе трансляции и синтезе новых молекул ферритина. Когда концентрация железа в клетке возрастает, оно присоединяется к IRP и снижает его сродство к матричной РНК. Конечным результатом является увеличение синтеза молекул ферритина, депонирующего железо.



ВЫВЕДЕНИЕ

В сутки обычные **потери** железа составляют 1-2 мг и происходят несколькими путями:

- с желчью
- вместе со слущивающимся эпителием ЖКТ,
- десквамация кожи,
- у женщин детородного возраста – от 14 до 140 мг/месяц,
- выпадение волос, срезание ногтей.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

Избыток железа

Существует аутосомно-рецессивное заболевание **гемохроматоз**, связанное с нарушением гепсидиновой регуляции и избыточным всасыванием железа в кишечнике. В результате железо накапливается в органах и тканях: печени, поджелудочной железе, миокарде, селезенке, коже, эндокринных железах и др. Общее содержание железа в организме достигает 20-60 г при норме 2-4 г. Постепенно развиваются цирроз печени, кардиомиопатии, сахарный диабет 1 типа, артрит.

Железодефицит

При **недостаточности** железа в организме мобилизация резервов происходит в следующем порядке:

- железо из депо (ферритин),
- затем в клетках (кроме эритроидных) снижается количество гемопroteинов до жизнеспособного минимума,
- далее истощаются запасы сывороточного железа (холотрансферрин),
- в последнюю очередь страдает синтез гемоглобина.

Таким образом, **железодефицитная анемия** является проявлением **крайнего дефицита железа**, и нормальная концентрация гемоглобина крови не должна быть критерием обеспеченности организма железом.

Причины

Причинами железодефицита являются недостаток его в пище, заболевания ЖКТ со снижением всасывания (гастриты), потери железа с кровью при менструальных, кишечных или иных кровотечениях. У новорожденных и грудных детей недостаток железа связан в первую очередь с недополучением его при внутриутробном развитии, и также в связи с ускоренным ростом в первый год жизни (физиологическая анемия).

Симптомы

Недостаточный синтез цитохромов, железосодержащих белков и нарушение доставки кислорода к тканям (при снижении содержания гемоглобина) вызывает ряд специфических и неспецифических симптомов:

- ухудшение внимания и памяти у детей и взрослых,
- уплощение, неровность и ломкость ногтей, появление исчерченности, белых пятен и полосок на ногтях,
- выпадающий и секущийся волос,
- поражение эпителия, проявляющееся в сухости и трещинах кожи рук и ног,
- неинфекционный ларингофаринготрахеит (гиперемия и охриплость), что дезориентирует врача,
- мышечная слабость:
 - общая утомляемость,
 - недостаточное сокращение сфинктеров мочевого пузыря, при этом характерным признаком является выделение нескольких капель мочи при резком кашле, смехе, чихании,
 - недостаточное сокращение кардиального сфинктера пищевода, что позволяет забрасываться соляной кислоте в пищевод и вызывать изжогу,
- атрофический гастрит – может быть как причиной, так и следствием железодефицита, половина больных гастритом имеет недостаток железа,
- обострение ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний, так как усиливает гипоэнергетическое состояние клеток (снижение содержания цитохромов в миокардиоцитах),
- извращение обонятельных предпочтений – нравится запах краски, бензина, выхлопных газов, резины, мочи,
- извращение вкусовых предпочтений – больные едят мел, штукатурку, уголь, песок, мясной фарш, лед.

ГЕМОПРОТЕИНЫ. ОБМЕН ГЕМА

Гемопротеины являются подвидом хромопротеинов и подразделяются на неферментативные белки и ферменты:

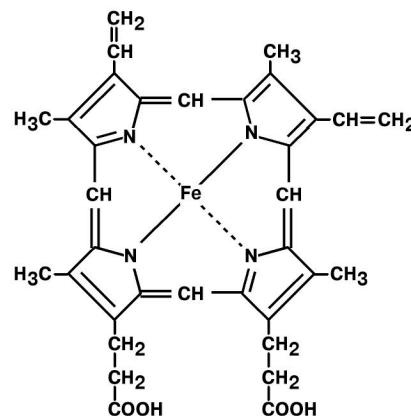
- **гемоглобин** (82% общего количества гема организма) локализован в эритроцитах и клетках костного мозга,
- **миоглобин** скелетных мышц и миокарда (17%),
- **ферменты** – ферменты дыхательной цепи, P_{450} , цитохромоксидаза, гомогентизатоксидаза, пероксидаза, миелопероксидаза, каталаза, тиреопероксидаза и т.д. – менее 1%.

СТРОЕНИЕ И СИНТЕЗ ГЕМА

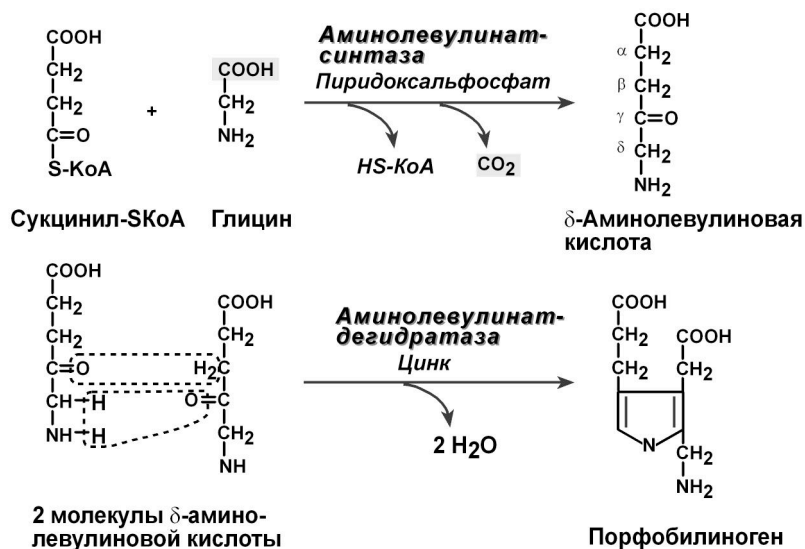
Гем – структура, включающая в себя порфириновое кольцо (состоящее из 4 пиррольных колец) и иона Fe^{2+} . Железо связывается с порфириновым кольцом двумя координационными и двумя ковалентными связями.

Синтез гема в основном идет в предшественниках эритроцитов, в клетках печени, почек, слизистой кишечника, в меньшем количестве в остальных тканях.

Первая реакция синтеза с участием **δ -аминолевулинат-синтазы** (δ - греч. "дельта") происходит в митохондриях.



Строение гема



Первые две реакции синтеза гема

Следующая реакция при участии **аминолевулинатдегидратазы** протекает в цитозоле.

После синтеза порфобилиногена четыре его молекулы конденсируются в гидроксиметилбилан, который далее превращается в уropopфириноген типа I и уropopфириноген типа III. В синтезе обоих видов порфиринов принимает участие **уропорфириноген I-синтаза**, в образовании уropopфириногена III дополнительно принимает участие фермент **уропорфириноген III-косинтаза**.

Далее уropopфириногены превращаются в соответствующие копропорфириногены. Копропорфириноген III возвращается в митохондрии и окисляется в протопорфириноген IX и далее в протопорфирин IX. Последний после связывания с железом образует гем, реакцию катализирует **феррохелатаза (гемсинтаза)**.

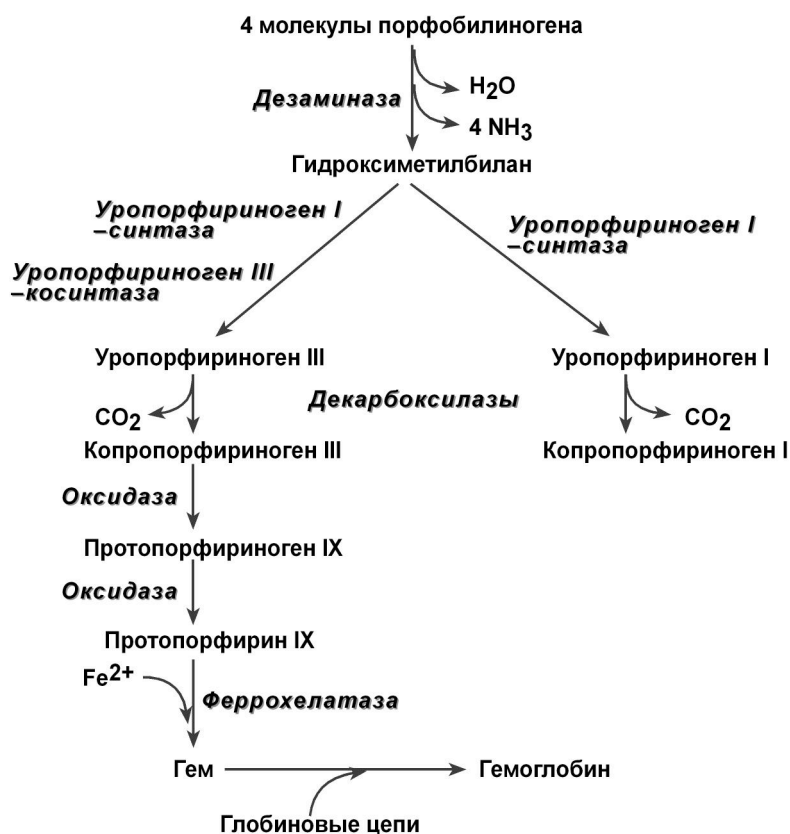


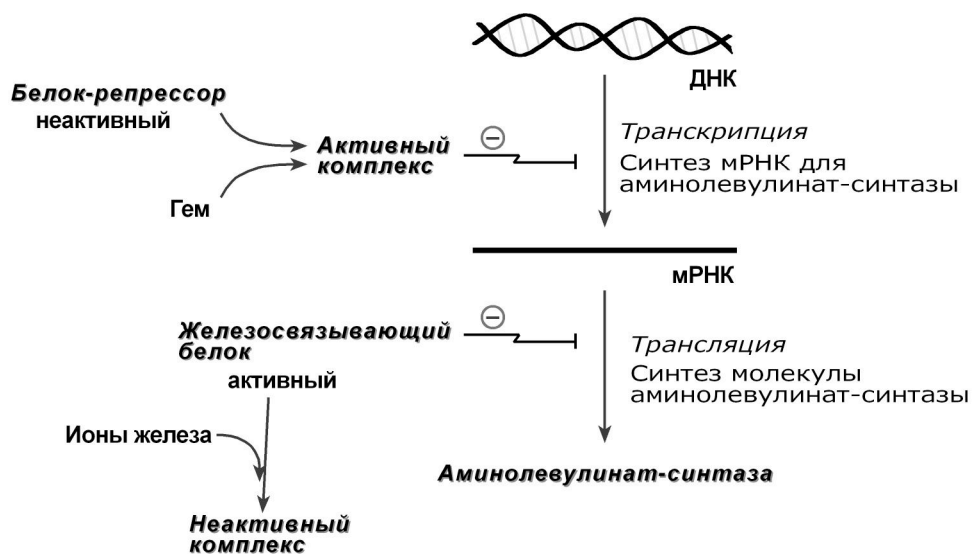
Схема реакций синтеза гема

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ГЕМА

Скорость синтеза **глобиновых цепей** зависит от наличия гема, он ускоряет биосинтез "своих" белков.

Основным регуляторным ферментом синтеза гема является **аминолевулинатсинтаза**. Гем после взаимодействия с молекулой белка-репрессора формирует активный репрессорный комплекс, связывается с ДНК и подавляет **транскрипцию**, мРНК для фермента не образуется и **синтез** фермента прекращается. Также имеется отрицательный **аллостерический** эффект гема на фермент.

С другой стороны, достаточное количество **ионов железа** оказывает положительный эффект при синтезе молекулы **аминолевулинатсинтазы**. В клетке имеется особый железосвязывающий белок, который в отсутствии ионов железа обладает **сродством к мРНК** фермента и блокирует ее трансляцию в рибосоме, т.е. синтез белковой цепи. Ионы железа связываются с этим железосвязывающим белком, образуя с ним **неактивный** комплекс.



Два способа регуляции синтеза аминолевулинат-синтазы

Положительным модулятором этого же фермента служит внутриклеточная **гипоксия**, которая в эритропоэтических тканях индуцирует синтез фермента.

В печени **повышение активности** аминолевулинатсинтазы вызывают соединения, усиливающие работу микросомальной системы окисления (жирорастворимые токсины, стероиды) – при этом возрастает потребление гема для образования цитохрома P₄₅₀, что снижает внутриклеточную концентрацию свободного гема. В результате происходит дерепрессия синтеза фермента.

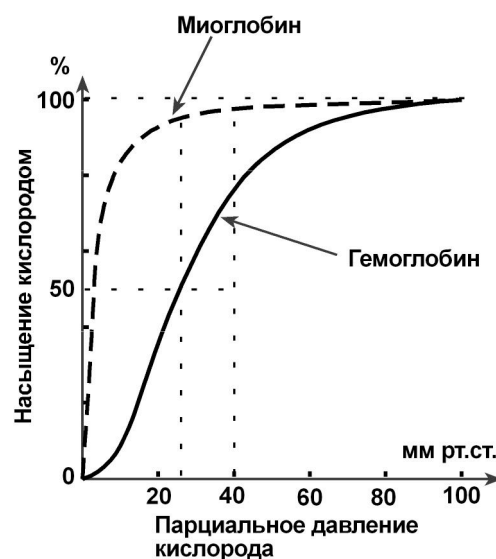
МИОГЛОБИН

Миоглобин является **одиночной** полипептидной цепью, состоит из 153 аминокислот с молекулярной массой 17 кДа и по структуре сходен с β-цепью гемоглобина. Белок локализован в мышечной ткани. Миоглобин обладает **более высоким сродством** к кислороду по сравнению с гемоглобином. Это свойство обуславливает функцию миоглобина – депонирование кислорода в мышечной клетке и использование его только при значительном уменьшении парциального давления O₂ в мышце (до 1-2 мм рт.ст).

Кривые насыщения кислородом показывают отличия миоглобина и гемоглобина:

- о одно и то же 50%-е насыщение достигается при совершенно разных концентрациях кислорода – около 26 мм рт.ст. для гемоглобина и 5 мм рт.ст. для миоглобина,
- о при парциальном давлении кислорода от 26 до 40 мм рт.ст. (в тканях) гемоглобин насыщен на 50-80%, тогда как миоглобин – почти на 100%.

Таким образом, миоглобин остается оксигенированным до того момента, пока количество кисло-



Кривые насыщения кислородом миоглобина и гемоглобина

рода в клетке не снизится до предельных величин. Только после этого начинается отдача кислорода для реакций метаболизма.

ГЕМОГЛОБИН

СТРОЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА

Гемоглобин представляет собой белок, включающий **4 гемсодержащие белковые субъединицы**. Протомеры соединяются друг с другом благодаря образованию гидрофобных, ионных, водородных связей. При этом они взаимодействуют не произвольно, а определенным участком – контактной поверхностью. Этот процесс высокоспецифичен, контакт происходит одновременно в десятках точек по **принципу комплементарности**. Взаимодействие осуществляют разноименно заряженные группы, гидрофобные участки, неровности на поверхности белка.

Белковые субъединицы в нормальном гемоглобине могут быть представлены различными типами полипептидных цепей: α ("альфа"), β ("бета"), ϵ ("эпсилон"), γ ("гамма"), δ ("дельта"), ξ ("кси"). В состав молекулы гемоглобина входят по две цепи двух разных типов.

Гем соединяется с белковой субъединицей, *во-первых*, через остаток гистидина координационной связью железа, *во-вторых*, через гидрофобные связи пиррольных колец и гидрофобных аминокислот. Гем располагается как бы "в кармане" своей цепи и формируется гемсодержащий протомер.

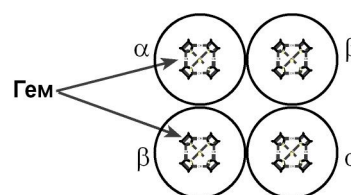


Схема строения молекулы гемоглобина

НОРМАЛЬНЫЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГЕМОГЛОБИНА

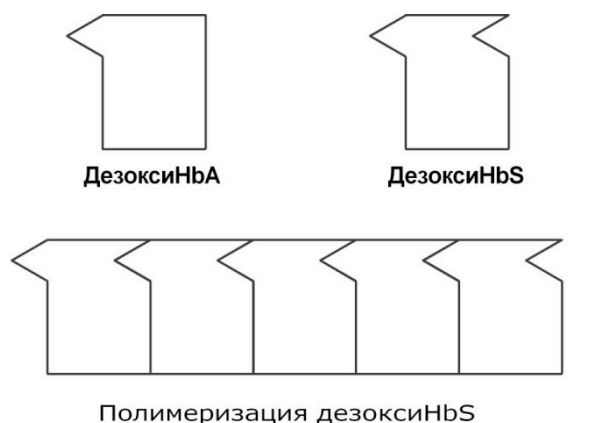
Нормальные формы

Существует несколько нормальных вариантов гемоглобина:

- **HbP** – примитивный гемоглобин, содержит 2 ξ - и 2 ϵ -цепи, встречается в эмбрионе между 7-12 неделями жизни,
- **HbF** – фетальный гемоглобин, содержит 2 α и 2 γ -цепи, появляется через 12 недель внутриутробного развития и является основным после 3 месяцев,
- **HbA** – гемоглобин взрослых, доля составляет 98%, содержит 2 α и 2 β -цепи, у плода появляется через 3 месяца жизни и к рождению составляет 80% всего гемоглобина,
- **HbA₂** – гемоглобин взрослых, доля составляет 2%, содержит 2 α и 2 δ -цепи,
- **HbO₂** – оксигемоглобин, образуется при связывании кислорода в легких, в легочных венах его 94-98% от всего количества гемоглобина,
- **HbCO₂** – карбогемоглобин, образуется при связывании углекислого газа в тканях, в венозной крови составляет 15-20% от всего количества гемоглобина.

Патологические формы

HbS – гемоглобин серповидно-клеточной анемии. При этом нарушении в ДНК в результате точковой мутации триплет **ЦТТ** заменен на триплет **ЦАТ**, что влечет за собой включение в 6-м положении β -цепи вместо **глутамата** аминокислоты **валина**. Изменение свойств β -цепи влечет изменение свойств всей молекулы и формирование на поверхности гемоглобина "липкого" участка. При дезоксигенации гемоглобина участок "раскрывается" и связывает одну молекулу гемоглобина S с другими подобными. Результатом является полимеризация гемоглобиновых молекул и образование крупных белковых тяжелей, вызывающих деформацию эритроцита и при прохождении капилляров гемолиз.



Схематичное представление отличий HbA от HbS
и причины полимеризации дезоксиHbS

MetHb – метгемоглобин, форма гемоглобина, включающая **трехвалентный** ион железа вместо **двухвалентного**. Такая форма образуется спонтанно, но обычно ферментативных мощностей клетки хватает на его восстановление. При использовании сульфаниламидов, употреблении нитрита натрия и нитратов пищевых продуктов, при недостаточности аскорбиновой кислоты ускоряется переход Fe^{2+} в Fe^{3+} . Образующийся metHb не способен связывать кислород и возникает гипоксия тканей. Для восстановления ионов железа в клинике используют аскорбиновую кислоту и метиленовую синь.

Hb-CO – карбоксигемоглобин, образуется при наличии CO (угарный газ) во вдыхаемом воздухе. Он постоянно присутствует в крови в малых концентрациях, но его доля может колебаться от условий и образа жизни.

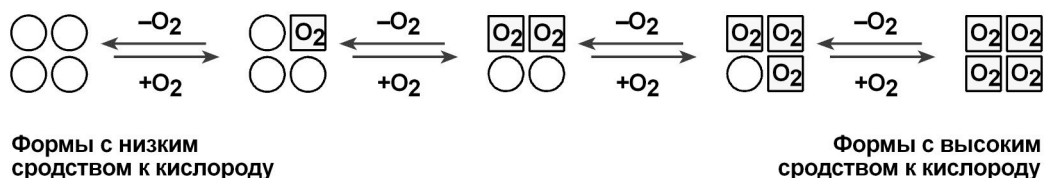
HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин. Концентрация его нарастает при хронической гипергликемии и является хорошим скрининговым показателем уровня глюкозы крови за длительный период времени.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КИСЛОРОДА К ГЕМОГЛОБИНУ

Кооперативное взаимодействие

Взаимовлияние протомеров олигомерного белка друг на друга называется **кооперативное взаимодействие**.

В **легких** такое взаимодействие субъединиц гемоглобина повышает его сродство к кислороду и ускоряет присоединение кислорода в 300 раз. В **тканях** идет обратный процесс, сродство снижается и ускорение отдачи кислорода также 300-кратное.

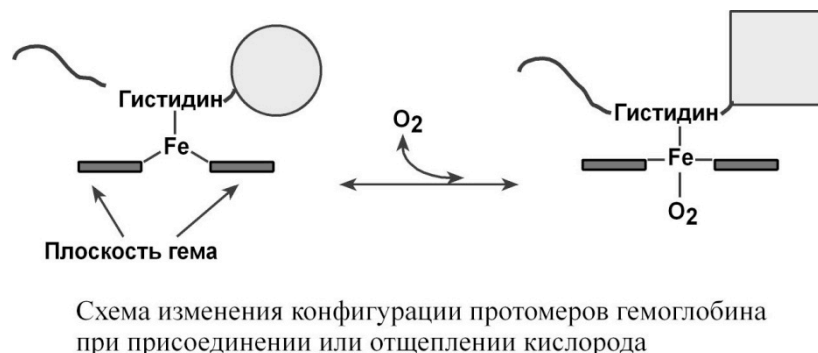


Кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина

Объясняется такой феномен тем, что в легких при присоединении первой молекулы кислорода к железу (за счет 6-й координационной связи) атом железа втягивается в плоскость гема, кислород остается вне плоскости. Это вызывает перемещение участка белковой цепи и изменение конформации первого протомера. Такой измененный протомер влияет на другие субъединицы и облегчает связывание кислорода со второй субъединицей. Это меняет

конформацию второй субъединицы, облегчая присоединение последующих молекул кислорода и изменение других протомеров.

Дезоксиформа гемоглобина обозначается как **Т-форма**, напряженная (англ. *tense*), она обладает существенно более низким сродством к кислороду. Оксигенированная форма, или **Р-форма** (англ. *relaxed*), обладает высоким сродством к кислороду.

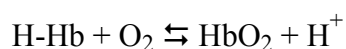


Изменение рН среды

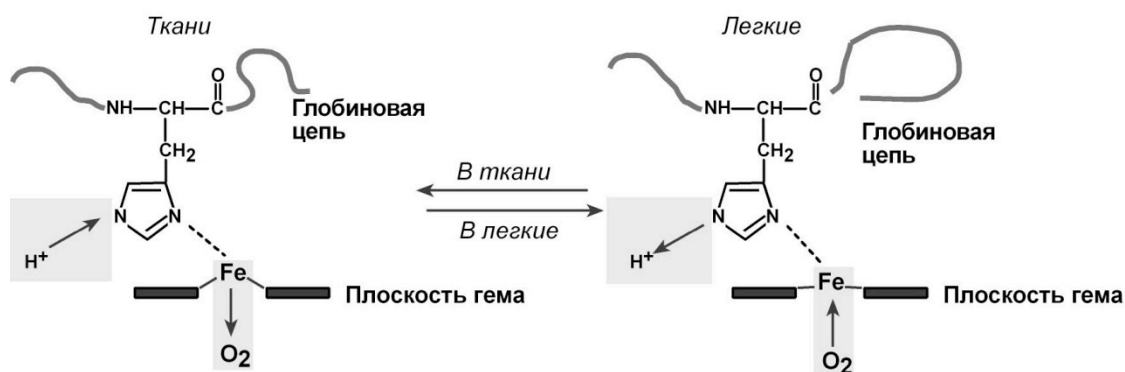
Влияние рН на сродство гемоглобина к кислороду носит название **эффекта Бора**. При закислении среды сродство снижается, при защелачивании – повышается.

При повышении концентрации протонов (**закисление** среды) в **тканях** возрастает освобождение кислорода из оксигемоглобина, в **легких** после удаления угольной кислоты (в виде CO_2) из крови и одновременном увеличении концентрации кислорода высвобождаются ионы H^+ из гемоглобина.

Реакция взаимодействия кислорода с гемоглобином упрощенно имеет вид:



Изменение сродства гемоглобина к кислороду в тканях и в легких при изменении концентрации ионов H^+ и O_2 обусловлено конформационными перестройками глобиновой части молекулы. В тканях кислород отрывается и ионы водорода присоединяются к остаткам гистидина, образуя восстановленный гемоглобин (H-Hb) с низким сродством к кислороду. В легких поступающий кислород "вытесняет" ион водорода из связи с остатком гистидина гемоглобиновой молекулы.



Роль 2,3-дифосфоглицерата

2,3-Дифосфоглицерат образуется в эритроцитах из 1,3-дифосфоглицерата, промежуточного метаболита гликолиза, в реакциях, получивших название **шунт Раппопорта**.

При снижении концентрации кислорода в эритроцитах повышается содержание 2,3-дифосфоглицерата. Он располагается в центральной полости тетрамера **дезоксигемоглобина** и связывается с β -цепями, образуя поперечный солевой мостик между атомами кислорода 2,3-дифосфоглицерата и аминок группами концевой валина обеих β -цепей, аминок группами радикалов лизина и гистидина.

Функция 2,3-дифосфоглицерата заключается в **снижении сродства** гемоглобина к кислороду. Это имеет особенное значение при подъеме на высоту, при длительной нехватке кислорода во вдыхаемом воздухе. В этих условиях связывание кислорода с гемоглобином в легких не нарушается, так как концентрация его относительно высока. Однако в тканях за счет 2,3-дифосфоглицерата отдача кислорода возрастает **в 2 раза**.

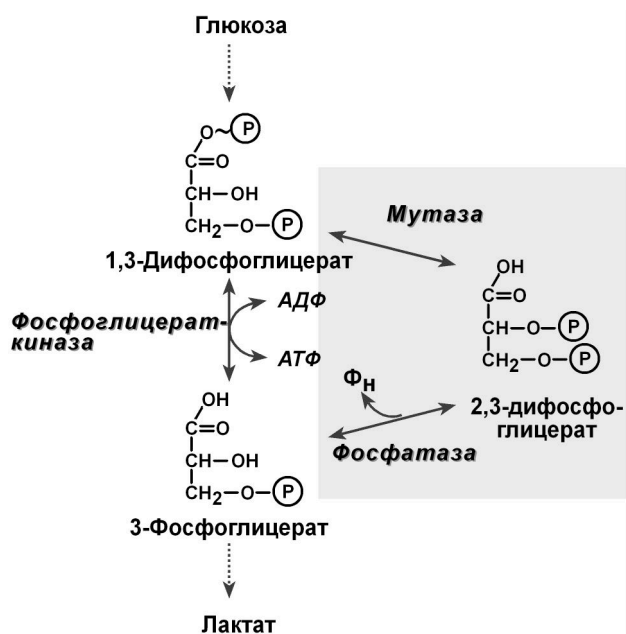


Схема 2,3-дифосфоглицератного шунта

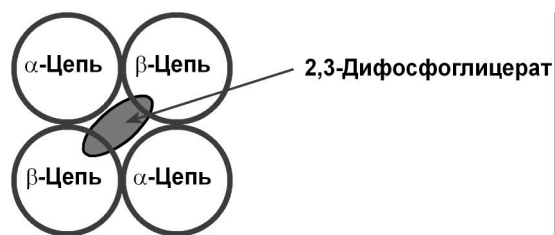


Схема расположения 2,3-дифосфоглицерата в гемоглобине

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА

ПОРФИРИИ

Порфирии – это группа гетерогенных наследственных заболеваний, возникающих в результате нарушения синтеза гема и повышения содержания порфиринов и их предшественников в организме. Выделяют **наследственные** и **приобретенные** формы порфирии.

Приобретенные формы порфирий носят токсический характер и вызываются действием гексахлорбензола, солей свинца и других тяжелых металлов (ингибирование порфобилиногенсинтазы, феррохелатазы и др.), лекарственными препаратами (антигрибковый антибиотик гризеофульфин).

При **наследственных** формах дефект фермента имеется во всех клетках организма, но проявляется только в одном типе клеток. Можно выделить две большие группы порфирий:

1. **Печеночные** – группа заболеваний с аутосомно-доминантными нарушениями ферментов различных этапов синтеза протопорфирина IX. Наиболее ярким заболеванием этой группы является **перемежающаяся острая порфирия**, при которой у гетерозигот активность **уропорфириноген-И-синтазы** снижена на 50%.

Заболевание проявляется после достижения половой зрелости из-за повышенной потребности гепатоцитов в цитохроме P_{450} для обезвреживания половых стероидов. Обострение состояния также часто бывает после приема лекарственных препаратов, метаболизм которых требует участия цитохрома P_{450} .

Потребление гема, необходимого для синтеза цитохрома P_{450} , и снижение его концентрации активирует аминолевулинатсинтазу. В результате больные экскретируют с мочой большие количества порфобилиногена и аминолевулиновой кислоты. На свету порфириноген окисляется в окрашенные порфобилин и порфирин, и это является причиной потемнения мочи при ее стоянии на свету при доступе воздуха. Симптомами являются острые боли в животе, запоры, сердечно-сосудистые нарушения, нервно-психические расстройства.

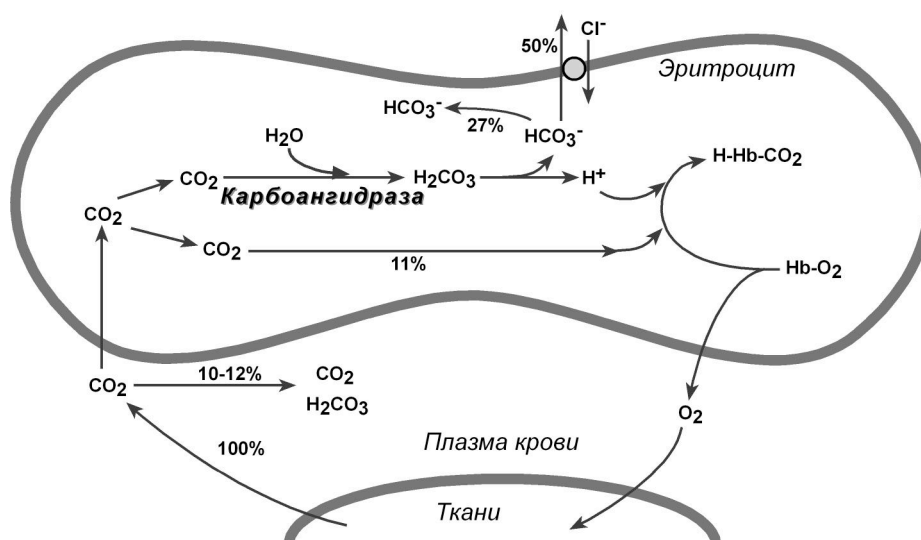
2. **Эритропоэтические** – аутосомно-рецессивные нарушения некоторых ферментов синтеза протопорфирина IX в эритроидных клетках. При этом **смещается баланс** реакций образования уропорфириногенов в сторону синтеза уропорфириногена I. Симптомы заболевания схожи с предыдущим, но дополнительно наблюдается **светочувствительность кожи**, обусловленная наличием уропорфириногенов, кроме этого отмечаются трещины на коже и гемолитические явления.

ТАЛАССЕМИИ

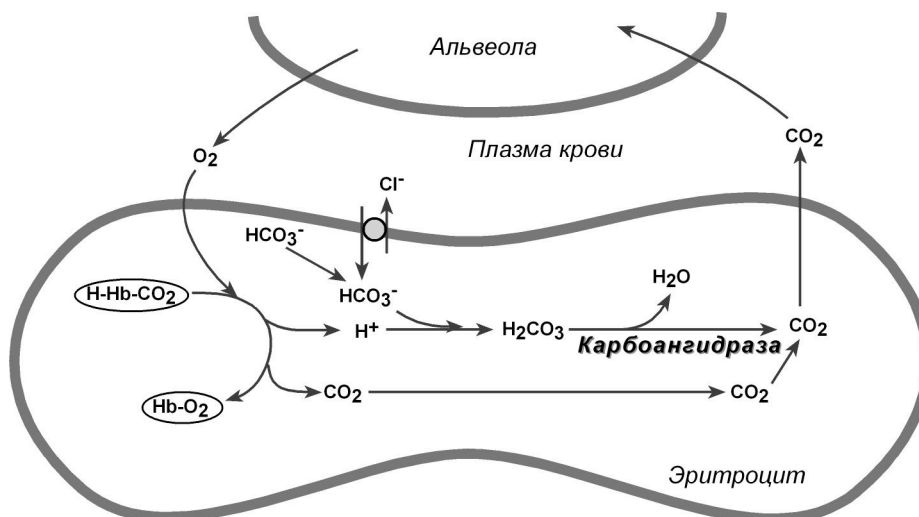
Для талассемий характерно снижение синтеза цепей гемоглобина (α -талассемия) или β -цепей (β -талассемия). Это приводит к нарушению эритропоэза, гемолизу и тяжелым анемиям.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ

В **тканях** диффундирующий в кровь из клеток CO_2 большей частью (около 90%) попадает в эритроциты. Движущей силой этого процесса является быстрая, постоянно идущая реакция превращения его в угольную кислоту при участии фермента **карбоангидраза**. Угольная кислота диссоциирует и подкисляет содержимое эритроцита, что улучшает отдачу оксигемоглобином кислорода (см выше "Эффект Бора").

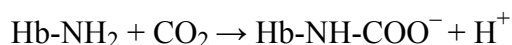


Газообмен в капиллярах тканей



Газообмен в легочных капиллярах

Одновременно с **концевыми NH₂-группами** β-цепей гемоглобина связывается 10-12% карбонат-иона с образованием карбаминогемоглобина (карбогемоглобин, H-HbCO₂).



Остальные бикарбонаты выходят в плазму крови в обмен на ионы хлора (гипохлоремический сдвиг).

В **легких** в альвеолярном воздухе имеется высокая концентрация кислорода и относительно низкая концентрация углекислого газа. Поэтому идет высокоэффективная диффузия CO₂ из плазмы через альвеолярные мембраны и его удаление с выдыхаемым воздухом. Далее происходит:

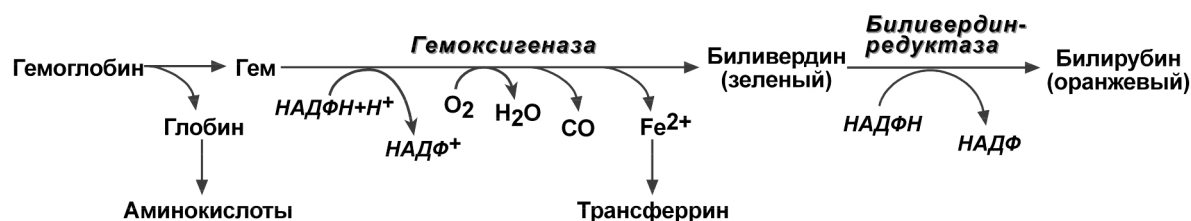
- уменьшение концентрации CO₂ в плазме стимулирует его образование в карбоангидразной реакции внутри эритроцита и снижает в нем концентрацию иона HCO₃⁻,
- одновременно высокая концентрация кислорода вытесняет CO₂ из комплекса с гемоглобином с образованием оксигемоглобина – более сильной кислоты, чем угольная,
- диссоциирующие от оксигемоглобина ионы H⁺ нейтрализуют поступающий извне ион HCO₃⁻ с образованием угольной кислоты. После карбоангидразной реакции образуется CO₂, который выводится наружу.

КАТАБОЛИЗМ ГЕМА

За сутки у человека распадается около 9 г гемопротеинов, в основном это гемоглобин эритроцитов. Эритроциты живут 90-120 дней, после чего лизируются в **кровеносном** русле или в **селезенке**.

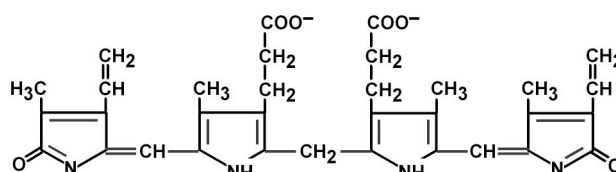
При разрушении эритроцитов в кровяном русле высвобождаемый гемоглобин образует комплекс с белком-переносчиком **гаптоглобином** (фракция α₂-глобулинов крови) и переносится в клетки ретикуло-эндотелиальной системы селезенки (главным образом), лимфоузлов, печени и костного мозга.

В клетках РЭС гем высвобождается из гемоглобина и окисляется молекулярным кислородом. В гемоксигеназной реакции происходит разрыв метинового мостика между 1-м и 2-м пиррольными кольцами гема с их восстановлением, выделением угарного газа CO и отщеплением иона железа. Полученный пигмент биливердин восстанавливается до оранжевого пигмента билирубина.



Билирубин – токсичное, жирорастворимое вещество, способное нарушать окислительное фосфорилирование в клетках. Особенно чувствительны к нему клетки нервной ткани.

Из клеток ретикуло-эндотелиальной системы билирубин попадает в кровь. Здесь он находится в комплексе с **альбумином** плазмы, в гораздо меньшем количестве – в комплексах с металлами, аминокислотами, пептидами и другими малыми молекулами. Образование таких комплексов не позволяет выделяться билирубину с мочой. Билирубин в комплексе с альбумином называется **свободный (неконъюгированный)** или **непрямой** билирубин.



Строение билирубина

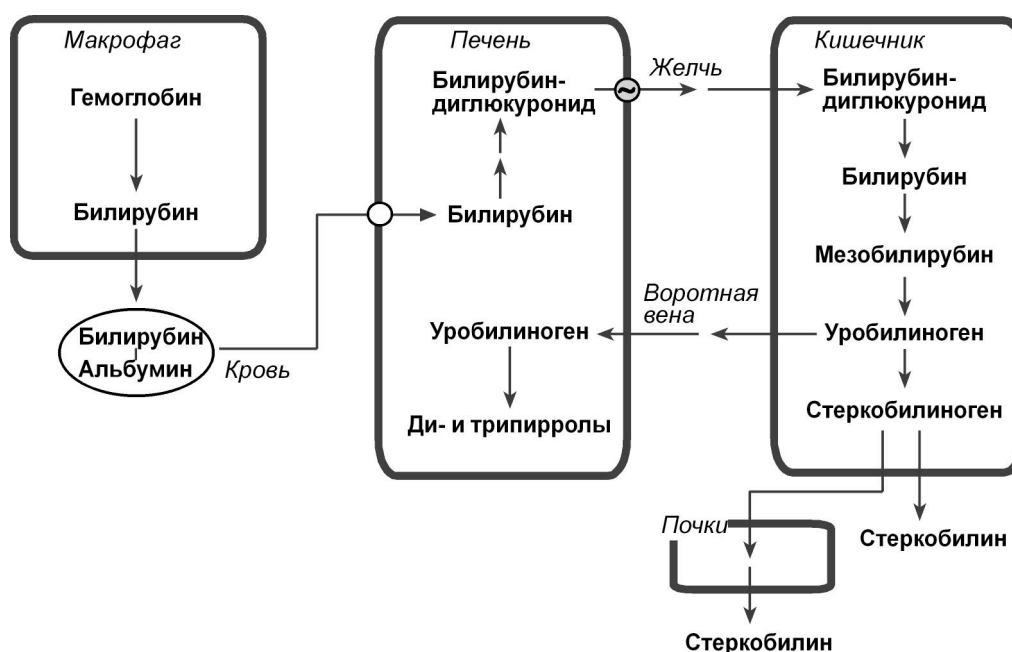
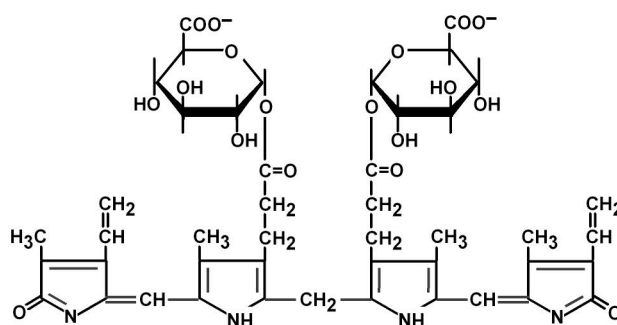
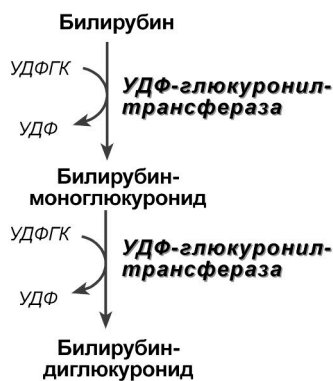


Схема метаболизма билирубина в организме

Из сосудистого русла в гепатоциты билирубин попадает с помощью белков-переносчиков (транспортного белка органических анионов) или по механизму флип-флоп. Далее при участии белка **лигандина** он транспортируется в ЭПР, где протекает реакция связывания билирубина с УДФ-глюкуроновой кислотой (УДФГК), при этом образуются **моно- и диглюкурониды**. Кроме глюкуроновой кислоты, в реакцию могут вступать сульфаты, фосфаты, глюкозиды. Билирубин-глюкуронид получил название **связанный (конъюгированный)** или **прямой** билирубин.



Строение билирубиндиглюкуронида

Синтез билирубин-диглюкуронида

После образования билирубин-глюкурониды **АТФ-зависимым переносчиком** секретируются в желчные протоки и отсюда:

- в **кишечник**, где при участии бактериальной β -глюкуронидазы превращаются в **свободный билирубин**,
- или, даже в норме, некоторое количество билирубин-глюкуронидов может попадать из желчи в кровь по межклеточным щелям.

Таким образом, в крови обычно присутствуют **две формы** билирубина: **свободный**, попадающий сюда из клеток РЭС (80% и более всего количества), и **связанный**, попадающий из желчных протоков (не более 20%).

Названия "**свободный**" или "**связанный**" определяют строение билирубина, а именно – связан он или не связан с глюкуроновой кислотой.

Названия "**прямой**" или "**непрямой**" отражают химические свойства разных форм билирубина – гидрофобный **непрямой** билирубин плохо реагирует с реактивом Эрлиха, и требует наличия дополнительных веществ (ускорителей, акселераторов) для протекания реакции (т.е. реагирует непрямо, "в обход"). **Прямой** билирубин гидрофилен и с реактивом Эрлиха реагирует **прямо**, без посредников.

В кишечнике билирубин подвергается восстановлению под действием микрофлоры до **мезобилирубина** и мезобилиногена (**уробилиногена**). Часть последних всасывается и с током крови вновь попадает в печень, где окисляется до ди- и трипирролов. При этом при здоровой печени в общий круг кровообращения и в мочу мезобилирубин и уробилиноген **не попадают**, а полностью задерживаются гепатоцитами. Оставшиеся в кишечнике пигменты ферментами бактериальной флоры толстого кишечника восстанавливаются до **стеркобилиногена** и выделяются из организма, окрашивая кал. Незначительное количество стеркобилиногена через геморроидальные вены попадает в большой круг кровообращения, отсюда в почки и выделяется с мочой, придавая ей цвет. На воздухе стеркобилиноген и уробилиноген превращаются, соответственно, в **стеркобилин** и **уробилин**.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

Накопление билирубина в крови свыше 43 мкмоль/л ведет к связыванию его эластическими волокнами кожи и конъюнктивы, что проявляется в виде **желтухи**.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Гемолитическая или надпеченочная желтуха – ускоренное образование билирубина в результате усиления внутрисосудистого гемолиза. К данному типу желтух относятся гемолитические анемии различного происхождения: врожденный сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, отравление сульфаниламида-

ми, талассемии, сепсис, лучевая болезнь, несовместимость крови по группам. В данной патологии **гипербилирубинемия** развивается за счет фракции **непрямого билирубина**.

Гепатоциты усиленно переводят избыток непрямого билирубина в связанную форму, секретируют его в желчь, в результате в кале увеличивается содержание стеркобилина, интенсивно его окрашивая. В моче возрастает содержание уробилина, билирубин отсутствует.

У новорожденных желтуха может развиваться как симптом гемолитической болезни новорожденного.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Механическая или подпеченочная желтуха развивается вследствие снижения оттока желчи при непроходимости желчного протока – желчные камни, новообразования поджелудочной железы, гельминтозы.

В результате застоя желчи происходит растяжение желчных капилляров, увеличивается проницаемость их стенок. Не имеющий оттока в кишечник прямой билирубин поступает в кровь, в результате развивается гипербилирубинемия. В тяжелых случаях, вследствие переполнения гепатоцитов прямым билирубином, реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой может нарушаться. В результате в крови увеличивается концентрация непрямого билирубина.

В моче резко увеличен уровень билирубина (**цвет темного пива**) и снижено количество уробилина, практически отсутствует стеркобилин кала (**серовато-белое окрашивание**).

ПАРЕНХИМАТОЗНАЯ ЖЕЛТУХА

Паренхиматозная (печеночно-клеточная) желтуха – причиной может быть нарушение на всех трех стадиях превращения билирубина в печени: извлечение билирубина из крови печеночными клетками, его конъюгирование и секреция в желчь. Наблюдается при вирусных и других формах гепатитов, циррозе и опухолях печени, жировой дистрофии печени, при отравлении токсическими гепатотропными веществами, при врожденных патологиях.

Так как нарушаются все процессы превращения билирубина в печени, гипербилирубинемия развивается за счет обеих фракций, преимущественно прямого билирубина. Концентрация его возрастает из-за нарушения секреции в желчь и увеличения проницаемости мембран клеток печени. Количество непрямого билирубина возрастает за счет функциональной недостаточности гепатоцитов и/или снижения их количества.

В моче определяется билирубин (**цвет черного чая**), умеренно увеличена концентрация уробилина, уровень стеркобилина кала в норме или снижен.

У младенцев вариантами паренхиматозной желтухи являются

- физиологическая желтуха новорожденных и недоношенных,
- желтуха, вызываемая молоком матери.

Наследственными формами паренхиматозной желтухи являются синдромы Жильбера-Мейленграхта, Дубина-Джонсона, Криглера-Найяра.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА У ДЕТЕЙ

Гемолитическая болезнь новорожденного

Причины

Несовместимость крови матери и плода по **группе** или по **резус-фактору**. Накопление гидрофобной формы билирубина в подкожном жире обуславливает желтушность кожи. Однако реальную опасность представляет накопление билирубина в сером веществе нервной ткани и ядрах ствола с развитием "ядерной желтухи" (**билирубиновая энцефалопатия**).

Клиническая диагностика

Проявляется сонливостью, плохим сосанием, умственной отсталостью, ригидностью затылочных мышц, тоническими судорогами, тремором конечностей, изменением рефлексов с возможным развитием глухоты и параличей.

Лабораторная диагностика

В крови выявляются выраженная анемия, ретикулоцитоз, эритро- и нормобластоз. Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции от 100 до 342 мкмоль/л, в дальнейшем присоединяется и прямая фракция. Уровень билирубина в крови быстро нарастает и к 3-5 дню жизни достигает максимума.

Основы лечения

- переливание крови,
- фенobarбитал, который стимулирует в гепатоцитах увеличение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы и цитохрома P₄₅₀.

Физиологическая (транзиторная) желтуха новорожденных

Причины

- относительное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни, связанное с повышенным распадом фетального гемоглобина,
- абсолютное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни,
- дефицит лигандин,а,
- слабая активность желчевыводящих путей.

Клиническая диагностика

Симптомом является окрашивание кожи на 3-4 день после рождения, при этом гемолиза и анемии нет. Исчезает спустя 1-2 недели после рождения.

Лабораторная диагностика

Увеличение концентрации свободного билирубина в сыворотке до 140-240 мкмоль/л.

Основы лечения

- фенobarбитал, который стимулирует в гепатоцитах увеличение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы и цитохрома P₄₅₀,
- желчегонные средства.

Желтуха недоношенных

Причины

- относительное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни, связанное с повышенным распадом фетального гемоглобина,
- абсолютное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни,
- дефицит лигандин,а,
- слабая активность желчевыводящих путей.

Клиническая диагностика

Симптомом является окрашивание кожи, при этом гемолиза и анемии нет. Исчезает спустя 3-4 недели после рождения.

Лабораторная диагностика

Увеличение концентрации свободного билирубина в сыворотке до максимума на 5-6 дни после рождения, более выражено по сравнению с физиологической желтухой.

Основы лечения

- фенobarбитал, который стимулирует в гепатоцитах увеличение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы и цитохрома P₄₅₀,
- желчегонные средства,
- фототерапия – под влиянием света происходит образование "люмирубина" – изомерной формы билирубина, легко выводимой с мочой и желчью.

Негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных, вызываемая молоком матери

Заболевание также носит названия желтуха грудного молока и синдром Люцея-Ариаса.

Причины

Снижение конъюгации билирубина из-за подавления активности УДФ-глюкуронилтрансферазы эстрогенами материнского молока. Встречается у 1% вскармливаемых грудью новорожденных.

Клиническая диагностика

Проявляется желтухой, иногда с явлениями поражения ЦНС.

Лабораторная диагностика

Резкое увеличение концентрации свободного билирубина в сыворотке крови (в тяжелых случаях более 370 мкмоль/л).

Основы лечения

- фототерапия – под влиянием света происходит образование "люмирубина" – изомерной формы билирубина, легко выводимой с мочой и желчью,
- временный перевод (до 3-х суток) на искусственное питание,
- иногда фенobarбитал, который стимулирует в гепатоцитах увеличение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы и цитохрома P₄₅₀,
- в тяжелых случаях плазмаферез, гемосорбция, переливание крови.

Синдром Жильбера-Мейленграхта

Причины

К причинам заболевания относятся аутосомно-доминантное нарушение белка **лиган-дина**, ответственного за транспорт билирубина от васкулярной мембраны к ЭПР, а также неполноценность фермента микросом уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы.

Клиническая диагностика

Выявляется в юношеском возрасте и продолжается в течение многих лет, обычно всю жизнь. Наблюдается у 2-5% населения, мужчины страдают чаще женщин (соотношение 10:1).

- иктеричность склер (от лат. *icterus* – желтый),
- желтушное окрашивание кожи (только у отдельных больных), особенно лица, иногда наблюдается частичное окрашивание ладоней, стоп, подмышечных областей, носогубного треугольника.
- диспепсические жалобы отмечаются в 50% случаев, выражаются в тошноте, отсутствии аппетита, отрыжке, нарушении стула (запор или понос), метеоризме.

Лабораторная диагностика

Периодическое повышение содержания свободного билирубина плазмы, вызванное с провоцирующими факторами (стресс, мышечное напряжение, инфекции).

Синдром Дубина-Джонсона

Причины

Аутосомно-доминантная недостаточность выведения конъюгированного билирубина из гепатоцитов в желчные протоки.

Клиническая диагностика

Болезнь протекает длительно, с периодическими обострениями. Встречается чаще у мужчин, выявляется в молодом возрасте, реже после рождения. Характерны повышенная утомляемость, плохой аппетит, боли в правом подреберье, поносы, желтуха, сопровождающаяся кожным зудом. Иногда встречается увеличенная печень и селезенка.

Лабораторная диагностика

Увеличение содержания свободного и конъюгированного билирубина в плазме. Характерны билирубинурия, понижение содержания уробилина в кале и моче.

Синдром Криглера-Найяра

Тип I

Причины

Полное отсутствие активности УДФ-глюкуронилтрансферазы вследствие аутосомно-рецессивного генетического дефекта.

Клиническая диагностика

Симптомы поражения нервной системы: повышение мышечного тонуса, нистагм, опистотонус, атетоз, тонические и клонические судороги. Дети отстают в психическом и физическом развитии. Развитие ядерной желтухи и гибель ребенка.

Лабораторная диагностика

Гипербилирубинемия появляется в первые дни (часы) после рождения. Характерна интенсивная желтуха, в большинстве случаев сопровождающаяся ядерной желтухой. Непрерывное возрастание содержания свободного билирубина в плазме до 200-800 мкмоль/л (в 15-50 раз выше нормы). Отсутствие конъюгированного билирубина в желчи.

Основы лечения

Ограничение физических и нервных нагрузок. Применяют фототерапию с использованием лампы дневного света, прямого солнечного света, внутривенно вливают растворы альбумина, производят заменные переливания крови.

Тип II

Причины

При синдроме Криглера-Найяра II типа отмечается **частичное снижение** активности УДФ-глюкуронилтрансферазы. Считается, что это аутосомно-рецессивное заболевание.

Клиническая диагностика

Желтуха менее интенсивна.

Лабораторная диагностика

Содержание непрямого билирубина в крови в 5-20 раз выше нормы. В желчи есть билирубинглюкуронид.

Основы лечения

Ограничение физических и нервных нагрузок. Использование препаратов, индуцирующих глюкуронилтрансферазы – фенобарбитал, зиксорин.

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ

Кисотно-основное равновесие представляет собой активность физиологических и физико-химических процессов, составляющих функционально единую систему стабилизации концентрации ионов H^+ . Нормальные величины концентрации ионов H^+ около 40 нмоль/л, что в 10^6 раз меньше, чем концентрация многих других веществ (глюкоза, липиды, минеральные вещества). Совместимые с жизнью колебания концентрации ионов H^+ располагаются в пределах 16-160 нмоль/л.

Так как реакции обмена веществ часто связаны с окислением и восстановлением молекул, то в этих реакциях обязательно принимают участие соединения, выступающие в качестве акцептора или донора ионов водорода. Роль других соединений – обеспечить неизменность концентрации ионов водорода при жизнедеятельности.

РОЛЬ ИОНОВ ВОДОРОДА

Роль внеклеточных ионов водорода

Стабильность внеклеточной концентрации ионов H^+ обеспечивает:

- оптимальную функциональную активность белков плазмы крови и межклеточного пространства (ферменты, транспортные белки),
- растворимость неорганических и органических молекул,
- неспецифическую защиту кожного эпителия,
- отрицательный заряд наружной поверхности мембраны эритроцитов.

Роль внутриклеточных ионов водорода

Стабильность внутриклеточной концентрации H^+ необходима для:

- оптимальной активности ферментов мембран, цитоплазмы и внутриклеточных оргanelл,
- формирования электрохимического градиента мембраны митохондрий на должном уровне и достаточную наработку АТФ в клетке.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОС

Исследования кислотно-основного состояния крови проводятся на газовых анализаторах, которые с учетом температуры крови и давления напрямую определяют только концентрацию ионов H^+ (величину pH) и показатель pCO_2 (количество CO_2). Остальные параметры рассчитываются, исходя из уравнения Гендерсона-Гассельбаха:

$$pH = pK' + \lg \frac{[HCO_3^-]}{0,031 \times pCO_2}$$

Водородный показатель

Водородный показатель (pH) — отрицательный десятичный логарифм активности, или концентрации, водородных ионов в растворе. Он является основной количественной характеристикой кислотности водных растворов:

$$pH = -\lg[H^+]$$

В случае равенства концентраций ионов H^+ и OH^- величина pH среды соответствует 7,0, т.е. среда нейтральная.

В растворах кислот и щелочей концентрация ионов H^+ не равна концентрации ионов OH^- и pH соответственно меньше или больше 7. Повышение концентрации ионов H^+ вызывает соответствующее уменьшение концентрации ионов OH^- , и наоборот.

В норме концентрация ионов H^+ колеблется от 36 до 45 нмоль/л, в среднем она составляет 40 нмоль/л, что соответствует pH 7,4. Совместимый с жизнью диапазон концентраций ионов H^+ – 16-160 нмоль/л, что соответствует pH 6,8-7,8.

Снижение величины pH или накопление ионов H^+ называется **ацидоз**, увеличение pH или дефицит ионов H^+ – **алкалоз**.

Нормальные величины

Цельная кровь	новорожденные	7,21-7,38
	взрослые	
	артериальная кровь	7,37-7,45
	венозная кровь	7,34-7,43

Клинико-диагностическое значение

Изменение показателя происходит при накоплении кислотных или щелочных эквивалентов. Водородный показатель является главным и его значение определяет диагноз ацидоза или алкалоза.

ПАРЦИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Парциальное давление или напряжение углекислого газа (pCO_2) – давление CO_2 в газовой смеси, находящейся в равновесии с плазмой артериальной крови при температуре 38°C. Показатель является критерием концентрации **углекислоты** в крови.

Нормальные величины

Цельная кровь	35-48 мм рт.ст. (4,66-6,38 кПа)
---------------	---------------------------------

Клинико-диагностическое значение

Изменение показателя pCO_2 играет ведущую роль при **респираторных** нарушениях.

- **увеличивается** при респираторном ацидозе из-за нарушения вентиляции легких, что и вызывает накопление угольной кислоты,
- **снижается** при респираторном алкалозе. В этом случае уменьшение pCO_2 происходит в результате гипервентиляции легких, которая приводит к повышенному выведению из организма углекислоты и защелачиванию крови.

При **нереспираторных** (метаболических) проблемах показатель **не изменяется**. Если налицо метаболические сдвиги pH и показатель pCO_2 не в норме, то имеются вторичные (или компенсаторные) изменения. При клинической оценке сдвига показателя pCO_2 важно установить, являются ли изменения причинными или компенсаторными.

Таким образом, **повышение** показателя pCO_2 происходит при респираторных ацидозах и компенсированном метаболическом алкалозе, а **снижение** – при респираторных алкалозах и компенсации метаболического ацидоза. Колебания величины pCO_2 при патологических состояниях находятся в диапазоне от 10 до 130 мм рт.ст.

КОНЦЕНТРАЦИЯ БИКАРБОНАТ-ИОНОВ

Концентрация бикарбонатов (ионов HCO_3^-) в плазме крови является третьим основным показателем кислотно-основного состояния. На практике различают показатели актуальных (истинных) бикарбонатов и стандартных бикарбонатов.

Актуальные бикарбонаты (AB, АБ) – это концентрация ионов HCO_3^- в исследуемой крови при 38°C и реальных (данных) значениях pH и pCO_2 .

Стандартные бикарбонаты (SB, CB) – это концентрация ионов HCO_3^- в исследуемой крови при приведении ее в стандартные условия: полное насыщение кислородом крови, уравнивание при 38°C с газовой смесью, в которой pCO_2 равно 40 мм рт.ст.

У здоровых людей концентрация актуальных и стандартных бикарбонатов практически одинакова.

Нормальные величины

Цельная кровь 21-28 ммоль/л

Клинико-диагностическое значение

Диагностическое значение концентрации бикарбонатов в крови состоит, прежде всего, в определении характера (метаболического или респираторного) нарушений КОС.

Показатель в первую очередь изменяется при **метаболических** нарушениях: при метаболическом **ацидозе** показатель HCO_3^- **снижается**, при метаболическом **алкалозе** – **повышается**.

Т.к. угольная кислота очень плохо диссоциирует и ее накопление в крови практически не отражается на концентрации HCO_3^- , то при **первичных респираторных** нарушениях изменение бикарбонатов невелико.

При респираторной компенсации метаболического алкалоза бикарбонаты накапливаются вследствие урежения дыхания.

КОНЦЕНТРАЦИЯ БУФЕРНЫХ ОСНОВАНИЙ

Еще одним показателем, характеризующим состояние КОС, является концентрация **буферных оснований** (*buffer bases*, BB, БО), отражающая сумму всех анионов цельной крови, в основном анионов бикарбоната и хлора, к другим анионам относятся ионы белков, сульфаты, фосфаты, лактат, кетоновые тела и т.п.

Этот параметр почти не зависит от изменения парциального давления углекислого газа в крови, но отражает продукцию кислот тканями и частично функцию почек. По величине буферных оснований можно судить о сдвигах КОС, связанных с увеличением или уменьшением содержания нелетучих кислот в крови (т.е. всех, кроме угольной кислоты).

Нормальные величины

Цельная кровь 44-48 ммоль/л

Практически **используемым параметром** концентрации буферных оснований является параметр "**остаточные анионы**" или "неопределяемые анионы" или "анионное несоответствие" или "**анионная разница**". В основе использования показателя анионной разницы лежит постулат об электронейтральности, т.е. количество отрицательных (анионов) и положительных (катионов) в плазме крови должно быть одинаковым. Если же экспериментально определить количество наиболее представленных в плазме крови ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , то разность между катионами и анионами составляет примерно 12 ммоль/л.

$$\text{Анионная разница, ммоль/л} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) = 12$$

Изменение величины анионной разницы сигнализирует о накоплении неизмеряемых анионов (лактат, кетоновые тела) или катионов, что уточняется по клинической картине или по анамнезу.

Клинико-диагностическое значение

Показатели общих буферных оснований и анионной разницы особенно информативны при **метаболических** сдвигах КОС, тогда как при **респираторных** нарушениях его колебания незначительны.

ИЗБЫТОК БУФЕРНЫХ ОСНОВАНИЙ

Избыток оснований (*base excess*, BE, ИО) – разница между фактической и должной величинами буферных оснований. По значению показатель может быть положительным (избыток оснований) или отрицательным (дефицит оснований, избыток кислот).

Показатель по диагностической ценности выше, чем показатели концентрации актуальных и стандартных бикарбонатов. Избыток оснований отражает сдвиги количества оснований буферных систем крови, а актуальные бикарбонаты – только концентрацию.

Нормальные величины

Цельная кровь	дети	от -4 до -2 ммоль/л
	взрослые	от -2 до +3 ммоль/л

Клинико-диагностическое значение

Наибольшие изменения показателя отмечаются при метаболических нарушениях: при **ацидозе** выявляется нехватка оснований крови (дефицит оснований, отрицательные значения), при **алкалозе** – избыток оснований (положительные значения). Предел дефицита, совместимый с жизнью, 30 ммоль/л.

При респираторных сдвигах показатель меняется незначительно.

КИСЛОРОД-СВЯЗАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Оксигемоглобин

Оксигемоглобин (HbO₂) – процентное содержание в крови, является отношением фракции оксигемоглобина (HbO₂) к сумме всех фракций (общему гемоглобину).

Цельная кровь	взрослые	94-97 %
---------------	----------	---------

Насыщение гемоглобина кислородом

Насыщение (сатурация) гемоглобина кислородом (HbO_{SAT}, SO₂), представляет собой отношение фракции оксигенированного гемоглобина к тому количеству гемоглобина в крови, который **способен** транспортировать O₂.

$$\text{HbO}_{\text{SAT}} = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{HHb}} \times 100\%$$

Отличия между двумя показателями HbO₂ и HbO_{SAT} заключаются в том, что у пациентов возможно наличие в крови фракции такой формы гемоглобина, которая **не способна** акцептировать O₂ (Hb-CO, metHb, сульфHb). Но так как большинство больных не имеют в крови повышенного содержания этих форм гемоглобина, значения HbO₂ и SO₂ обычно очень близки.

Цельная кровь	новорожденные	40-90%
	взрослые	94-98%

Общее содержание кислорода

Общее содержание кислорода (TO₂) – сумма всего кислорода крови, т.е. растворенного в плазме крови и цитозоле эритроцитов, и кислорода, связанного с Hb.

Парциальное давление кислорода

Парциальное давление кислорода (pO₂) – давление O₂ в газе, находящемся в равновесии с кислородом, растворенным в плазме артериальной крови при температуре 38°C.

Хотя растворенный кислород составляет менее 10% общего кислорода в крови, он находится в динамическом равновесии между кислородом эритроцитов и тканей.

Цельная кровь	взрослые	83-108 мм рт.ст. (11,04-14,36 кПа)
---------------	----------	------------------------------------

Данный показатель является основным при характеристике гипоксии.

КОМПЕНСАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ ВОДОРОДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

При изменении концентрации ионов H^+ активируется компенсационная деятельность двух крупных систем организма:

1. Система химической компенсации

- действие внеклеточных и внутриклеточных буферных систем,
- интенсивность внутриклеточного образования ионов H^+ и HCO_3^- .

2. Система физиологической компенсации

- легочная вентиляция и удаление CO_2 ,
- почечная экскреция ионов H^+ (ацидогенез, аммониегенез), реабсорбция и синтез HCO_3^- .

БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

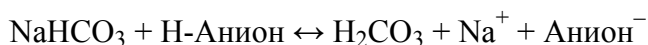
Буферные системы – это соединения, противодействующие резким изменениям концентрации ионов H^+ , включающие кислотно-основные пары: слабое основание (анион, A^-) и слабая кислота ($H-A$). Они вступают в действие моментально и через несколько минут их эффект достигает максимума возможного.

Существует несколько буферных систем жидкостей организма – **бикарбонатная, фосфатная, белковая, гемоглобиновая**.

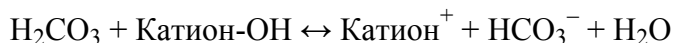
Бикарбонатная буферная система

Эта система состоит из бикарбонат-иона (HCO_3^-) и угольной кислоты (H_2CO_3), мощность составляет 65% от общей буферной емкости крови. В норме отношение HCO_3^- к H_2CO_3 равно 20 : 1. Работа этой системы неразрывно и тесно связана с **легкими**.

При поступлении в кровь **более сильной кислоты**, чем угольная, ионы бикарбоната натрия взаимодействуют с ней, происходит реакция обмена и образуется соответствующая соль и угольная кислота. В результате, **благодаря связыванию** введенной в систему кислоты, концентрация ионов водорода значительно понижается.



При поступлении **оснований** они реагируют с угольной кислотой и образуют соли бикарбонатов:

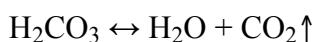


Возникающий при этом дефицит угольной кислоты компенсируется уменьшением выделения CO_2 легкими.

При накоплении угольной кислоты в крови **не происходит** параллельного значимого увеличения концентрации HCO_3^- , т.к. она очень плохо диссоциирует.

Благодаря работе бикарбонатного буфера концентрация водородных ионов понижается по двум причинам:

- угольная кислота является очень **слабой** кислотой и плохо диссоциирует,
- в крови легких благодаря присутствию в эритроцитах фермента **карбоангидразы**, угольная кислота быстро расщепляется с образованием CO_2 , удаляемого с выдыхаемым воздухом:

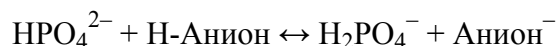


Кроме эритроцитов, **значительная активность карбоангидразы** отмечена в эпителии почечных канальцев, клетках слизистой оболочки желудка, коре надпочечников и клетках печени, в **незначительных количествах** – в центральной нервной системе, поджелудочной железе и других органах.

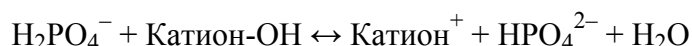
Фосфатная буферная система

Фосфатная буферная система составляет около 1-2% от всей буферной емкости крови и до 50% буферной емкости мочи. Она образована дигидрофосфатом (NaH_2PO_4) и гидрофосфатом (Na_2HPO_4) натрия. Первое соединение слабо диссоциирует и ведет себя как слабая кислота, второе обладает щелочными свойствами. В норме отношение HPO_4^{2-} к H_2PO_4^- равно 4 : 1.

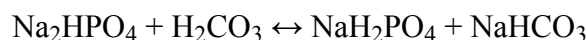
При взаимодействии **кислот** (ионов водорода) с двузамещенным фосфатом натрия (Na_2HPO_4) натрий вытесняется, образуется натриевая соль дигидрофосфата (H_2PO_4^-). В результате, благодаря **связыванию** введенной в систему кислоты, концентрация ионов водорода значительно понижается.



При поступлении **оснований** избыток OH^- групп нейтрализуется имеющимися в среде H^+ , а расход ионов H^+ восполняется повышением диссоциации NaH_2PO_4 .



Основное значение фосфатный буфер имеет для регуляции pH **интерстициальной жидкости и мочи**. В моче роль его состоит в сбережении бикарбоната натрия за счет дополнительного иона водорода (по сравнению с NaHCO_3) в составе выводимого NaH_2PO_4 :

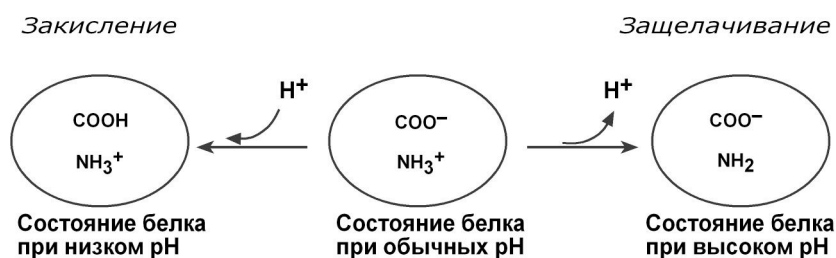


Кислотно-основная реакция мочи зависит только от содержания дигидрофосфата, т.к. бикарбонат натрия в почечных канальцах почти полностью реабсорбируется.

Белковая буферная система

Буферная мощность этой системы составляет 5% от общей буферной емкости крови.

Белки плазмы, в первую очередь альбумин, играют роль буфера благодаря своим амфотерным свойствам. В **кислой среде** подавляется диссоциация COOH -групп, а группы NH_2 связывают избыток H^+ , при этом белок заряжается положительно. В **щелочной среде** усиливается диссоциация карбоксильных групп, образующиеся H^+ связывают избыток OH^- -ионов и pH сохраняется, белки выступают как кислоты и заряжаются отрицательно.



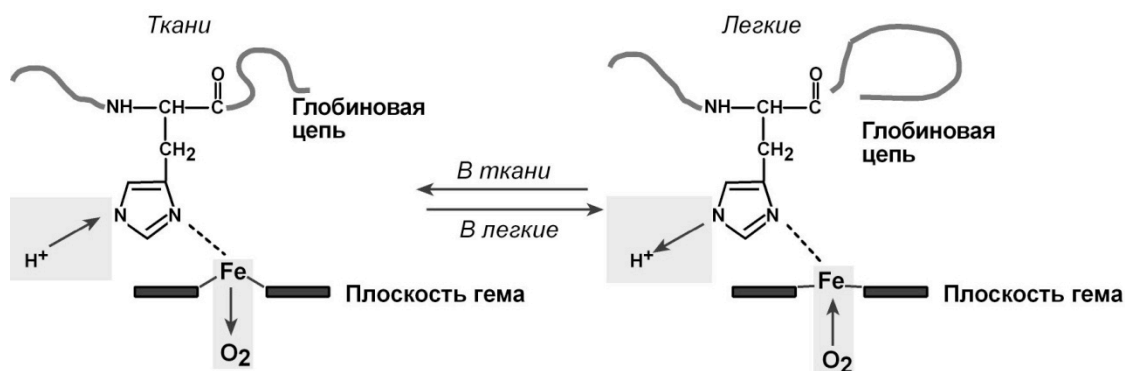
Изменение заряда буферных групп белка при различных pH

Гемоглобиновая буферная система

Наибольшей мощностью обладает **гемоглобиновый буфер**, который можно рассматривать как часть белкового. На него приходится до 30% всей буферной емкости крови. В буферной системе гемоглобина существенную роль играет **гистидин**, который содержится в белке в большом количестве (около 8%). Изoeлектрическая точка гистидина равна 7,6, что позволяет гемоглобину легко принимать и легко отдавать ионы водорода при малейших сдвигах физиологической pH крови (в норме 7,35-7,45).

Пара **H-Hb / H-HbO₂** является основной в работе гемоглобинового буфера. Соединение H-HbO_2 является более сильной кислотой по сравнению с угольной кислотой, H-Hb – более слабая кислота, чем угольная.

Работа гемоглобинового буфера неразрывно связана с **дыхательной системой**.



Схематичное представление эффекта Бора

В **легких** после удаления CO_2 (угольной кислоты) происходит защелачивание крови. Параллельное присоединение O_2 к дезоксигемоглобину H-Hb образует кислоту H-HbO_2 , более сильную, чем угольная. Поэтому она отдает свои ионы H^+ в среду, предотвращая повышение pH :



В капиллярах **тканей** постоянное поступление кислот (в том числе и угольной) из клеток приводит к диссоциации оксигемоглобина HbO_2 (эффект Бора) и связыванию ионов H^+ в виде H-Hb :



СИСТЕМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПЕНСАЦИИ

Дыхательная система

Легочная вентиляция обеспечивает удаление **угольной кислоты**, образованной при функционировании бикарбонатной буферной системы. По скорости реакции на изменение pH – это вторая система после буферных систем.

Дополнительная вентиляция легких приводит к удалению CO_2 , а значит и H_2CO_3 , и повышает pH крови, что компенсирует закисление межклеточной жидкости и плазмы крови продуктами метаболизма, в первую очередь, органическими кислотами.

Первым фактором для регуляции дыхательной системы является **концентрация ионов H^+** , влияющая на периферические (каротидные тельца) и центральные (продолговатый мозг) рецепторы. Накопление ионов H^+ в крови уже через 1-2 минуты вызывает максимальную (для данной их концентрации) стимуляцию дыхательного центра, повышая его активность до 4-5 раз. И, наоборот, снижение кислотности крови способно понижать активность дыхательного центра в 2-4 раза.

Вторым фактором стимуляции дыхательного центра является величина **pCO_2** . Чувствительные хеморецепторы для CO_2 находятся в продолговатом мозге, в аортальном и каротидных тельцах. В случае гиперкапнии (увеличение CO_2) рецепторы активируются.

Третий регулятор вентиляции – сдвиги **концентрации O_2** . На pO_2 реагируют, главным образом, периферические рецепторы каротидного синуса и дуги аорты. Они являются значимыми для легочной вентиляции только при сильном снижении pO_2 в артериальной крови (60-70% от нормы).

Костная ткань

Это наиболее медленно реагирующая система. Механизм ее участия в повышении pH крови пассивен и состоит в возможности обмениваться с плазмой крови ионами Ca^{2+} и Na^+ в обмен на протоны H^+ . При снижении pH (закисление) происходит поступление протонов внутрь остецитов, а ионов кальция и калия – наружу. Параллельно происходит растворение

гидроксиапатитных кальциевых солей костного матрикса и связывание ионов H^+ с HPO_4^{2-} , который уходит с мочой.

Печень

Существенную, но пассивную роль в регуляции кислотно-основного состояния крови берет на себя печень, в которой происходит метаболизм низкомолекулярных органических кислот (молочная кислота и др). Кроме этого, кислые и щелочные эквиваленты выделяются с желчью.

Почки

Роль почек в регуляции сдвигов КОС заключается в изменении реабсорбции бикарбоната и секреции аммиака и титруемых кислот. Благодаря этим процессам pH мочи постепенно снижается до 4,5-5,2. Развитие почечной реакции на смещение кислотно-основного состояния происходит в течение нескольких часов и даже дней.

Специфические нейрогуморальные механизмы регуляции секреции и реабсорбции ионов H^+ отсутствуют. Регуляция концентрации ионов H^+ осуществляется опосредованно, через потоки ионов Na^+ , движущихся по градиенту концентрации, и через перераспределение потоков ионов K^+ и H^+ , которые выходят из клетки (секретируются) в обмен на ионы Na^+ .

Также для обеспечения электронейтральности внутри- и внеклеточной жидкости при реабсорбции ионов Na^+ усиливается реабсорбция ионов Cl^- , однако их не хватает, поэтому возникает необходимость в усилении реабсорбции и дополнительном синтезе ионов HCO_3^- .

Все вышесказанное упрощенно можно проиллюстрировать выражением:

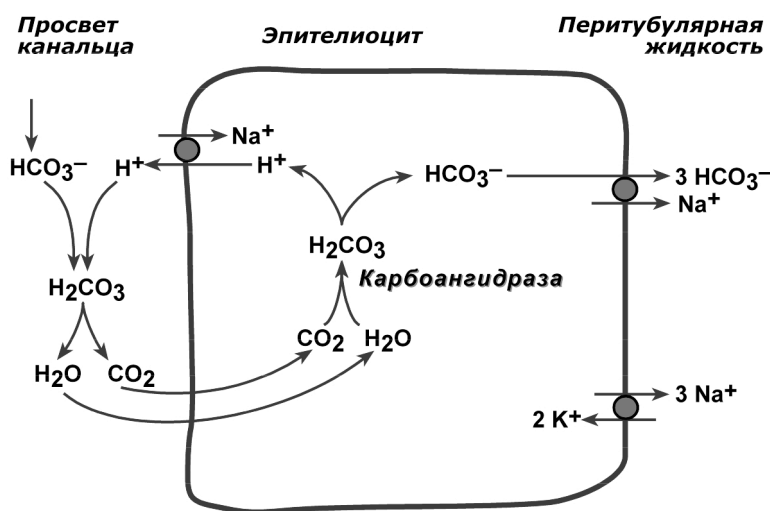
$$\text{Реабсорбция } (\text{Na}^+) \approx \text{Секреция } (\text{K}^+ + \text{H}^+) + \text{Реабсорбция } (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

В почках активно протекают три процесса, связанных с уборкой кислых эквивалентов:

1. **Реабсорбция** бикарбонатных ионов HCO_3^- .
2. **Ацидогенез** – удаление ионов H^+ с титруемыми кислотами (в основном в составе дигидрофосфатов NaH_2PO_4).
3. **Аммониегенез** – удаление ионов H^+ в составе ионов аммония NH_4^+ .

Реабсорбция бикарбонат-ионов

В проксимальных канальцах ионы Na^+ мигрируют в цитозоль эпителиальных клеток в силу концентрационного градиента, который создается на базолатеральной мембране при работе фермента **Na^+/K^+ -АТФазы**. В обмен на ионы Na^+ эпителиоциты канальцев активно секретируют в канальцевую жидкость ионы водорода.



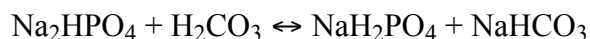
Реакции реабсорбции бикарбонат-ионов

Ионы HCO_3^- первичной мочи и секретируемые ионы H^+ образуют угольную кислоту H_2CO_3 . В гликокаликсе эпителиоцитов фермент **карбоангидраза** катализирует распад угольной кислоты на CO_2 и воду. В результате возникает градиент концентрации углекислого газа между просветом канальцев и цитозолем, и CO_2 диффундирует в клетки. Внутриклеточная карбоангидраза использует пришедший CO_2 и образует угольную кислоту, которая диссоциирует. Ионы HCO_3^- транспортируются в кровь, ионы H^+ – секретируются в мочу в обмен на ионы Na^+ . Таким образом, объем **реабсорбции HCO_3^-** полностью соответствует **секреции ионов H^+** .

В проксимальных канальцах происходит реабсорбция 90% профильтрованного HCO_3^- . В петле Генле и дистальных канальцах реабсорбируется оставшееся количество карбонат-иона. Всего в почечных канальцах реабсорбируется более 99% от фильтруемых бикарбонатов.

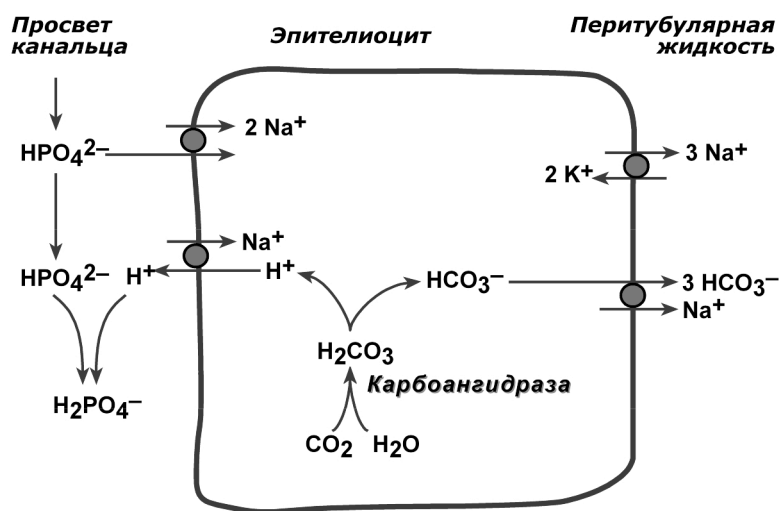
Ацидогенез

В процессе ацидогенеза в сутки с мочой выделяется 10-30 ммоль кислот, называемых **титруемыми кислотами**. **Фосфаты**, являясь одной из этих кислот, играют роль буферной системы в моче. Роль ее состоит экскреции кислых эквивалентов без потерь бикарбонат-ионов за счет дополнительного иона водорода в составе выводимого NaH_2PO_4 :



После того как бикарбонат натрия в почечных канальцах реабсорбируется, кислотность мочи зависит только от связывания ионов H^+ с HPO_4^{2-} и содержания дигидрофосфата.

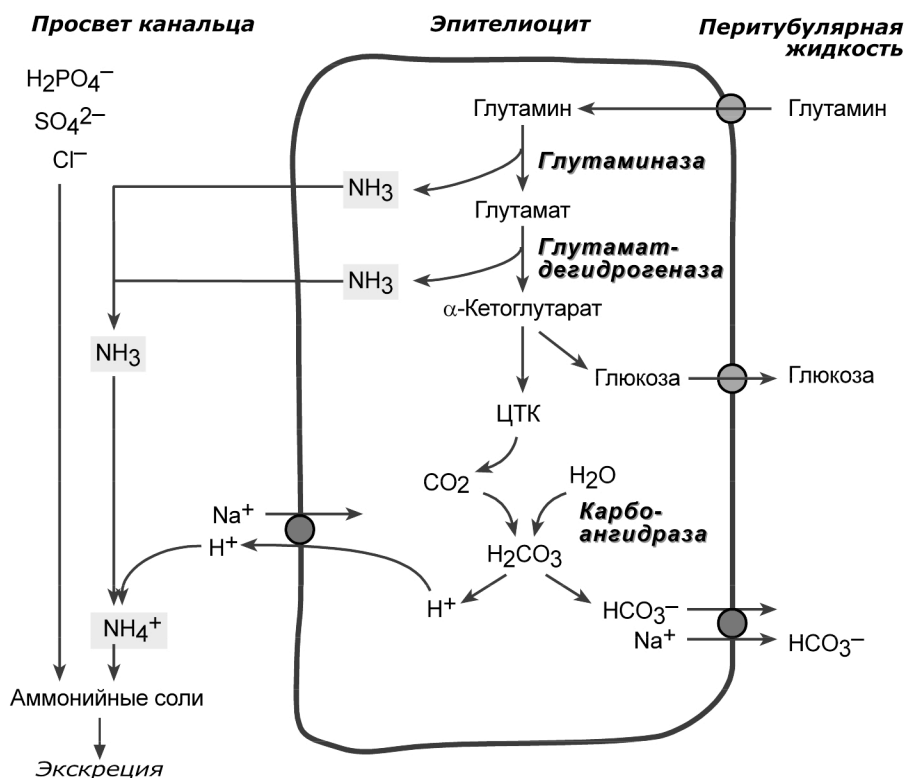
Хотя в крови соотношение $\text{HPO}_4^{2-} : \text{H}_2\text{PO}_4^-$ равно 4 : 1, в клубочковом фильтрате оно меняется на 1 : 9. Происходит это из-за того, что менее заряженный H_2PO_4^- лучше фильтруется в клубочках. Связывание ионов H^+ ионами HPO_4^{2-} на протяжении всего канальца приводит к увеличению количества H_2PO_4^- и в дистальных канальцах соотношение может достигать 1 : 50.



Реакции ацидогенеза

Аммониегенез

Аммониегенез происходит на протяжении всего почечного канальца, но более активно идет в дистальных отделах – дистальных канальцах и собирательных трубчатках коркового и мозгового слоев. В этих сегментах, в отличие от Na^+/H^+ -антипорта проксимальных отделов, секреция ионов H^+ происходит с участием H^+ -АТФазы, локализованной на апикальной мембране эпителиоцита.



Процесс синтеза аммонийных солей

Глутамин и глутаминовая кислота, попадая в клетки канальцев, быстро дезаминируются ферментами **глутаминаза** и **глутаматдегидрогеназа** с образованием аммиака. Являясь гидрофобным соединением, аммиак диффундирует в просвет канальца и акцептирует ионы H^+ с образованием аммонийного иона. Далее аммонийный катион способен взаимодействовать с анионами Cl^- , SO_4^{2-} , с органическими кислотами (лактат и другие) с образованием аммонийных солей.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ ВОДОРОДА

В результате деятельности клеток в них накапливаются кислые продукты – органические и неорганические кислоты (лактат, фосфаты) или, наоборот, снижается концентрация ионов водорода. Для компенсации этих изменений используются механизмы трансмембранного **обмена ионов водорода** с ионами **натрия** и **калия**.

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ИХ КОМПЕНСАЦИЯ

Суммируя и группируя все причины нарушений кислотно-основного состояния, можно выделить следующие причины:

1. Повышенное поступление кислых продуктов или недостаточность их удаления.
2. Изменение количества иона HCO_3^- в сторону увеличения или снижения.
3. Изменение концентрации ионов K^+ в крови.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ

Причины

1. Повышение содержания кислот в крови

Кетоацидоз развивается при уменьшении концентрации инсулина крови, существенном недостатке углеводов в пище при достаточном потреблении белков и жиров, при отравлении алкоголем. Механизм развития кетоацидоза состоит в избыточном количестве окисляемых жирных кислот, поступающих в печень из жировой ткани (активация липолиза) либо недостаточно эффективное сжигание "алкогольного" ацетил-SКоА.

Лактоацидоз развивается при сепсисе, кровотечении, отеке легких, сердечной недостаточности, при этом соотношение лактат : пируват составляет 10 : 1. Причиной лактоацидоза может быть шок, вызывающий гипоксию тканей, повышение вязкости крови при остром панкреатите, сахарном диабете, лейкемии, хроническом алкоголизме. Также выделяют идиопатический лактоацидоз, причина которого не установлена.

2. Потеря бикарбонатов

Потери бикарбонатов возможны вместе с кишечным, панкреатическим и билиарным секретами при диареях и фистулах кишечника и желчного пузыря, дренировании поджелудочной железы.

Из лекарственных средств наибольший эффект имеют ингибиторы карбоангидразы, препятствующие реабсорбции бикарбонатов.

3. Недостаточное удаление ионов H^+ почками

В данном случае существуют органические причины – уменьшение **числа** функционирующих **нефронов** при хронической почечной недостаточности или поражение **канальцев**. Также причиной задержки ионов H^+ является уменьшение количества **натрия** в первичной моче, что ограничивает антиперенос ионов Na^+ и H^+ , и снижение **фосфатов** в крови, которые связывают и выводят ионы H^+ .

Компенсация

1. Действие вне- и внутриклеточных буферных систем

- внеклеточные буферы – карбонатный и гемоглобиновый,
- костная ткань обеспечивает нейтрализацию ионов водорода бикарбонатами – при экспериментальной нагрузке кислотами ее доля составляет до 40%. Процесс сопровождается выходом кальция в кровь,
- обмен ионов H^+ и K^+ через плазматическую мембрану любых клеток.

2. Дыхательная система. Дыхательная система работает в тесной взаимосвязи с бикарбонатной буферной системой согласно уравнению



Защелчение среды стимулирует дыхательный центр и возникает **компенсаторная** гипервентиляция. Гипервентиляция выводит избыток CO_2 и снижает $p\text{CO}_2$, что нормализует отношение $\text{HCO}_3^- : \text{H}_2\text{CO}_3 = 20 : 1$.

3. Почечные механизмы (при внепочечных нарушениях)

- накопление H^+ повышает активность глутаминазы и аммониегенез до 250 ммоль/сут (норма 30-50 ммоль/сут),
- усиление синтеза ионов HCO_3^- в реакциях ацидо- и аммониегенеза и переход его в плазму,
- максимальная реабсорбция HCO_3^- .

4. Задействуется **костная** ткань, в обмен на ионы H^+ в кровь высвобождаются ионы кальция.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЛКАЛОЗ

Причины

1. **Эндогенный синтез и повышенная секреция в кровь ионов HCO_3^- :**
 - обкладочными клетками желудка при неукротимой рвоте, фистуле желудка, кишечной непроходимости,
 - клетками почечного эпителия в результате повышения эффектов альдостерона, при гиповолемии, при использовании петлевых диуретиков (фуросемид, тиазиды).
2. **Создание высоких концентраций ионов HCO_3^-** при внутривенном введении щелочных растворов, при постгиперкапническом состоянии.

Компенсация

1. Реакция **дыхательной системы**, направленная на снижение частоты и глубины дыхания. Гиповентиляция повышает концентрацию pCO_2 . Благодаря этому емкость карбонатного буфера возрастает и соотношение $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ нормализуется до 20.
2. Реакция **почек**. Способность реабсорбировать HCO_3^- имеет пороговое значение, поэтому весь избыток HCO_3^- (выше 25 ммоль/л) после фильтрации выводится с мочой. При алкалозе и фильтрации избытка HCO_3^- величина pH в конечной моче может возрастать до 8.

РЕСПИРАТОРНЫЙ АЦИДОЗ

Причины

Причиной являются **нарушение вентиляции легких**:

- повреждения или заболевания легких (пневмония, фиброз, отек легких, инородное тело),
- повреждения или заболевания дыхательных мышц (нехватка калия, боли после операции, травмы, накопление жировых отложений),
- угнетение дыхательного центра (опиаты, барбитураты), неправильный режим ИВЛ,
- бронхиальная астма, эмфизема, бронхит.

При недостаточной вентиляции легких pCO_2 способен достичь 140-150 мм рт.ст.

Компенсация

1. В основном компенсацию осуществляют **почечные реакции**:
 - усиление ацидо- и аммониегенеза, создающих резерв ионов HCO_3^- и удаляющие избыток ионов H^+ ,
 - максимально возможная реабсорбция HCO_3^- .
2. Задействуется **костная** ткань, в обмен на ионы H^+ в кровь высвобождаются ионы кальция.
3. Бикарбонатная и гемоглобиновая буферные системы **неэффективны**, т.к. имеется нарушение работы дыхательной системы.

РЕСПИРАТОРНЫЙ АЛКАЛОЗ

Причины

1. **Возбуждение дыхательного центра**. Причин этого возбуждения может быть несколько:
 - изолированный ацидоз церебральной жидкости, который является остаточным явлением после компенсированного ацидоза крови.

CO_2 легко проходит через гематоэнцефалический барьер, а ионы HCO_3^- – плохо. Поэтому при быстрой компенсации КОС крови ацидоз цереброспинальной жидкости сохраняется и дыхательный центр стимулируется еще некоторое время,
 - субарахноидальное кровоотечение, при этом происходит стимуляция дыхательного центра продуктами гемолиза,
 - при циррозе печени и сепсисе происходит стимуляция дыхательного центра токсинами и циркулирующими вредными метаболитами.
2. **Лихорадочные** состояния.
3. Неправильный режим **искусственной вентиляции** легких.

Компенсация

1. В основном компенсацию осуществляют **почечные реакции**:
 - замедление скорости ацидо- и аммониегенеза, что снижает количество ионов HCO_3^- и препятствует избыточности ионов H^+ ,
 - способность реабсорбировать HCO_3^- имеет пороговое значение, поэтому весь избыток HCO_3^- (выше 25 ммоль/л) после фильтрации выводится с мочой.
2. Бикарбонатная и гемоглобиновая буферные системы **неэффективны**, т.к. имеется нарушение работы дыхательной системы.

ВОДНЫЙ БАЛАНС

Источники воды

Существуют два источника воды для клеточного метаболизма:

1. Вода, образуемая в процессе катаболизма и при окислительном фосфорилировании – **метаболическая** вода, в среднем 400 мл.

При окислении 1 г триацилглицеролов образуется 1,09 г воды, при окислении 1 глюкозы – 0,58 г воды.

2. Вода, поступающая с пищей – в сутки во взрослый организм должно поступать в виде **чистой воды (!)** не менее 1,5 л из расчета 25-30 мл/кг веса. Дополнительно может поступить с напитками, жидкой и твердой пищей еще до 1,5 л. У ребенка первого года жизни суточная потребность в воде составляет 100-165 мл/кг веса, это связано с большим количеством экстрацеллюлярной жидкости и легкостью ее потери при воздействиях на организм.

Выведение воды

Выведение воды осуществляется несколькими системами:

1. **Легкие.** Вода выводится незаметно для человека с выдыхаемым воздухом, это **неощутимые** потери (в среднем 400 мл/сут). Доля выводимой воды может возрастать при глубоком дыхании, дыхании сухим воздухом, при гипервентиляции, искусственной вентиляции легких без учета влажности воздуха.
2. **Кожа.** Потери через кожу могут быть
 - **неощутимые** – при этом выводится практически чистая вода (500 мл/сут),
 - **ощутимые** – потоотделение при повышении температуры тела или среды, при физической работе (до 2,0 литров в час).
3. **Кишечник** – теряется 100-200 мл/сут, количество возрастает при рвоте, диарее.
4. **Почки** выводят до 1000-1500 мл/сут. Скорость выделения мочи у взрослого 40-80 мл/ч, у детей – 0,5 мл/кг·ч.

В нормальных условиях вода из организма выделяется в количестве, соответствующем объему принимаемой жидкости. При этом некоторая ее часть выделяется независимо от уровня водного рациона – **облигатная потеря воды** (около 1400 мл в сутки). Сюда относится удаление воды с потом, выдыхаемым воздухом, испражнениями и мочой. Доля теряемой через почки воды, даже с максимально концентрированной мочой, составляет **50% всех потерь**.

При добровольном или вынужденном недостатке воды, при сухом голодании развивается отрицательный водный баланс.

Минимальные потери жидкости,		Поступление эндогенной воды,	
мл		мл	
С мочой	500	Метаболическая вода	200
Через легкие и кожу	900	Вода из клеток	500
Итого	1400	Итого	700

Снижение содержания воды в теле человека на 10% опасно для жизни, на 20% – несовместимо с жизнью. Без воды можно прожить 7-10 дней, для детей этот срок существенно ниже – не более 2 дней.

РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА

В организме за **сохранение** воды ответственны две системы:

1. **Антидиуретический гормон** (вазопрессин) – его секреция и синтез возрастает при:

- активации барорецепторов сердца в результате снижения **давления** крови, при уменьшении внутрисосудистого **объема** крови на 7-10%,
- возбуждении осморецепторов гипоталамуса и портальной системы печени при нарастании **осмоляльности** внеклеточной жидкости даже менее чем на 1% (при обезвоживании, почечной или печеночной недостаточности),

В эпителиоцитах дистальных канальцев почек и собирательных трубочек гормон стимулирует синтез и встраивание **аквапоринов** в апикальную мембрану клеток и **реабсорбцию воды**.

2. **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система** – активируется при уменьшении давления в почечных приносящих артериолах или снижении концентрации ионов Na^+ в моче дистальных канальцев. Конечная цель работы данной системы – усилить реабсорбцию натрия в конечных отделах нефрона. Это влечет за собой увеличение потока воды в клетки тех же отделов. **Потери** воды вызываются низкой активностью вышеуказанных систем.

3. **Натрий-уретический пептид** – вазодилатирующий и натрийуретический гормон, вырабатываемый в секреторных миоцитах предсердий и желудочков. Уровень пептида возрастает под влиянием растяжения предсердий, например, в результате застойной сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и т.п.

Натрийуретический пептид усиливает выведение ионов Na^+ и воды и снижает давление за счет:

- повышения скорости клубочковой фильтрации,
- торможения реабсорбции ионов Na^+ и Cl^- в проксимальных канальцах и повышения их экскреции, что снижает реабсорбцию воды,
- снижения сердечного выброса и повышения коронарного тонуса,
- ингибирования секреции ренина, эффектов ангиотензина II и альдостерона,
- увеличения проницаемости гистогематических барьеров и увеличения транспорта воды из крови в тканевую жидкость,
- расширения артериол и снижения тонуса вен.