

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра общей, биоорганической и биологической химии

СХЕМЫ И РЕАКЦИИ ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

**Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве учебно-методического пособия для студентов
учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям:
1 – 79 01 01 «Лечебное дело», 1 – 79 01 04 «Медико-диагностическое дело»**

3-е издание, стереотипное

**Гомель
ГомГМУ
2019**

УДК 577.121(072)
ББК 28.072я73
С 92

Авторы:

А. И. Грицук, В. Т. Свергун, А. Н. Коваль, О. С. Логвинович

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор,
декан биологического факультета

Гомельского государственного университета имени Франциска Скорины

В. С. Аверин;

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой биологической химии

Гродненского государственного медицинского университета

В. В. Лелевич

Схемы и реакции основных метаболических путей: учеб.-метод.
С 92 пособие / А. И. Грицук [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2019. — 3-е изд.
стер. — 128 с.
ISBN 978-985-588-166-8

В учебно-методическом пособии приведены основные понятия по метаболическим процессам, изучаемым в медицинском вузе в курсе биологической химии. Материал разделен на 8 глав, представленных в логической последовательности. Содержит иллюстрации схем метаболических реакций и процессов, формулы основных веществ и метаболитов, табличный материал.

Предназначено для студентов 2 курса всех факультетов учреждений высшего медицинского образования.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 13 июня 2017 г., протокол № 5.

УДК 577.121(072)
ББК 28.072я73

ISBN 978-985-588-166-8

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2017
© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений	5
ГЛАВА 1	7
Введение в биохимию. Строение и функции белков	7
ГЛАВА 2	11
Ферменты-1. Строение и функции белков. Строение и свойства ферментов	11
Ферменты-2. Механизм действия ферментов	14
Ферменты-3. Медицинская энзимология	21
ГЛАВА 3 Биоэнергетика	23
Биологическое окисление-1. Цикл Кребса. Пути потребления кислорода в организме	23
Биологическое окисление-2. Тканевое дыхание. Окислительное фосфорилирование	27
ГЛАВА 4 Биохимия углеводов	34
Углеводы-1. Химия углеводов. Переваривание и всасывание. Метаболизм гликогена, фруктозы и галактозы	34
Углеводы-2. Тканевой обмен углеводов. Анаэробный и аэробный гликолиз	37
Углеводы-3. Тканевой обмен углеводов. Глюконеогенез. Пентозофосфатный путь. Регуляция уровня глюкозы в крови	42
ГЛАВА 5 Биохимия липидов	47
Липиды-1. Классификация, биологические функции. Переваривание и всасывание. Обмен липопротеидов	47
Липиды-2. Тканевой обмен липидов. Катаболизм триацилглицеролов. Метаболизм кетонных тел	56
Липиды-3. Биосинтез липидов. Регуляция и патология липидного обмена	63

ГЛАВА 6 Биохимия белков и нуклеиновых кислот	68
Белки-1. Переваривание и всасывание белков	68
Белки-2. Тканевый обмен аминокислот.	
Обезвреживание продуктов обмена	73
Белки-3. Особенности обмена отдельных аминокислот	78
Белки-4. Нуклеопротеиды. Структура и функции информационных макромолекул	80
Белки-5. Биосинтез белка. Регуляция биосинтеза.	
Патология белкового обмена	91
ГЛАВА 7 Биохимия витаминов и гормонов	93
Витамины	93
Гормоны-1. Общая эндокринология.	
Механизм действия гормонов	97
Гормоны-2. Частная эндокринология.	
Гормоны эндокринных желез	102
ГЛАВА 8	107
Кровь-1. Основы регуляции кислотно-основного состояния.	
Белки крови	107
Кровь-2. Обмен гемоглобина	109
Биохимия почек в норме и при патологии	115
Биохимия печени. Обмен ксенобиотиков	118
Биохимия мышечной ткани и миокарда	118
Биохимия нервной системы. Биохимия соединительной ткани	122
Литература	126

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМК	— аминокислота
АОЗ	— антиоксидантная защита
АСТ	— аспаргатаминотрансфераза
АТФ	— аденозин-3',5'-трифосфорная кислота
АФК	— активные формы кислорода
АЦ	— активный центр
АЦС	— аденилатциклазная система
БО	— биологическое окисление
ГАГ	— гликозаминогликаны
ГБДГ	— гидроксibuтират дегидрогеназа
ДАГ	— диацилглицерол
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК	— жирные кислоты
ИФС	— инозитолфосфатная система
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
МАГ	— моноацилглицерол
ОДП	— окислительное декарбоксилирование пирувата
ПВК	— пировиноградная кислота
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПФ	— пиридоксальфосфат
ПФП	— пентозофосфатный путь
P _i	— фосфат неорганический
РНК	— рибонуклеиновая кислота
PP _i	— пирофосфат неорганический
ТГФК	— тетрагидрофолиевая кислота

ТПФ	— тиаминпирофосфат
УДФ	— уридиндифосфат
ФАФС	— 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат
ЦТК	— цикл трикарбоновых кислот
3',5'	— цАМФ, циклическая аденозин-3',5'-монофосфорная кислота
ЭТЦ	— электронтранспортная цепь
FAD	— окисленный флавинадениндинуклеотид
FADH ₂	— восстановленный флавинадениндинуклеотид
FMN	— окисленный флавинмоноклеотид
FMNH ₂	— восстановленный флавинмоноклеотид
NAD ⁺	— окисленный никотинамидадениндинуклеотид
NADH+H ⁺	— восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
NADP ⁺	— окисленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NADPH+H ⁺	— восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ГЛАВА 1

ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

Белки — биополимеры, основа которых полипептидные цепи, построенные из остатков α -аминокислот. Сложные белки содержат небелковый компонент (рисунок 1).



Рисунок 1 — Схема строения белка. Уровни структурной организации белка

В зависимости от строения небелковой (простетической) группы белки делят на: хромопротеины, гликопротеины, липопротеины, металлопротеины, нуклеопротеины, фосфопротеины.

Первичная структура белка:

1. Генетически детерминирована и уникальна
2. Несет конформационную информацию
3. Определяет формирование активного центра белка (АЦ)

Вторичная структура белка:

α -спираль — наиболее устойчивая конформация молекулы, содержащая минимум свободной энергии, так как в образовании водородных связей участвуют все пептидные группы.

Факторы, препятствующие формированию α -спиральных участков белковой молекулы — электростатические, механические.

β -структура — в отличие от α -спирали открыта для образования дополнительных водородных связей и следовательно менее устойчива.

β -поворот — формирует иминокислота пролин, и стабилизируется одной водородной связью.

Надвторичные (супервторичные) структуры — комбинации вторичных структур, в которой две цепи скручены в одну конструкцию — $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$, $\beta\beta$.

Домен — обособленная область молекулы белка, обладающая структурной и функциональной автономией.

Третичная структура белка:

Функционально активная конформация белка, формирующая АЦ. Определяет биологические свойства нативного белка.

Четвертичная структура белка:

Пространственная ориентация нескольких полипептидных цепей-субъединиц (мультимеров, олигомеров).

Протомеры (мономеры, субъединицы) — отдельные полипептидные цепи, не обладающие биологической активностью.

Гомомерные белки содержат одинаковые субъединицы, **гетеромерные** — разные субъединицы.

Метаболон — совокупность ферментов, катализирующих определенный метаболический путь или его часть.

Функции белка

1. Каталитическая (энзимы).
2. Структурная (коллаген, эластин, белки биологических мембран).
3. Сократительная (актин, миозин).
4. Транспортная (гемоглобин, липопротеины).
5. Защитная (белки системы гемостаза, белки системы комплемента, муцин, лизоцим, иммуноглобулины, белки-токсины, белки-антибиотики).
6. Регуляторная (гормоны, факторы роста и дифференцировки клеток, рецепторы).
8. Ионные каналы (ионные АТФ-азы).
9. Гомеостатическая, поддержание:
 - онкотического давления в клетках и крови;
 - стабильного рН и буферной емкости крови (гемоглобиновая буферная система)
10. Резервная (альбумин, казеин молока).
11. Энергетическая (незначительна, только в экстремальной ситуации).

Белок (АЦ) + Лиганд = биологический ответ!

АЦ — определенный участок белковой молекулы, как правило, находящийся в углублении (кармане), сформированный радикалами аминокислот, собранных на определенном пространственном участке при формировании третичной структуры и способный комплементарно связываться с лигандом.

До 60 % белка в живой клетке находится в конформационно-развернутой (нативно-развернутой) форме (рисунок 2). Глобулярная конформация стабилизируется гидрофобными взаимодействиями, а нативно-развернутая — АТФ и другими лигандами (рисунок 3).

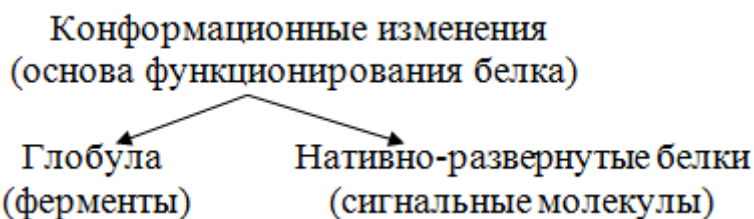


Рисунок 2 — Конформационные формы молекул белка

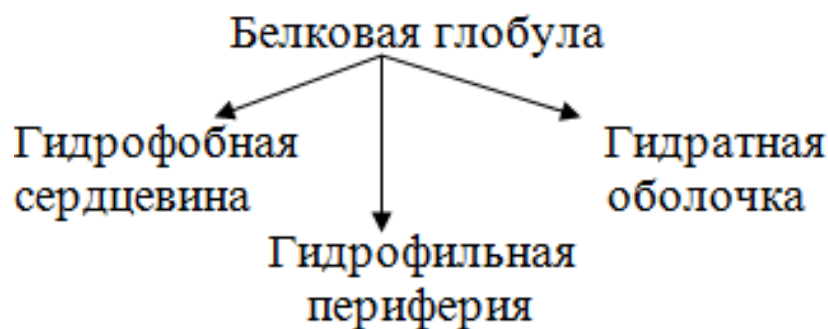


Рисунок 3 — Схема строения белковой глобулы

В водном растворе молекулы белка, как заряженные частицы притягивают к себе диполи воды, которые формируют гидратную оболочку. Устойчивость нативного белка в растворе определяет молекулярной массой белка, зарядом белковой молекулы, наличием гидратной оболочки.

В формировании заряда принимают участие радикалы следующих аминокислот:

- 1) положительно заряженных (аргинин (Арг), гистидин (Гис), лизин (Лиз));
- 2) отрицательно заряженных (аспарагиновая (Асп) и глутаминовая (Глу));
- 3) незаряженных полярных (цистеин (Цис) и тирозин (Тир));
- 4) концевых α -амино- ($-\text{NH}_3^+$) и карбоксильных ($-\text{COO}^-$) групп олигопептидов.

Для этих структур учитываются показатели константы кислотности pK_a (таблица 1). Величины pK_a при этом играют роль критических точек функции, так как при соответствующих значениях pH происходит изменение заряда.

Таблица 1 — Определение зарядов пептидов: значение pK_a аминокислот

Примерные величины pK_a для радикалов аминокислот и структур, которые могут нести заряды:			
положительный		отрицательный	
Гис	6,5	$\alpha\text{-COO}^-$	2,5
		Асп	3,9
$\alpha\text{-NH}_3^+$	9,0	Глу	4,1
Лиз	10,5	Цис	8,2
Арг	12,5	Тир	10,1
		Тре	13,3
		Сер	13,4

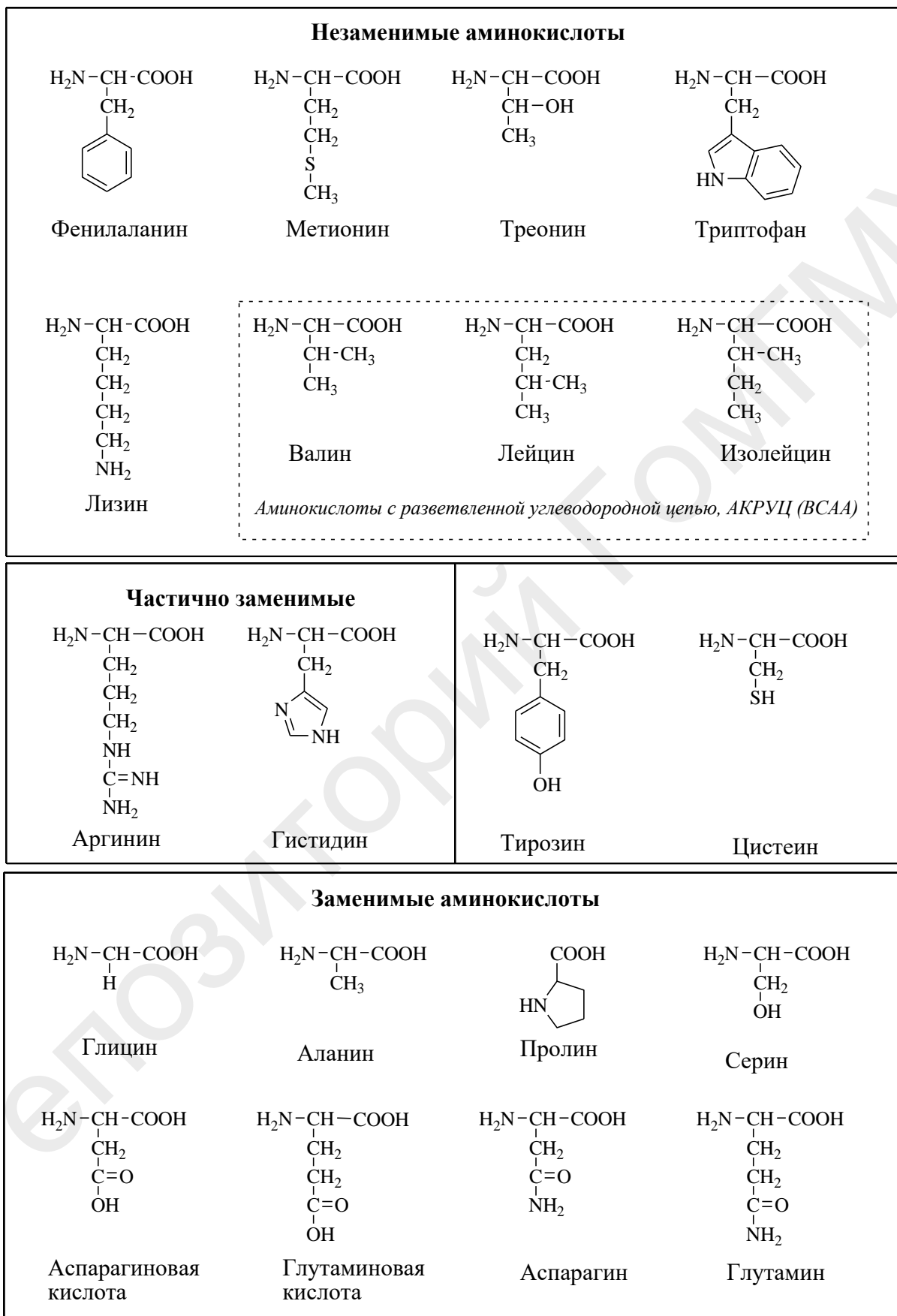


Рисунок 4 — формулы протеиногенных аминокислот

ГЛАВА 2

ФЕРМЕНТЫ-1. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ФЕРМЕНТОВ

Изменение скорости реакций в природе происходит с помощью катализа. В зависимости от объекта и способов воздействия катализа бывает неорганический, органический и биоорганический — ферментативный (рисунок 5).

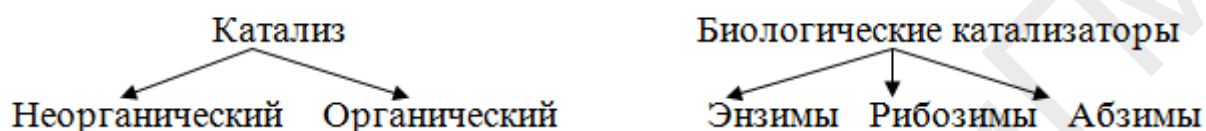


Рисунок 5 — Виды катализа и биологических катализаторов

Энзимы (ферменты, E) — биологические катализаторы белковой природы.

Рибозимы — РНК с каталитической активностью.

Абзимы (abzymes, от англ. antibody и enzymes или catmab — catalytic monoclonal antibody) — антитела с каталитической активностью.

Практически все типы рибозимов и абзимов проходят исследования в качестве терапевтических препаратов.

Небелковый компонент называют по-разному: кофермент, кофактор, простетическая группа (рисунок 6). Отличие в типе связи между белковой и небелковой частями фермента. Кофермент связан с апоферментом нековалентными связями (легко диссоциирует), кофактор и простетическая группа — ковалентными (прочно связан).



Рисунок 6 — Схема строения ферментов

Роль коферментов могут выполнять производные витаминов.

Способы образования активных форм витаминов-коферментов:

1. Фосфорилирование — тиамин, рибофлавин, пиридоксаль, пантотенат.
2. Образование нуклеотидов — ниацин, рибофлавин, пантотенат.
3. Присоединение нуклеозида или метила — В₁₂.
4. Восстановление — фолат, К.

Одной из характерных черт коферментов является то, что высшие организмы не могут их синтезировать, и поэтому коферменты должны поступать в организм с пищей. Поскольку единственной их функцией является участие в катализе (таблица 2), ежедневная потребность в них мала (для человека несколько миллиграммов в день). Витамины, поступающие в организм человека с пищей в большинстве случаев идентичны коферментам или структурно близки им. Это говорит о важной роли витаминов в физиологии питания.

Таблица 2 — Коферменты и соответствующие им витамины

Кофермент	Функция	Соответствующий витамин
ПФ	Переаминирование Декарбоксилирование Рацемизация	Пиридоксин (В ₆)
ТПФ	Декарбоксилирование α-кетокислот Перенос альдегидной группы	Тиамин (В ₁)
HS-КоА	Перенос ацилов	Пантотеновая кислота
ТГФК, В ₁₂	Перенос С ₁ -групп	Фолиевая кислота, В ₁₂
Биотин	Карбоксилирование	Биотин (Н)
NAD ⁺ , NADP ⁺	Перенос Н + e ⁻	Никотиновая кислота (РР)
FMN, FAD	Перенос Н + e ⁻	Рибофлавин (В ₂)

В молекуле фермента выделяют активный и аллостерический центры (рисунок 7).

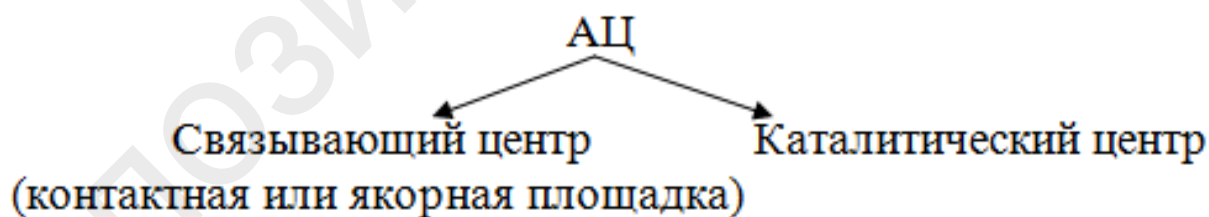


Рисунок 7 — Схема строения активного центра ферментов

Якорная площадка обеспечивает специфическое сродство к субстрату (S) и формирование фермент-субстратного комплекса (связи нековалентные).

Каталитический центр — центр непосредственного катализа

Аллостерический центр (allos-другой) — участок фермента, с которым связываются определенные вещества (эффекторы), отличные от S или действующие в иной концентрации отличной от субстратной. Эффекторы регулируют активность фермента путем конформационных изменений его АЦ (положительные эффекторы — повышают, отрицательные — снижа-

ют). Аллостерические (регуляторные) ферменты катализируют скорость реакций в ключевых точках метаболизма — начало метаболических путей, точки их разветвления.

Активность фермента отражает скорость образования продукта (P) или скорость убыли S в расчете на количество материала, содержащего E.

Единицы выражения активности ферментов

1 катал (kat) — количество фермента, катализирующего превращение 1 моля субстрата за 1 с при 25 °С (системная единица активности).

1 международная единица (МЕ) — количество фермента, катализирующего превращение 1 мкмоль субстрата за 1 мин при 25 °С (внесистемная единица активности).

Удельная активность — число единиц активности фермента, приходящихся на 1 мг белка, единицу объема биологической жидкости или единицу массы ткани.

В медицинской практике активность ферментов чаще выражают в единицах активности на 1 л биологической жидкости.

Молекулярная активность (число оборотов) показывает, сколько молекул субстрата в секунду превращаются в продукт 1 молекулой фермента и используется для сравнительной характеристики активности нескольких ферментов.

Современные классификация и номенклатура ферментов были разработаны Комиссией по ферментам Международного биохимического союза и утверждены на V Международном биохимическом конгрессе в 1961 г. в Москве.

Таблица 3 — Международная классификация ферментов

Класс фермента	Тип реакции	Пример
1 класс — Оксидоредуктазы	ОВР всех типов	ЛДГ, каталаза, гем-оксидаза и др.
2 класс — Трансферазы	Перенос отдельных атомов и групп атомов	Глюкокиназа, АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназа и др.
3 класс — Гидролазы	Гидролитическое расщепление химических связей	Ферменты ЖКТ (пепсин, трипсин и др.), гл-6-фосфатаза, ацетилхолинэстераза и др.
4 класс — Лиазы (синтазы)	Негидролитическое расщепление двойных связей или их образование	Енолаза, фумарат-гидратаза, аконитаза и др.
5 класс — Изомеразы	Взаимопревращения различных изомеров	Гл-6-фосфатизомераза, триозофосфатизомераза и др.
6 класс — Лигазы (синтетазы)	Образование связей (синтез) с затратой энергии АТФ	Глутаминсинтетаза и др.

Каждому ферменту присвоен четырехзначный классификационный номер, включающий класс, подкласс, подподкласс и порядковый номер в подподклассе (рисунок 8).

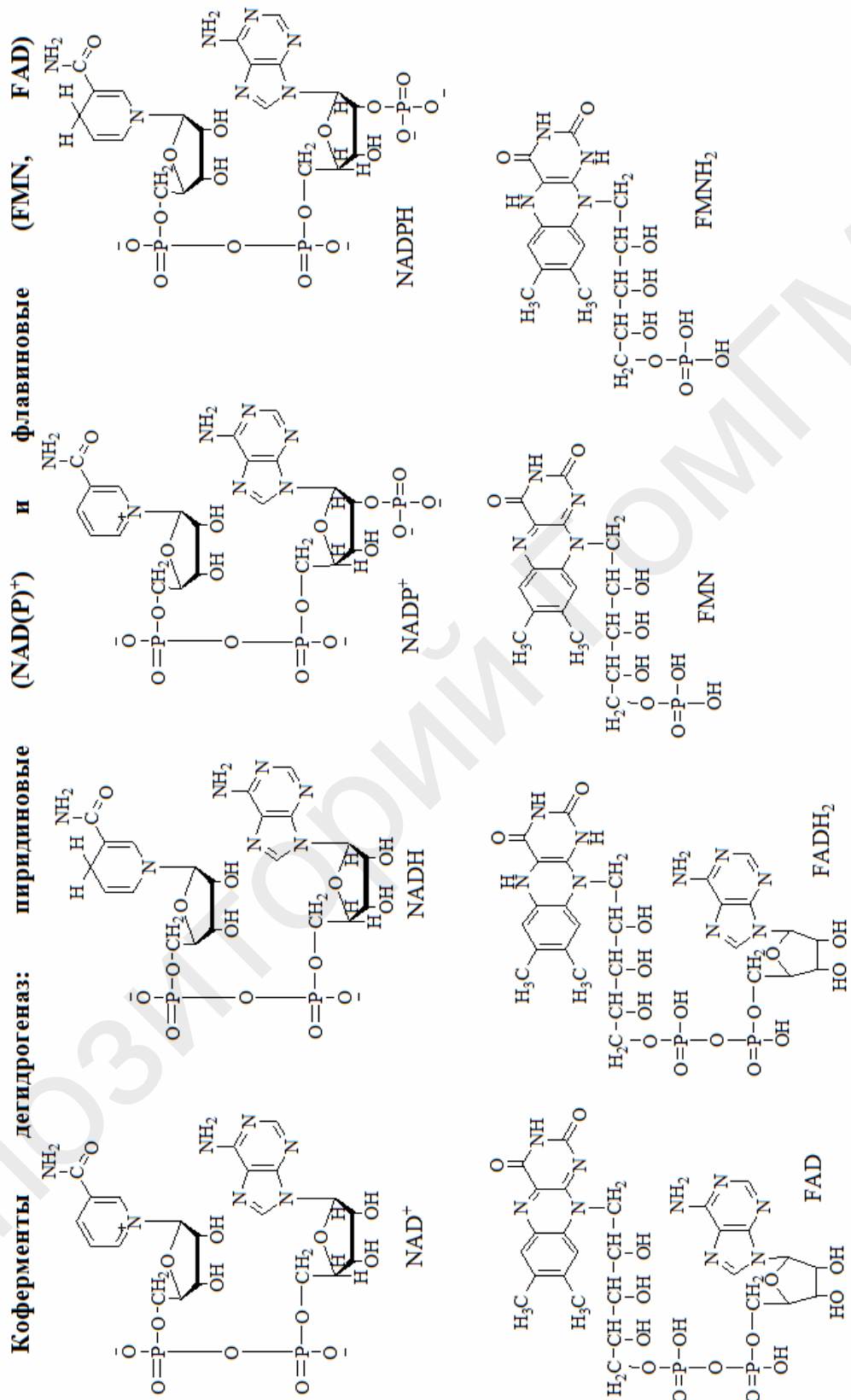


Рисунок 9 — Коферменты дегидрогеназ: пиридиновые (NAD(P)⁺) и флавиновые (FMN, FAD)

Факторы, влияющие на скорость ферментативных реакций

1. Концентрация фермента и субстрата.
2. Температура (t°).
3. Величина pH.
4. Наличие эфффекторов (активаторов и ингибиторов).
5. Площадь поверхности субстрата.

Графическое выражение зависимости скоростей ферментативных реакций от различных факторов представлено на рисунке 11

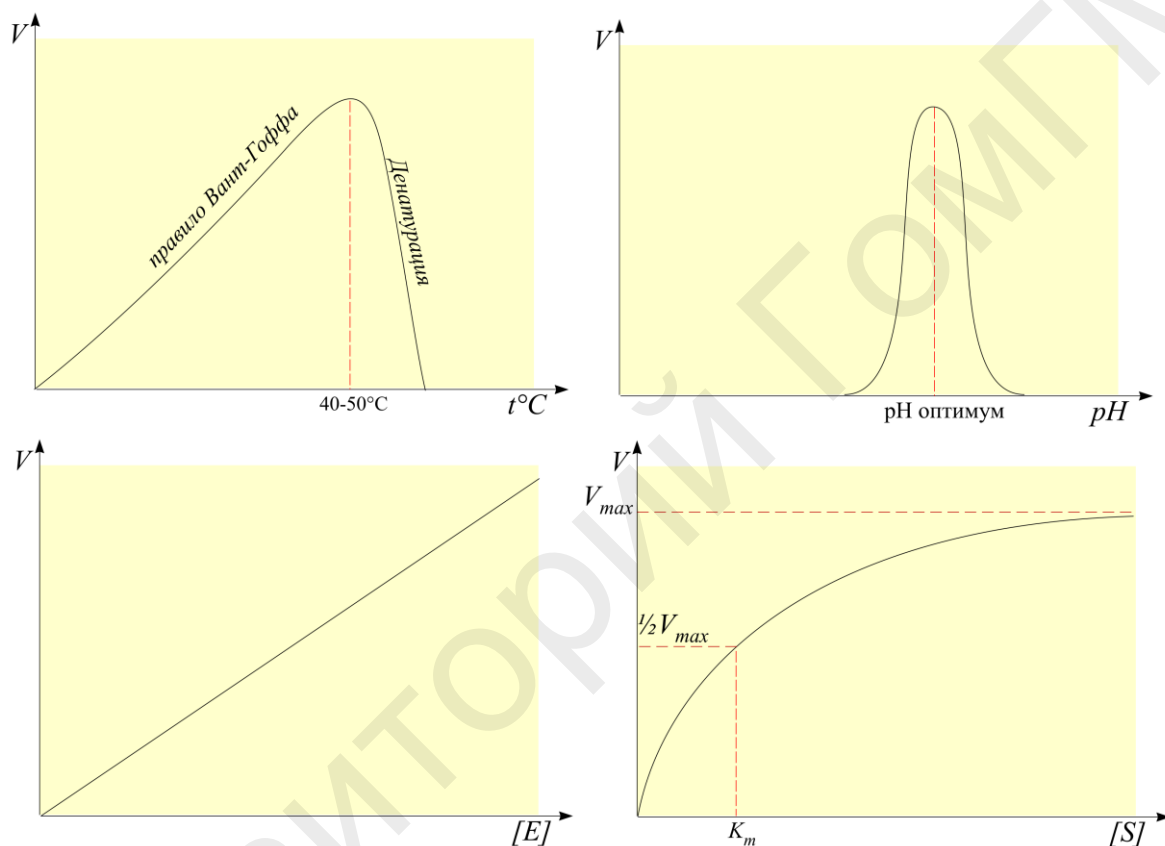


Рисунок 11 — Графики зависимости скорости ферментативной реакции от: а — температуры (t°); б — величины pH; в — концентрации фермента [E]; г — концентрации субстрата [S]

Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата выражается уравнением Михаэлиса-Ментен:

$$v = \frac{V_{\text{макс}} [S]}{K_M + [S]}$$

где K_m — константа Михаэлиса ($1/2$ от $V_{\text{макс}}$); V — скорость ферментативной реакции; $V_{\text{макс}}$ — максимальная скорость ферментативной реакции, при полном насыщении фермента субстратом; $[S]$ — концентрация субстрата.

K_m — Константа Михаэлиса — концентрация субстрата при которой скорость катализируемой реакции составляет половину от максимальной (рисунок 11 г). Величина K_m отражает сродство фермента к субстрату. Чем ниже константа, тем выше сродство фермента к субстрату и наоборот. При низкой K_m ферментативные реакции протекают с высокой эффективностью, тогда как при высокой K_m эффективность реакции низкая. В разных органах и тканях экспрессируются одни и те же ферменты, но с различными величинами K_m , что позволяет регулировать в них не только скорость реакции, но обеспечивать целесообразное межорганное распределение субстратов (например, глюкозы в печени, мышцах, эритроцитах) (рисунок 12).

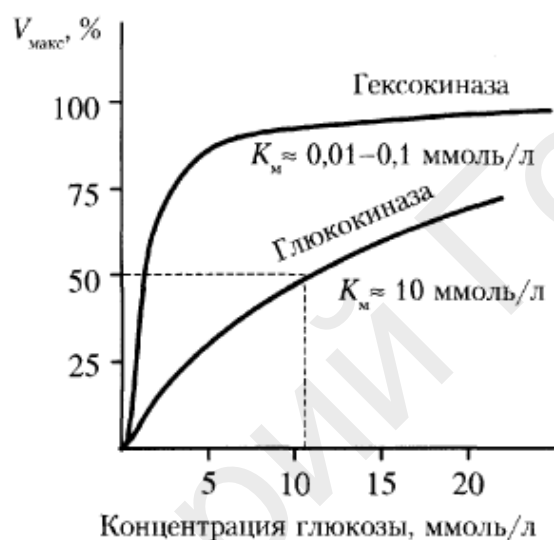


Рисунок 12 — Зависимость активности гексокиназы и глюкокиназы от концентрации глюкозы

В кинетике ферментативных реакций важны условия, контролирующие активность ферментов (рисунок 13):

1. Количество молекул ферментов в клетке, которое определяется соотношением процессов синтеза и распада белковой молекулы.
2. Доступности молекул S и кофермента. Чем больше концентрация субстрата, тем выше скорость метаболического пути. Важную роль играет величина площади поверхности субстрата (например, эмульгирование жира увеличивает площадь контакта фермента с субстратом). В процессе катализа происходит освобождение ферментов и коферментов, ранее участвующих в катализе.
3. Аллостерической регуляции каталитической активности ферментов.

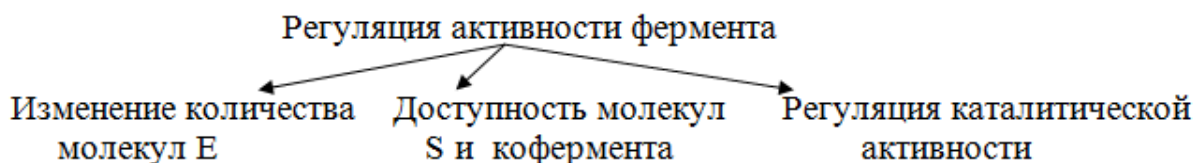


Рисунок 13 — Регуляция активности ферментов

Аллостерическая регуляция каталитической активности ферментов протекает за счет:

- белок-белковых взаимодействий, например, с последующим ограниченным протеолизом молекул проферментов;
- обратимой химической модификации (фосфорилирования/дефосфорилирования) молекул фермента (рисунки 14, 15).

Аллостерическая регуляция характерна не только для ферментов, но и для других белков, связывающих лиганды (кооперативный эффект гемоглобина).

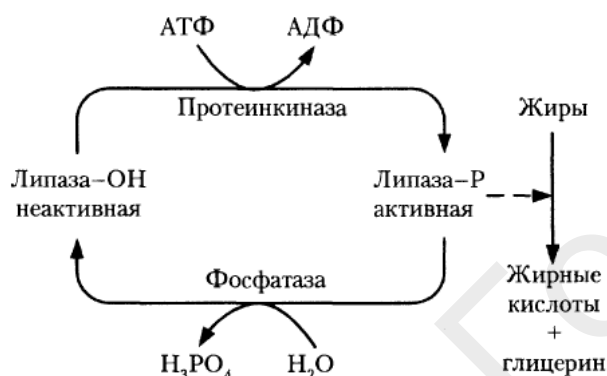


Рисунок 14 — Схема фосфорилирования/дефосфорилирования липазы жировой ткани

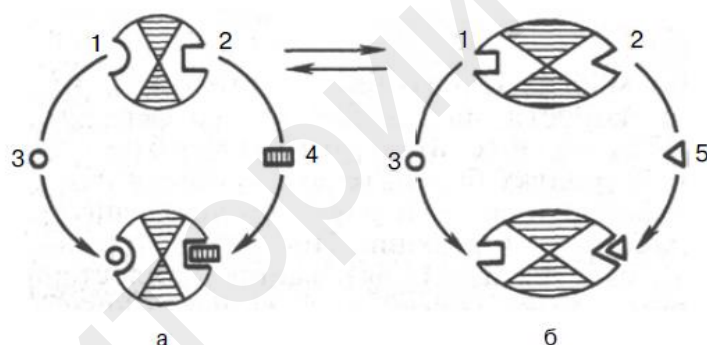


Рисунок 15 — Аллостерическая регуляция активности ферментов:
 а — активный комплекс; б — неактивный комплекс; 1 — активный центр; 2 — аллостерический центр; 3 — субстрат; 4 — положительный эффектор; 5 — отрицательный эффектор. Аллостерические эффекторы меняют нативную конформацию фермента, затрагивая его АЦ

К числу соединений, модулирующих активность ферментов, относятся ингибиторы (рисунок 16), например лекарственные препараты.



Рисунок 16 — Классификация ингибиторов

Активность ферментов в клетках определяется концентрацией гормонов, циркулирующих в крови. Гормоны, имеющие рецепторы на поверхности клеточной мембраны, реализуют свой эффект через аденилатциклязный механизм (рисунки 17, 18).

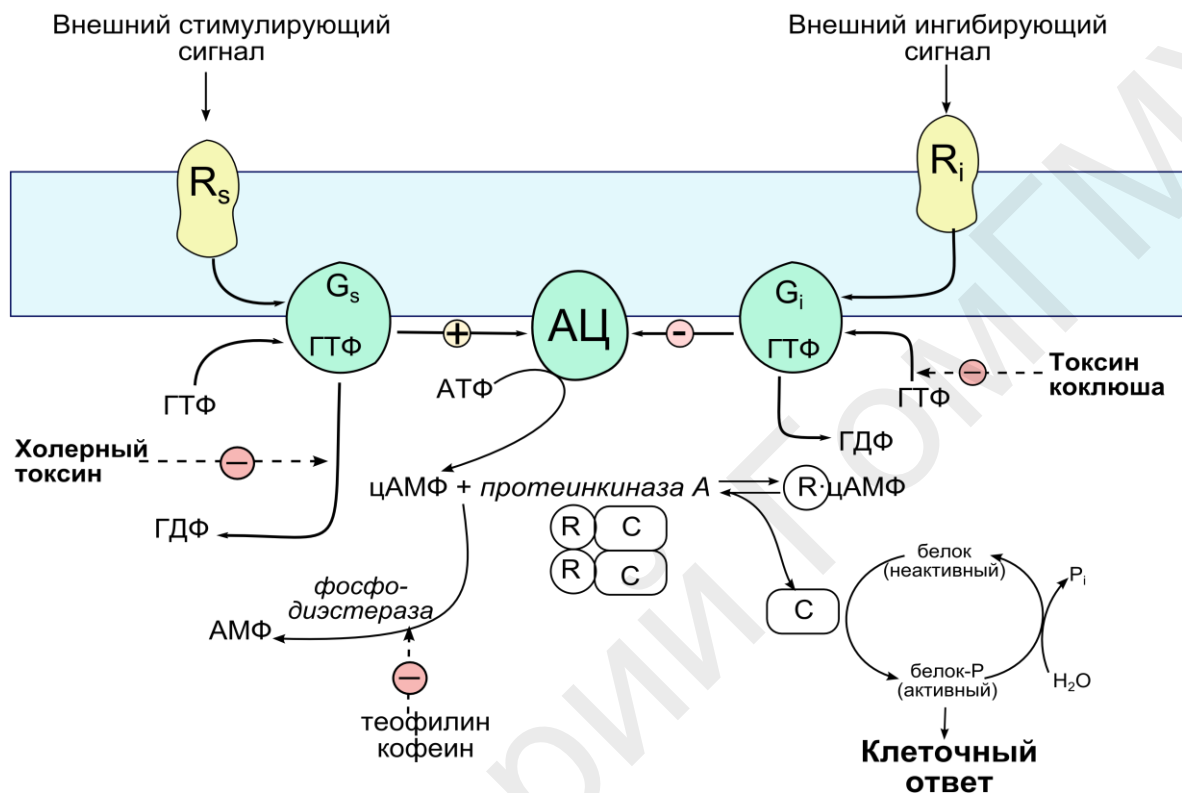
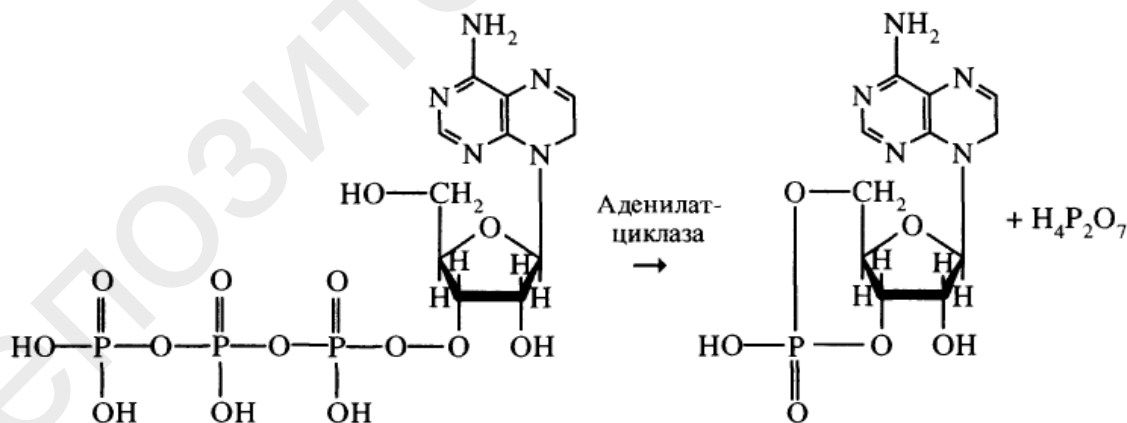


Рисунок 17 — Аденилатциклязный путь регуляции метаболизма



Образование цАМФ

Рисунок 18 — Уравнение реакции, катализируемое аденилатциклазой

Другим примером реализации внешнего сигнала (со стороны гормона) на активность ферментов в клетке является инозитол-3-фосфатный путь регуляции (рисунки 19, 20).

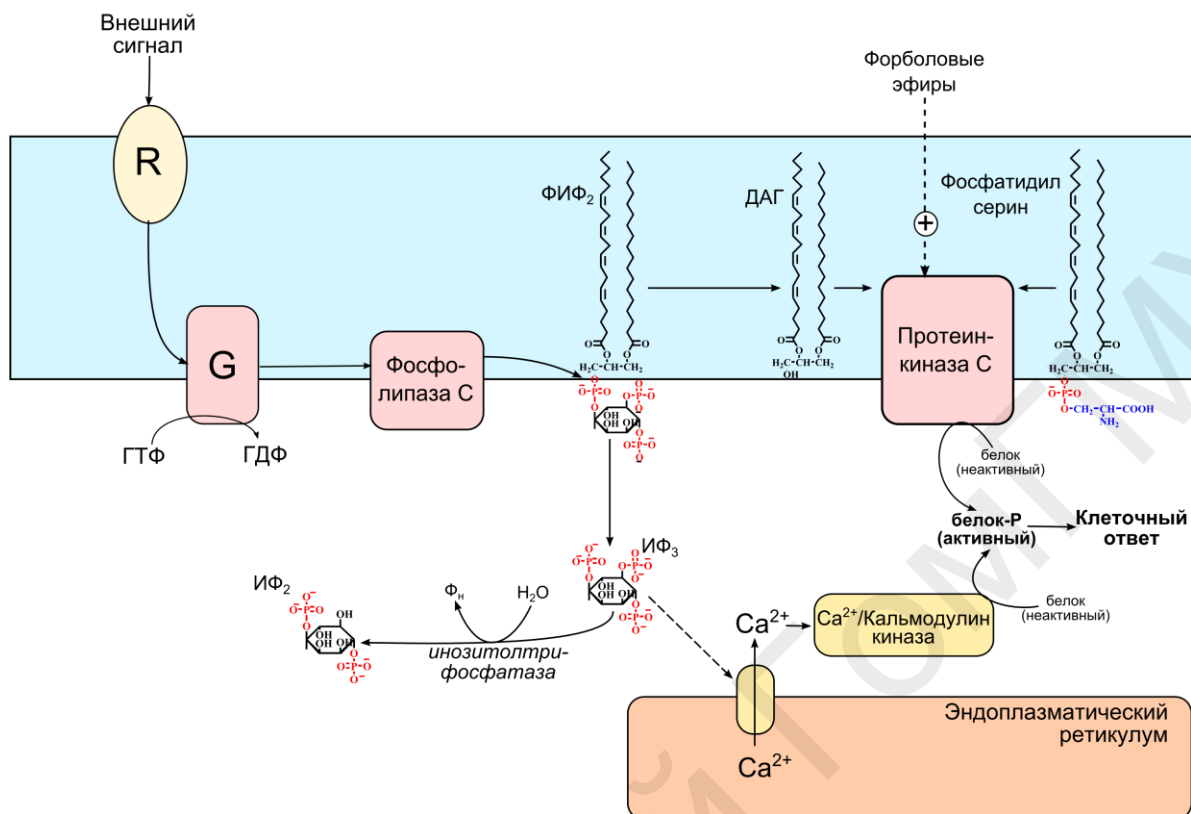


Рисунок 19 — Инозитол-3-фосфатный путь регуляции метаболизма

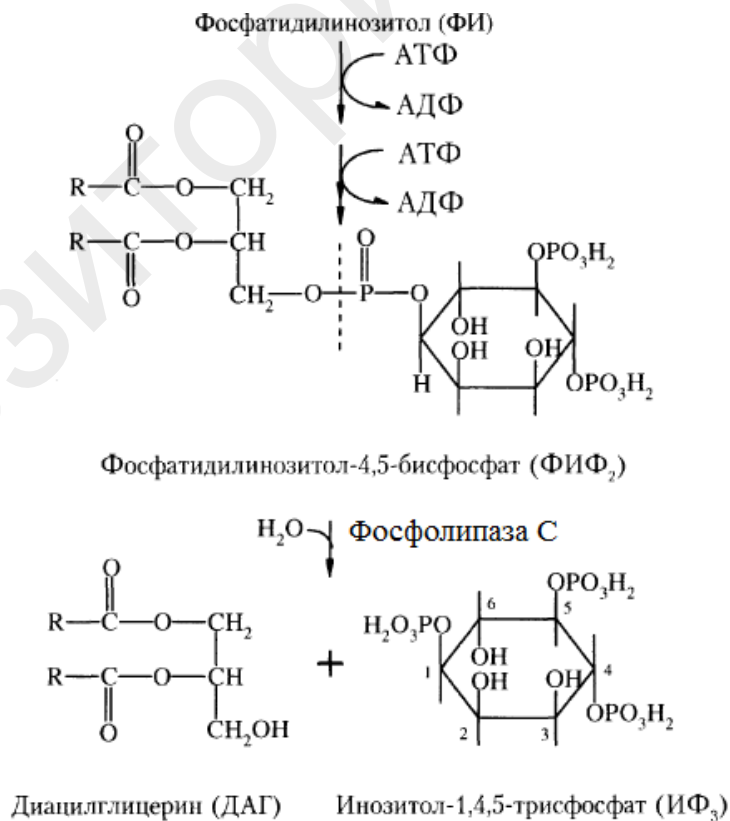


Рисунок 20 — Уравнение реакции катализирует фосфолипаза С

ФЕРМЕНТЫ-3. МЕДИЦИНСКАЯ ЭНЗИМОЛОГИЯ

Основные направления медицинской энзимологии

1. **Энзимопатии** (первичные, вторичные) — патологические состояния, обусловленные нарушением активности ферментов.

2. **Энзимодиагностика** — диагностика заболеваний путем определения активности ферментов в тканях, биологических жидкостях и др. объектах.

3. **Энзимотерапия** — применение ферментов в качестве лекарств.

4. Применение ферментов в **лабораторной практике**.

Изоферменты — группа родственных ферментов, катализирующих одну и ту же реакцию, но отличающихся по физико-химическим свойствам (четвертичной структуре, зарядом (электрофоретической подвижностью), чувствительность к t° , рН, ингибиторам, скоростью, направлением реакции и др.). Известно более 100 изоферментов. Они имеют различную тканевую локализацию, модулируют специфическую метаболическую активность тканей, а определение их активности используется при диагностике заболеваний — *энзимодиагностике* (рисунки 21–23).

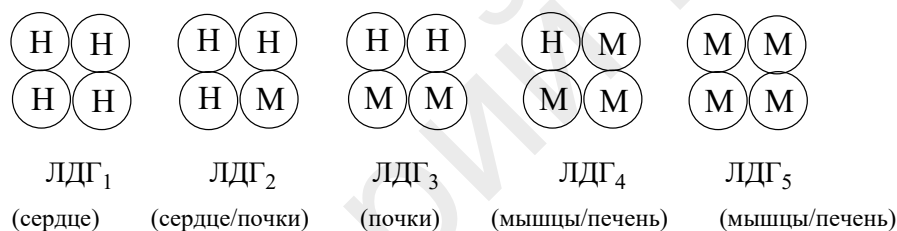


Рисунок 21 — Изоферменты ЛДГ, КФК (КК)

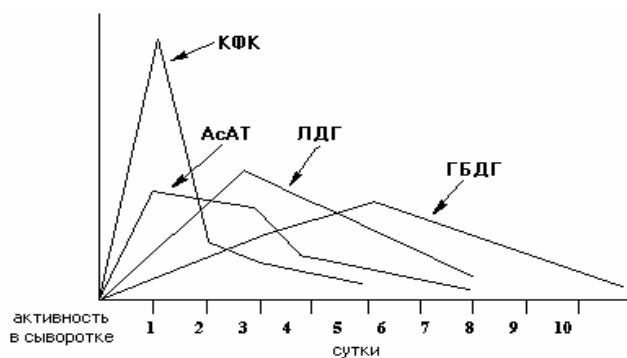


Рисунок 22 — Изменение активности ферментов в крови при инфаркте миокарда: КФК, АсАТ, ЛДГ, ГБДГ

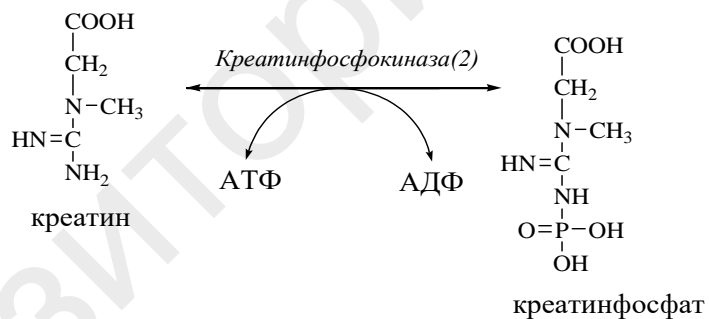
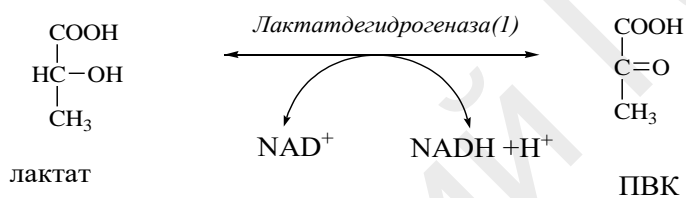
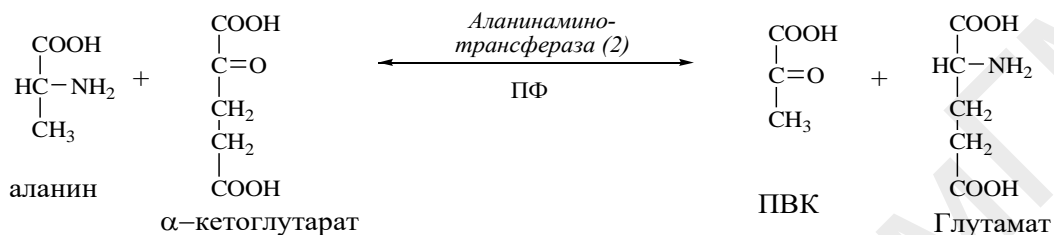
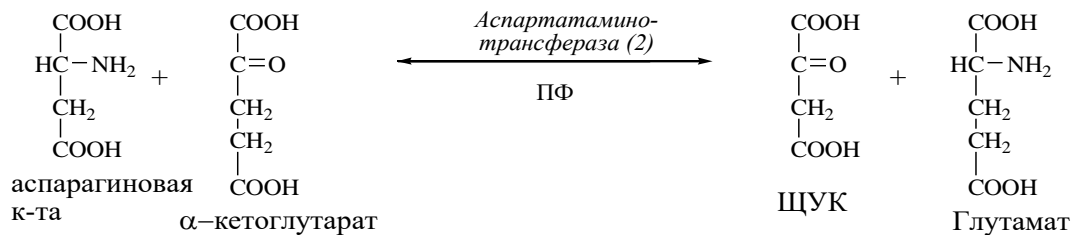


Рисунок 23 — Реакции, катализируемые ферментами АСТ (АсАТ), АЛТ (АлАТ), ЛДГ, КФК

ГЛАВА 3 БИОЭНЕРГЕТИКА

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ-1. ЦИКЛ КРЕБСА. ПУТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОРГАНИЗМЕ

Термин «**биоэнергетика**» образован из двух греческих слов «*bios*» — жизнь и «*energetic*» — способность к действию. Биоэнергетика изучает процессы преобразования внешних энергий в полезную деятельность организмов и энергетические процессы в клетке.

Биологическое окисление — совокупность биохимических реакций, приводящих к образованию полезной конвертируемой энергии за счет деградациии компонентов пищи (рисунок 24).

Ферменты и коферменты БО:

Оксидоредуктазы (таблица 3, рисунок 9):

- *оксидазы*;
- *дегидрогеназы*:
 - пиридин-зависимые (NAD);
 - флавин-зависимые (FMN, FAD);
- *гидропероксидазы*;
- *оксигеназы*.

Начальные этапы катаболизма (специфические пути) основных пищевых веществ — белков, углеводов, липидов — происходят при участии ферментов, специфических для каждого класса веществ. Эти этапы завершаются образованием двух метаболитов: ПВК, ацетил-КоА (рисунок 24).

Общий путь катаболизма включает: ОДП, ЦТК и ЦПЭ.

В основе современных представлений о БО лежат законы термодинамики, общим выражением которых является уравнение Гиббса:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

где ΔG — свободная энергия (энергия Гиббса); ΔH — энтальпия; T — абсолютная температура; ΔS — энтропия.

Для того чтобы реакции в клетке протекали в благоприятном с позиции термодинамики направлении, нужны молекулы, гидролиз которых характеризуется высокими отрицательными значениями энергии Гиббса (ΔG). Такие соединения называют *макроэргами* — макроэргические соединения. Наиболее распространенными макроэргами в клетке являются соединения, содержащие макроэргическую фосфатную группу (рисунок 25).

Функции АТФ: механическая (сокращение мышц), осмотическая (работа ионных насосов), химическая (активация метаболитов) работы, регуляторная (активация анаболизма и ингибирование катаболизма, фосфорилирование протеинкиназ, синтез цАМФ).

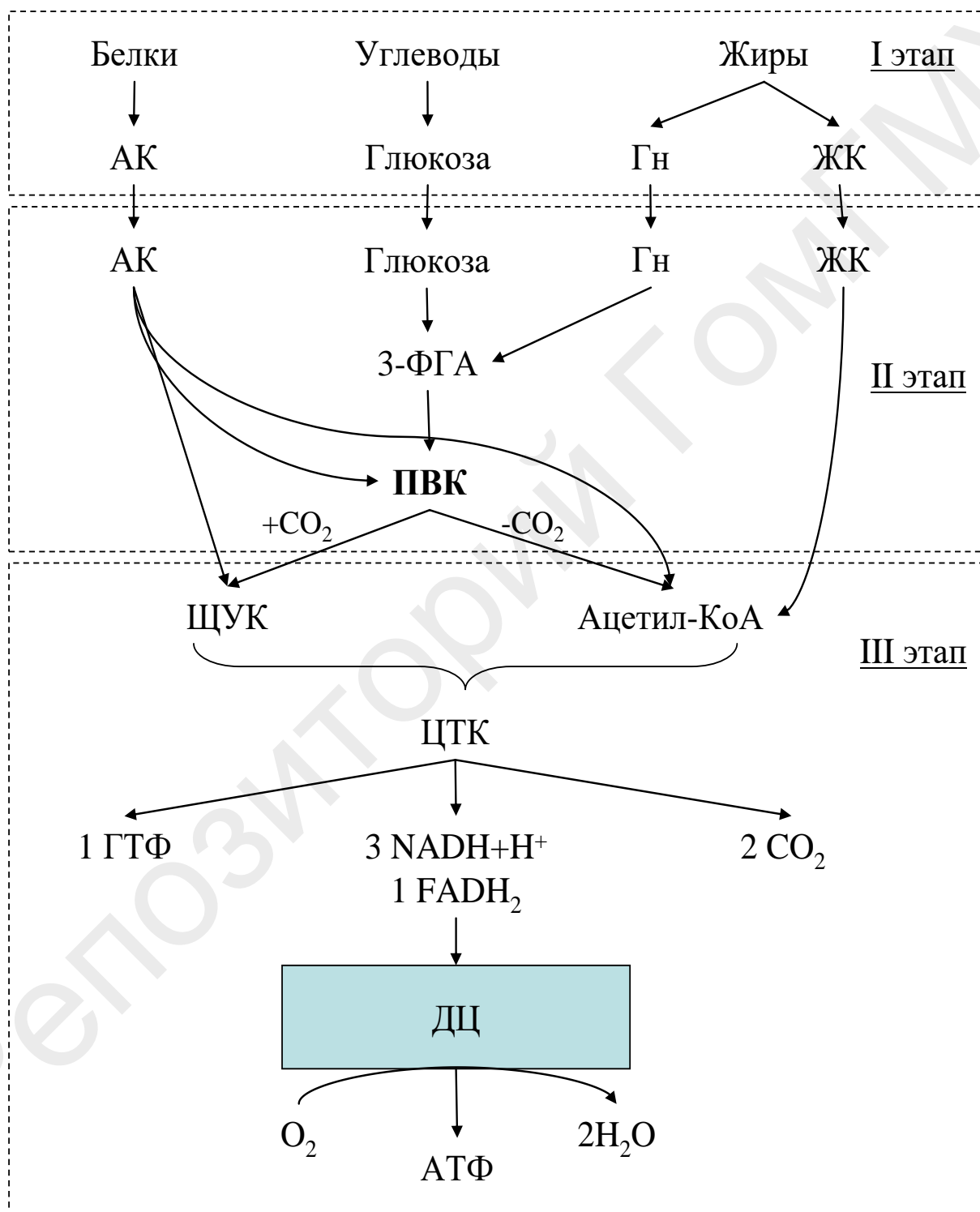


Рисунок 24 — Основные этапы окисления субстратов биологического окисления

Способы синтеза АТФ:

1 — Окислительное фосфорилирование (ОФ) — синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата, сопряженный с окислением, т. е. переносом электронов по дыхательной цепи от субстрата к кислороду.

2 — Субстратное фосфорилирование (СФ) — синтез АТФ или ГДФ путем прямого переноса макроэргического фосфата с высокоэнергетического интермедианта на АДФ или ГДФ.

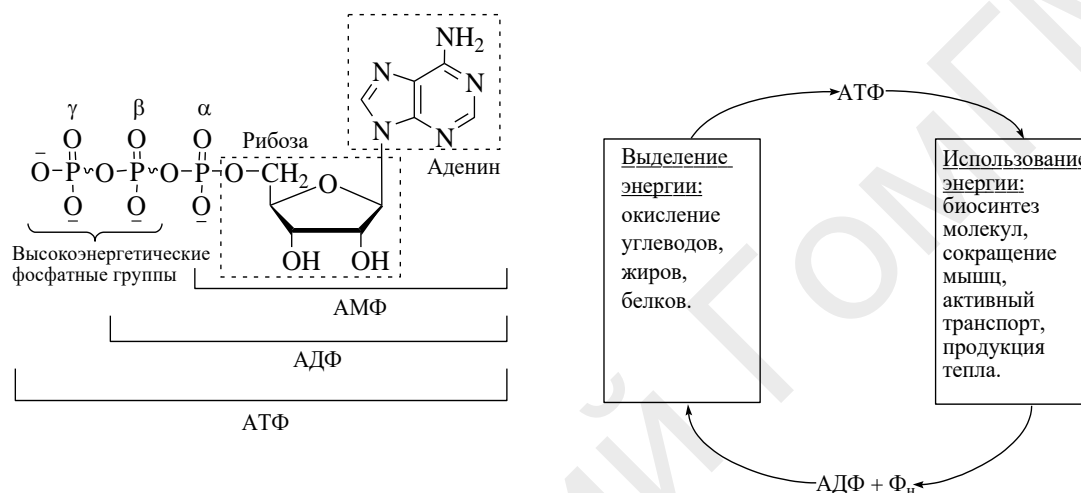


Рисунок 25 — Структура молекулы АТФ. Цикл АТФ/АДФ

Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот, цитратный цикл)

Внутриклеточная локализация: все ферменты ЦТК находятся в матриксе митохондрий, однако сукцинат ДГ погружена во внутреннюю мембрану митохондрий, формируя II комплекс ЭТЦ. Последовательность реакций ЦТК показана на рисунке 26.

Биологическая роль:

1. Энергетическая (1 оборот цикла = 12 АТФ).
2. Пластическая — биосинтезы с участием интермедиатов ЦТК (α -КГ \rightarrow ГЛУ, ОА \rightarrow АСП, Сукцинил-КоА \rightarrow Гем).
3. Регуляторная (ЦТК регулирует активность цикл синтеза мочевины (ЦСМ), синтеза гема и др.).

Суммарное уравнение ЦТК: $\text{Ацетил-КоА} + 3\text{NAD}^+ + \text{FAD}^+ + \text{ГДФ} + \text{P}_i + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{CO}_2 + \text{HS-КоА} + 3\text{NADH} + 3\text{H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{ГТФ}$.

Скорость лимитирующий фермент цикла (катализирует самую медленную реакцию): изоцитрат ДГ.

Регуляция цикла происходит по механизму отрицательной обратной связи с участием аллостерических ферментов (рисунок 27).

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ-2. ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Кислород в клетках используется митохондриями, микросомами и в реакциях перекисного окисления (рисунок 28).

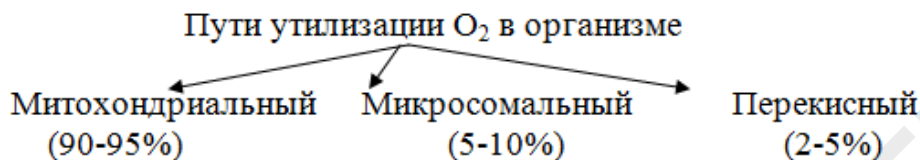


Рисунок 28 — Пути утилизации кислорода в организме

I — путь потребления кислорода — митохондриальный

Митохондриальный путь потребления кислорода осуществляется благодаря работе дыхательной цепи (ДЦ) митохондрий.

Дыхательная (электронтранспортная) цепь митохондрий — последовательность ферментов-переносчиков электронов с восстановленных NAD^+ и FAD^+ на конечный акцептор — кислород (рисунок 29, 30).

Механизм действия — двуэлектронное восстановление атома кислорода.

Локализация — внутренняя мембрана митохондрий.

Основная движущая сила транспорта электронов по ЭТЦ — это разность редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала — ОВП, $E_{\text{ок/вос}}$). Значение ОВП позволяет определить направление переноса электронов между разными ОВ парами. Чем меньше $E_{\text{ок/вос}}$, тем легче эта пара отдает электрон. Все реакции в ЭТЦ направлены по «термодинамической лестнице» от переносчика с наиболее отрицательным ОВП ($\text{NADH} + \text{H}^+$) к кислороду (O_2), имеющему наиболее положительный редокс-потенциал.

Пункты сопряжения (фосфорилирования). В соответствии с хемиосмотической гипотезой Митчелла, в I, III, IV комплексах ЭТЦ происходит откачка протонов в ММП, в результате чего формируется трансмембранный электрохимический потенциал $\Delta\mu\text{H}^+$ (рисунок 30).

P/O — количественный показатель эффективности окислительного фосфорилирования. Коэффициент **P/O** — это отношение числа молекул Φ_{II} , пошедших на синтез АТФ к количеству поглощенных атомов кислорода. Для NADH — зависимых субстратов коэффициент **P/O** ≈ 3 , для FADH_2 — зависимых субстратов ≈ 2 , для адреналина и аскорбата коэффициент **P/O** ≈ 1 .

Состав комплексов дыхательной цепи митохондрий:

I. NADH -убихинон-оксидоредуктаза.

II. Сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза (сукцинатДГ).

III. Убихинол-цитохром-С-оксидоредуктаза.

IV. Цитохром-С-оксидаза.

V. АТФ-синтаза.

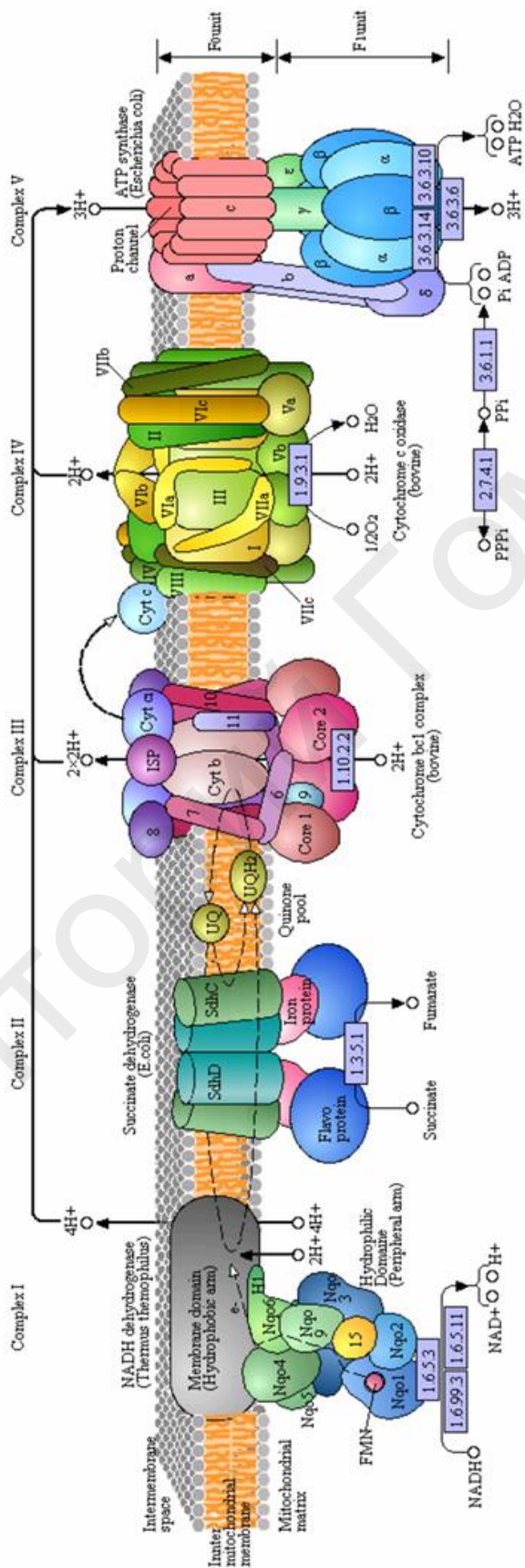


Рисунок 29 — Строение дыхательной электротранспортной цепи митохондрий

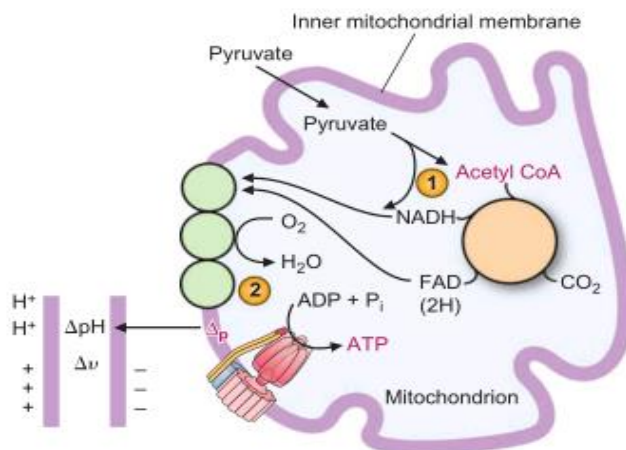


Рисунок 30 — Трансформация энергии при окислительном фосфорилировании

Градиент электрохимического потенциала в мембране митохондрии представлен двумя компонентами: ΔpH (протонный градиент) и $\Delta \psi$ (мембранный, электрический потенциал).

Ингибиторы, воздействуя на различные комплексы ДЦ (рисунок 31), значительно снижают продукцию АТФ.

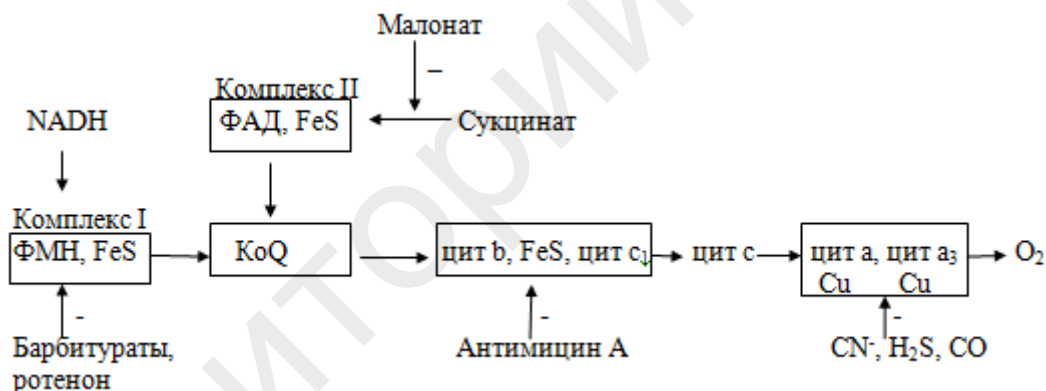


Рисунок 31 — Ингибиторы переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий

Действие разобщителей снижает критическое значение $\Delta \mu H^+$, что количественно влияет на синтез АТФ.

Естественные разобщители: разобщающие белки (UCP – uncoupling proteins), большие дозы тиреоидных гормонов, белки термогенины бурой жировой ткани, жирные кислоты с длинной цепью, продукты перекисного окисления липидов и др.

Искусственные разобщители: 2,4-динитрофенол, витамин К и его производные, антибиотики и др. Динитрофенол, как слабая кислота связывает протон в ММП на наружной поверхности внутренней мембраны и переносит его в матрикс митохондрий, рассеивая, при этом, энергию $\Delta \mu H^+$ (рисунок 32).

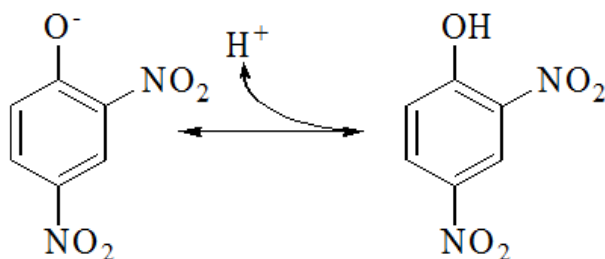


Рисунок 32 — Действие 2,4-динитрофенола как разобщителя

II — путь потребления кислорода — микросомальный

Локализация микросомальной дыхательной цепи — мембраны микросом (искусственные везикулы, образованные из обрывков ЭПС в процессе гомогенизации ткани).

Механизм действия: одноэлектронное восстановление кислорода.

Биологическая роль: синтез БАВ (гормоны, медиаторы, P_g, LT, ТХА), детоксикация ксенобиотиков, фагоцитоз. Строение микросомальной ДЦ отличается от митохондриальной, но принцип тот же — окислительно-восстановительные реакции (рисунок 33).

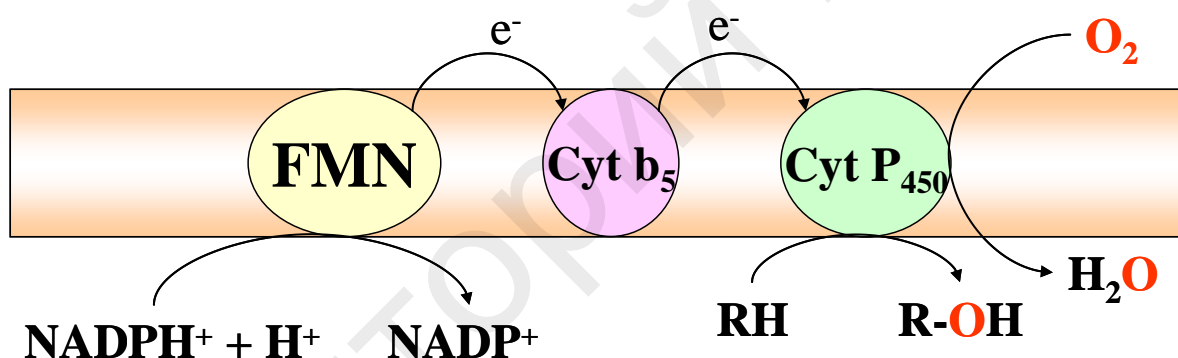
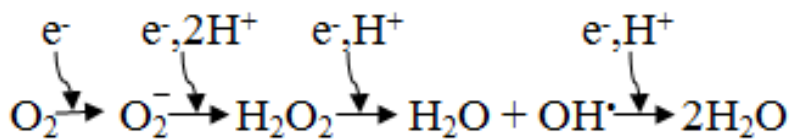


Рисунок 33 — Строение микросомальной дыхательной цепи

III — путь потребления кислорода — перекисные процессы

Кислород содержит 2 неспаренных электрона с параллельными спинами, которые не могут образовывать термодинамически стабильную пару и располагаются на разных орбиталях. Каждая из этих орбиталей может принять один электрон. Полное восстановление молекулы кислорода происходит в результате 4 одноэлектронных переходов, конечный продукт вода (рисунок 34).



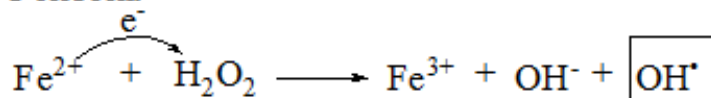
Супероксид → пероксид → гидроксил-радикал → вода

Рисунок 34 — Образование активных форм кислорода

Источники образования АФК в клетке:

1. Митохондриальное окисление — основной источник образования АФК.
2. Микросомальное окисление за счет цитохрома P₄₅₀.
3. Реакции Хабера — Вайса и Фентона (рисунок 35).

Реакция Фентона



гидроксил-
радикал,
 $t_{1/2} = 10^{-9} \text{с}$

Реакция Хабера-Вайса

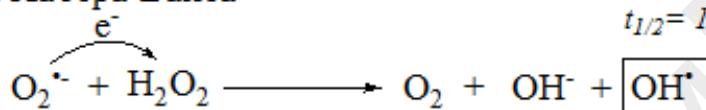


Рисунок 35 — Реакции Хабера — Вайса и Фентона

АФК — внутриклеточные вандалы

Все процессы потребления кислорода ведут к образованию АФК. АФК атакуют любые молекулы клетки, индуцируют образование новых радикалов и инициируют цепные реакции, повреждая мембраны, белки, ДНК, вызывая повреждение и гибель клеток, мутации, канцерогенез и т. д. (рисунок 36).

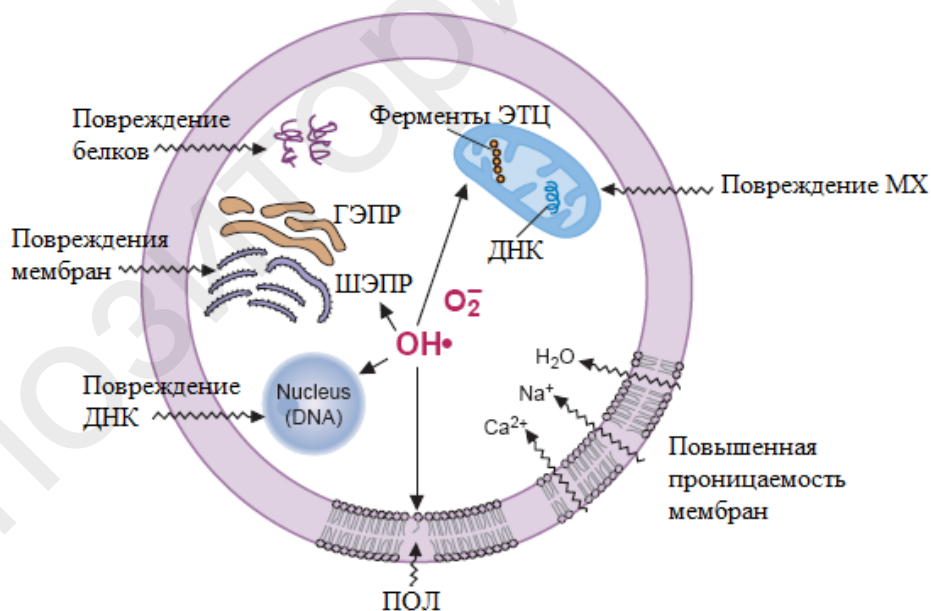


Рисунок 36 — Повреждающее действие активных форм кислорода на клетку:

ГЭП — гладкий эндоплазматический ретикулум;

ШЭП — шероховатый эндоплазматический ретикулум

При работе ЭТЦ митохондрий может произойти утечка (неферментативный перенос) электронов на кислород с образованием радикала семихинона (рисунок 37).

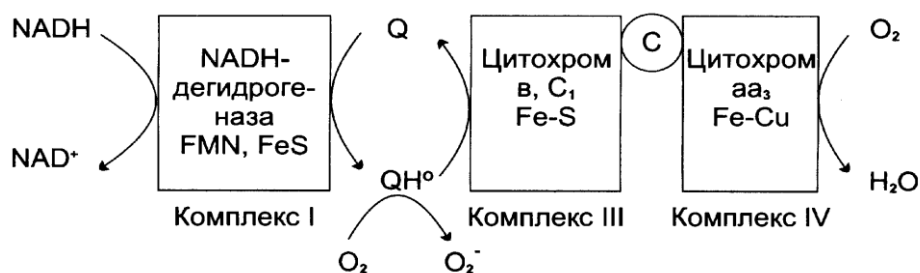


Рисунок 37 — Активные формы кислорода в работе ЭТЦ митохондрий

Антиоксидантная защита клетки — предотвращает негативное действие АФК

Система антиоксидантной защиты состоит из ферментной (рисунки 38, 39) и неферментной линий, представленных веществами — антиоксидантами.

Ферменты антиоксидантной защиты представлены в основном: супероксиддисмутазой (СОД), глутатионпероксидазой, глутатионредуктазой и каталазой. СОД преобразует O_2 в H_2O_2 . Перекись водорода не радикал, но в реакции Фентона образует очень токсичный гидроксил-радикал. Каталаза и глутатионпероксидаза нейтрализуют H_2O_2 . Глутатионредуктаза регенерирует глутатион.

Антиоксиданты — это молекулы, блокирующие реакции свободно-радикального окисления, путем превращения в менее активные радикалы. АО представлены такими веществами, как витамины А, Е, С, глутатион, мочевина, мочевая кислота, гистидин, адреналин, кортикостероиды, билирубин, природные полифенолы и красители, флавоноиды и др.

Большие дозы АО действуют как прооксиданты, инициируя развитие в организме окислительного стресса.

Окислительный стресс — состояние дисбаланса между процессом образования АФК и детоксикации при участии АОЗ с избыточным образованием радикалов и истощением системы АОЗ.

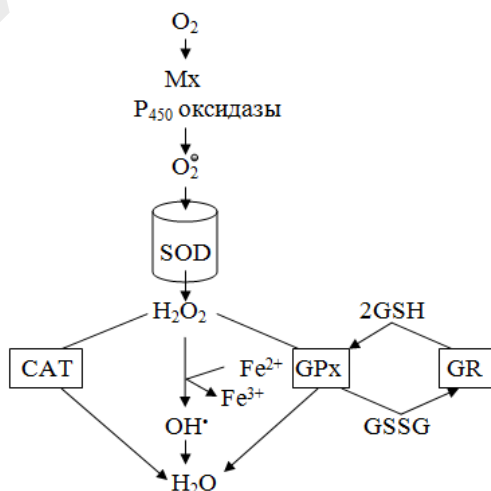
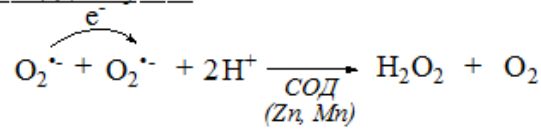
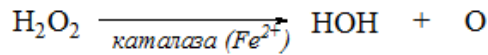


Рисунок 38 — Ферментная система АОЗ: SOD — супероксиддисмутаза; CAT — каталаза; GPx — глутатионпероксидаза; GR — глутатионредуктаза

Супероксиддисмутаза



Каталаза



Глутатионпероксидаза

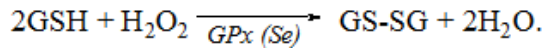


Рисунок 39 — Антиокислительное действие ферментов

Полезные свойства АФК: при респираторном взрыве образуется дезинфицирующий раствор

Респираторный взрыв — это внезапное резкое усиление потребления кислорода со стимуляцией аэробного дыхания и образованием АФК, включая хлорноватистую кислоту, уничтожающих патогенные микроорганизмы (рисунок 40).

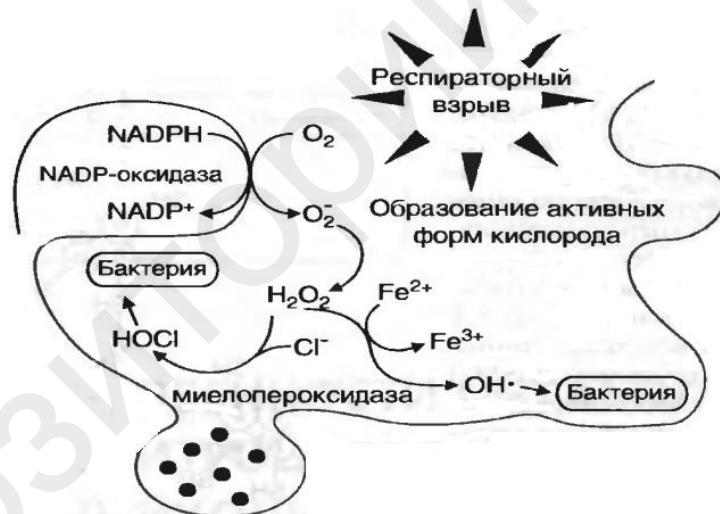


Рисунок 40 — Образование АФК активированными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами при респираторном взрыве

Активация NADPH-оксидазы, которая локализована на мембране клетки, вызывает образование супероксидного аниона. При фагоцитозе мембрана образует эндосому, внутри которой супероксид воздействует на бактериальную клетку. Супероксидный анион генерирует образование других активных молекул (H₂O₂ и OH[•] и др.). Миелопероксидаза — гемсодержащий фермент — находится в гранулах нейтрофилов, секретируется в эндосому, где образуется HOCl и другие активные хлориды. В результате мембраны и другие структуры бактериальной клетки разрушаются.

ГЛАВА 4 БИОХИМИЯ УГЛЕВОДОВ

УГЛЕВОДЫ-1. ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ. МЕТАБОЛИЗМ ГЛИКОГЕНА, ФРУКТОЗЫ И ГАЛАКТОЗЫ

Углеводы — многоатомные спирты, содержащие альдегидную или кетонную группы. Более сложные по строению углеводы являются кислыми и нейтральными, содержат карбоксильную и аминогруппы (рисунок 41, 41а).

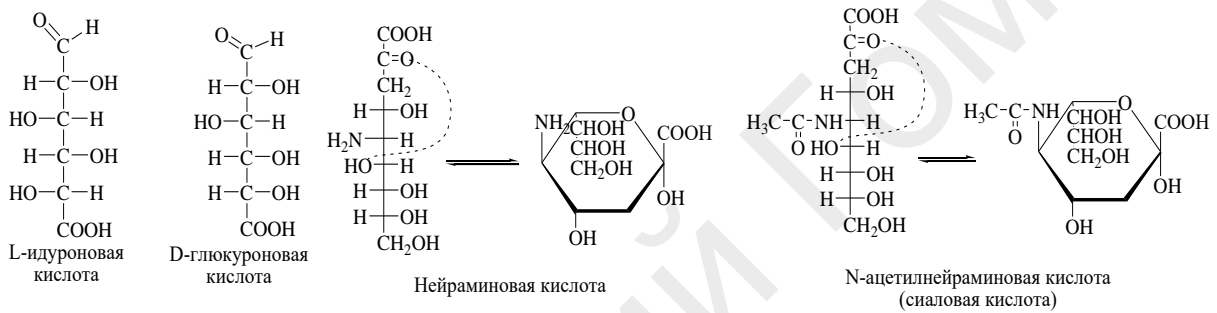


Рисунок 41 — Строение сложных углеводов (кислых и нейтральных)

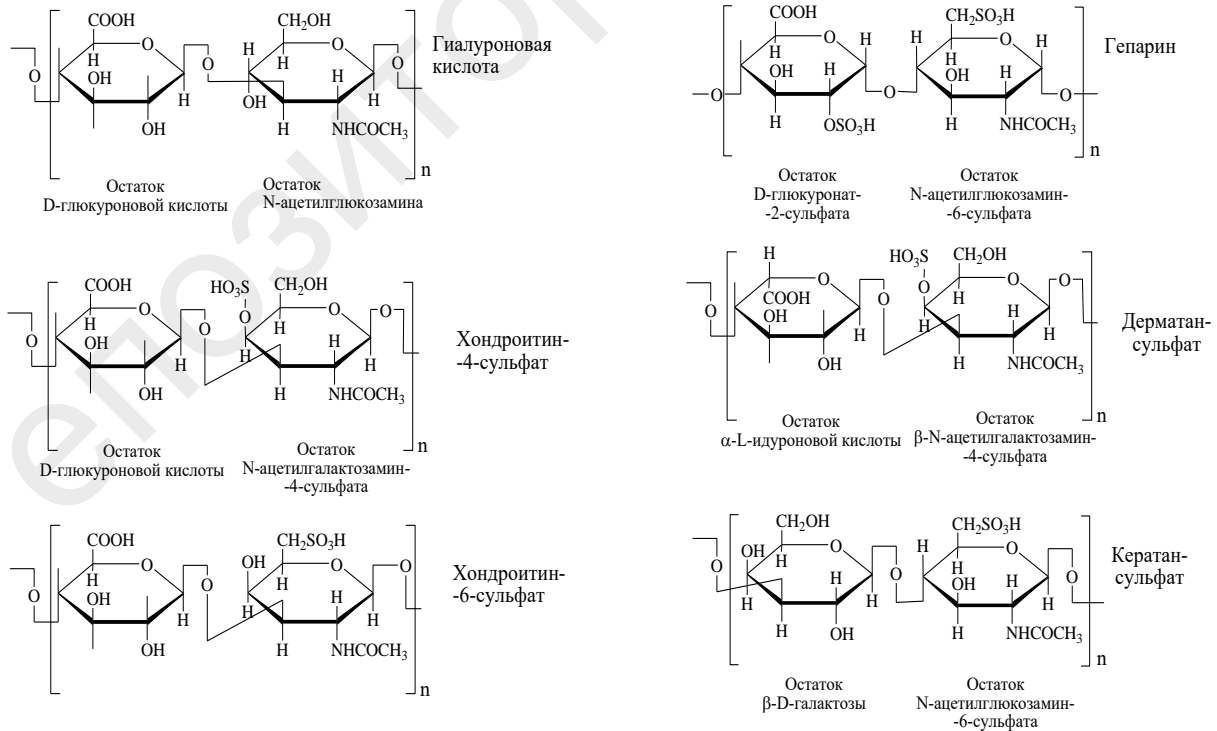


Рисунок 41а — Строение мукополисахаридов (гликозаминогликанов)

Транспорт молекул через мембрану клетки осуществляется тремя путями:

1. Простая диффузия, при которой движущей силой является градиент концентрации.

2. Облегченная диффузия осуществляется при участии белковых каналов и белков транспортеров. Движущей силой также является градиент концентрации.

3. Активный транспорт, для которого характерны:

- энергозависимость (потребность в источнике энергии — АТФ);
- способность работать против градиента концентрации;
- наличие белков-транспортёров или белков-каналов.

Инсулин стимулирует 2-й и 3-й механизмы!

Поступление глюкозы из кровотока в клетки происходит путем облегченной диффузии с помощью специальных белков-переносчиков — ГЛЮТ (глюкозные транспортеры), известных в количестве 20, но наиболее изучены среди них — 5.

Изоформы ГЛЮТ

ГЛЮТ-1. Использование глюкозы клетками в физиологических условиях (плацента, гематоэнцефалический барьер, мозг, эритроциты, почки, толстый кишечник и др. органы).

ГЛЮТ-2. Сенсор глюкозы в β -клетках поджелудочной железы, транспорт глюкозы из эпителиоцитов почек и кишечника (β -клетках, печень, эпителий тонкого кишечника, почки).

ГЛЮТ-3. Использование глюкозы в физиологических условиях (мозг, плацента, почки и др. органы).

ГЛЮТ-4. Стимулируемое инсулином поглощение глюкозы (скелетная и сердечная мышца, жировая ткань, другие ткани).

ГЛЮТ-5. Транспорт фруктозы (тонкий кишечник, сперматозоиды).

Превращения фруктозы и галактозы (унификация моносахаридов)

Поступающая с пищей фруктоза и галактоза, в соответствии с принципом унификации метаболизма, превращаются в активную форму глюкозы — глюкозо-6-фосфат (Г6Ф), схемы реакций на рисунке 42.

Значение фосфорилирования глюкозы:

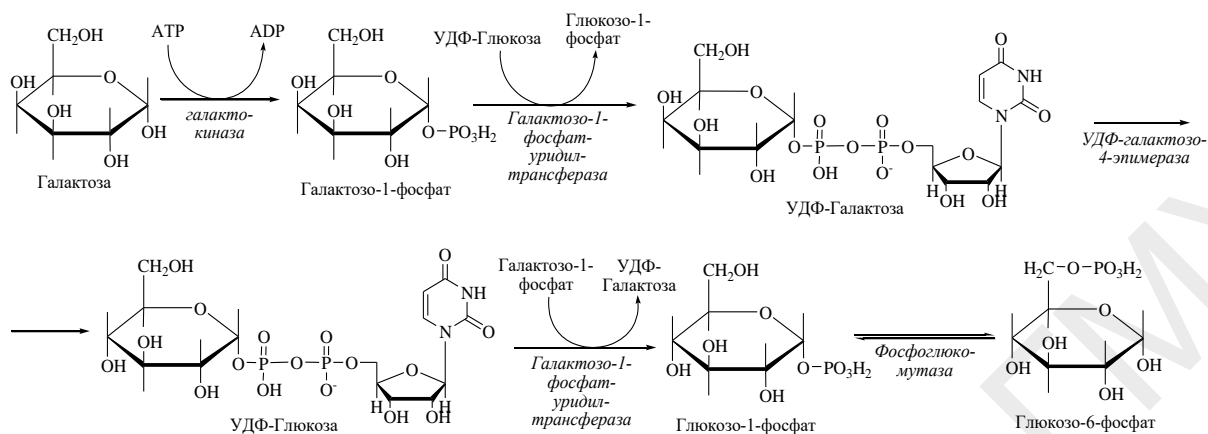
1. При фосфорилировании глюкоза приобретает заряд, облегчающий ее взаимодействие с активными центрами ферментов, катализирующих последующие реакции.

2. Отрицательный заряд Г6ф препятствует ее выходу из клетки, т. е. срабатывает эффект «запирания».

3. Фосфат Г6ф в последующих реакциях субстратного фосфорилирования гликолиза становится макроэргическим и депонируется в форме АТФ.

Пути обмена глюкозо-6-фосфата представлен на рисунке 43.

Метаболизм галактозы



Метаболизм фруктозы

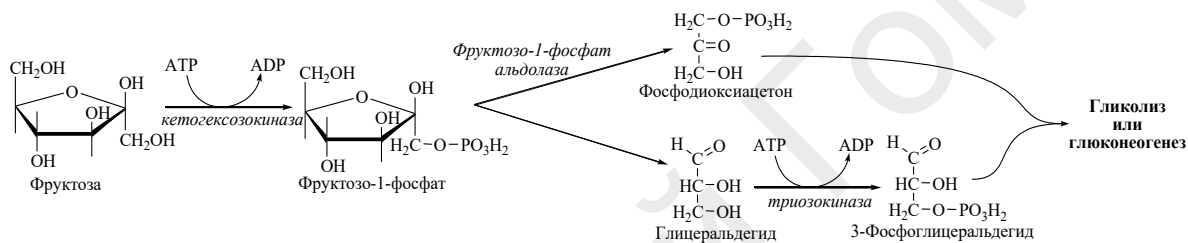


Рисунок 42 — Метаболизм фруктозы и галактозы

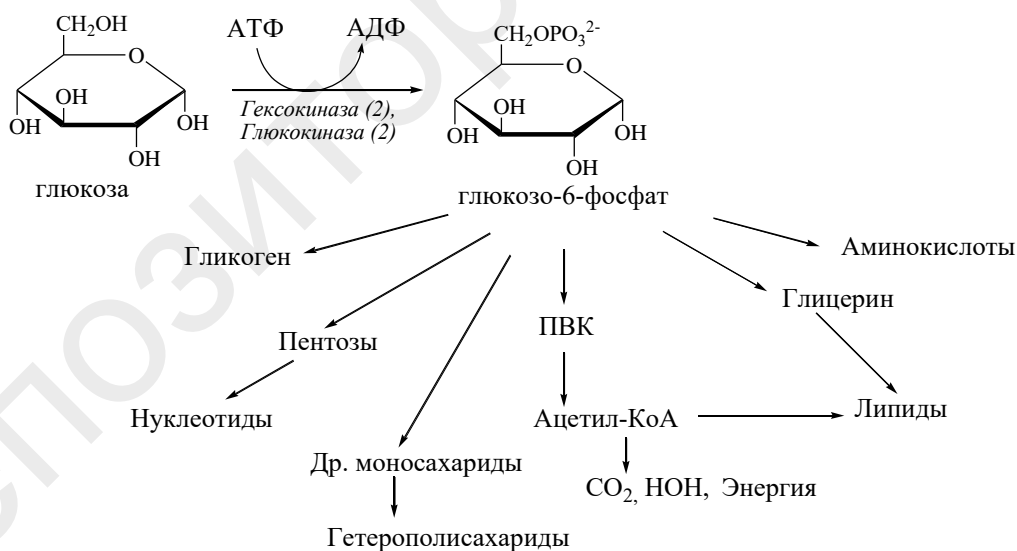


Рисунок 43 — Схема обмена глюкозо-6-фосфата

Метаболизм гликогена

Внутриклеточная локализация: цитозоль.

Ключевые ферменты: гликогенсинтаза, гликогенфосфорилаза.

Биологическая роль:

1. Гликоген — основная форма депо углеводов у животных, запасается в печени и в мышцах.

2. Гликоген печени используется для поддержания физиологического уровня глюкозы в крови во время стресса и между приемами пищи.

3. Гликоген мышц является легкодоступным источником глюкозы, используемой в гликолизе только в мышце. Из-за отсутствия фермента глюкозо-6-фосфатазы не участвует в системной регуляции уровня глюкозы в крови.

Последовательность реакций синтеза и катаболизма гликогена представлена на рисунке 44, 45.

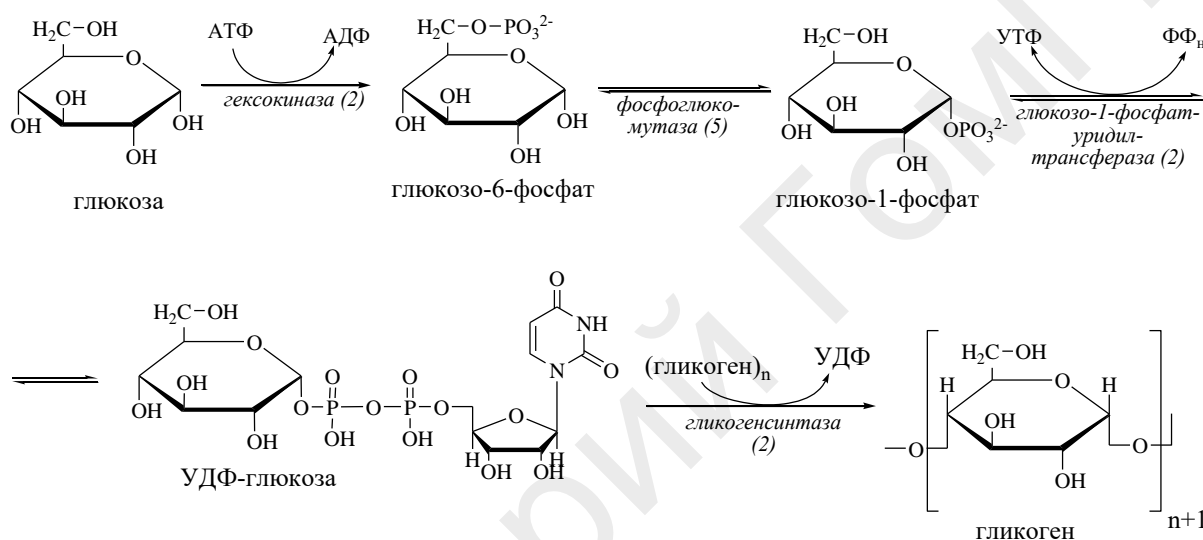


Рисунок 44 — Синтез гликогена

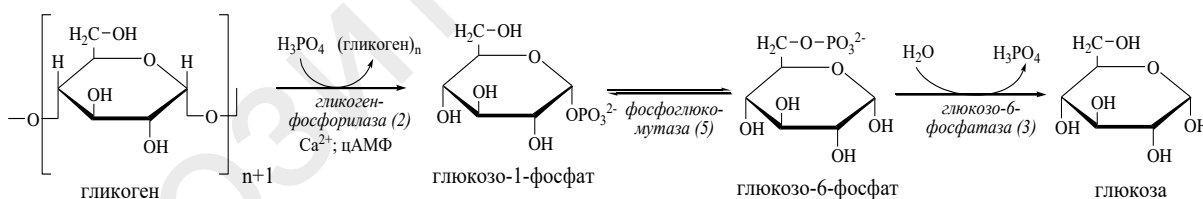


Рисунок 45 — Мобилизация гликогена

УГЛЕВОДЫ-2. ТКАНЕВОЙ ОБМЕН УГЛЕВОДОВ. АНАЭРОБНЫЙ И АЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ

Метаболизм этанола

Известны три пути метаболизма этанола (рисунок 46), которые имеют различную тканевую локализацию и метаболизируют разное количество, поступившего в организм этанола:

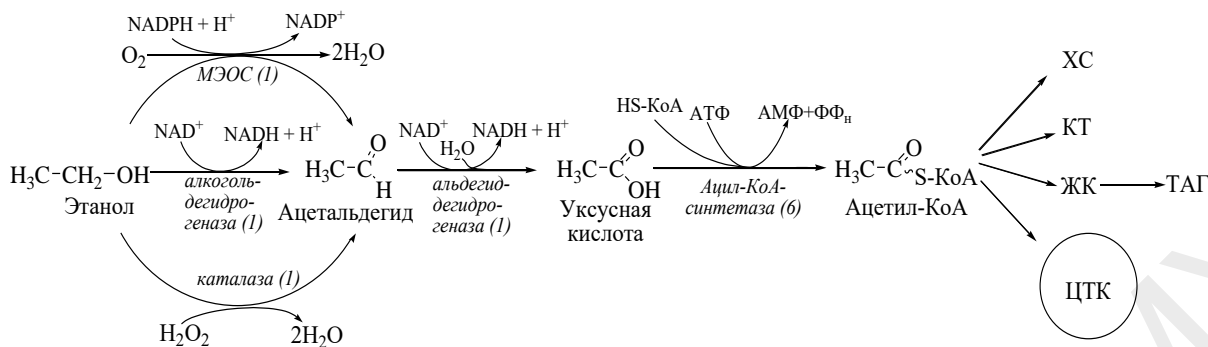


Рисунок 46 — Пути метаболизма этанола в организме

АДГ — Zn-содержащий, NAD-зависимый фермент, состоит из двух субъединиц. Имеется не менее 7 генов, кодирующих субъединицы АДГ, образующих 6 классов. Наиболее высокая активность АДГ обнаружена в печени. АДГ катализирует обратимую реакцию, имеет низкую субстратную специфичность и окисляет различные соединения, содержащие спиртовую группы — спирты, ретинол, медиаторы, метаболиты стероидных гормонов, интермедиаты метаболизма ХС и желчных кислот.

Активность МЭОС резко возрастает при хроническом потреблении этанола, что способствует развитию толерантности организма к алкоголю при алкоголизме.

Каталазный путь наиболее активен в нервной ткани.

Гликолиз

Внутриклеточная локализация: цитозоль.

Стадии гликолиза:

1) энергозатратная (подготовительная стадия активации глюкозы, облегчающая её распад на две триозы), при этом несимметричная молекула глюкозы превращается в симметричную фруктозу 1,6-дифосфат;

2) энергопродуцирующая (субстратное фосфорилирование и образование АТФ за счет интермедиатов-макроэргов).

Регуляторные ферменты: аллостерические ферменты—киназы—гексокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа.

Гликолитическая оксидоредукция — сопряжение реакций между окислением 3ФГА и восстановлением ПВК до лактата.

Энергетический выход анаэробного гликолиза—2 АТФ.

Биологическая роль:

- в эритроцитах единственный способ энергопродукции, а в других тканях — в анаэробных условиях;

- в эмбриональных, регенерирующих и раковых тканях поставляет не только энергию, но и субстраты для биосинтеза ЖК, ТГ, ФЛ, аминокислот и др.

Эффект Пастера — переключение реакции брожения на дыхание, т. е. ингибирование образования лактата при поступлении кислорода.

Эффект Кребтри (Варбурга) — подавление активным анаэробным гликолизом тканевого дыхания в клетках злокачественных опухолей (обратный эффект Пастера).

Последовательность реакций гликолиза представлена на рисунках 47, 48.

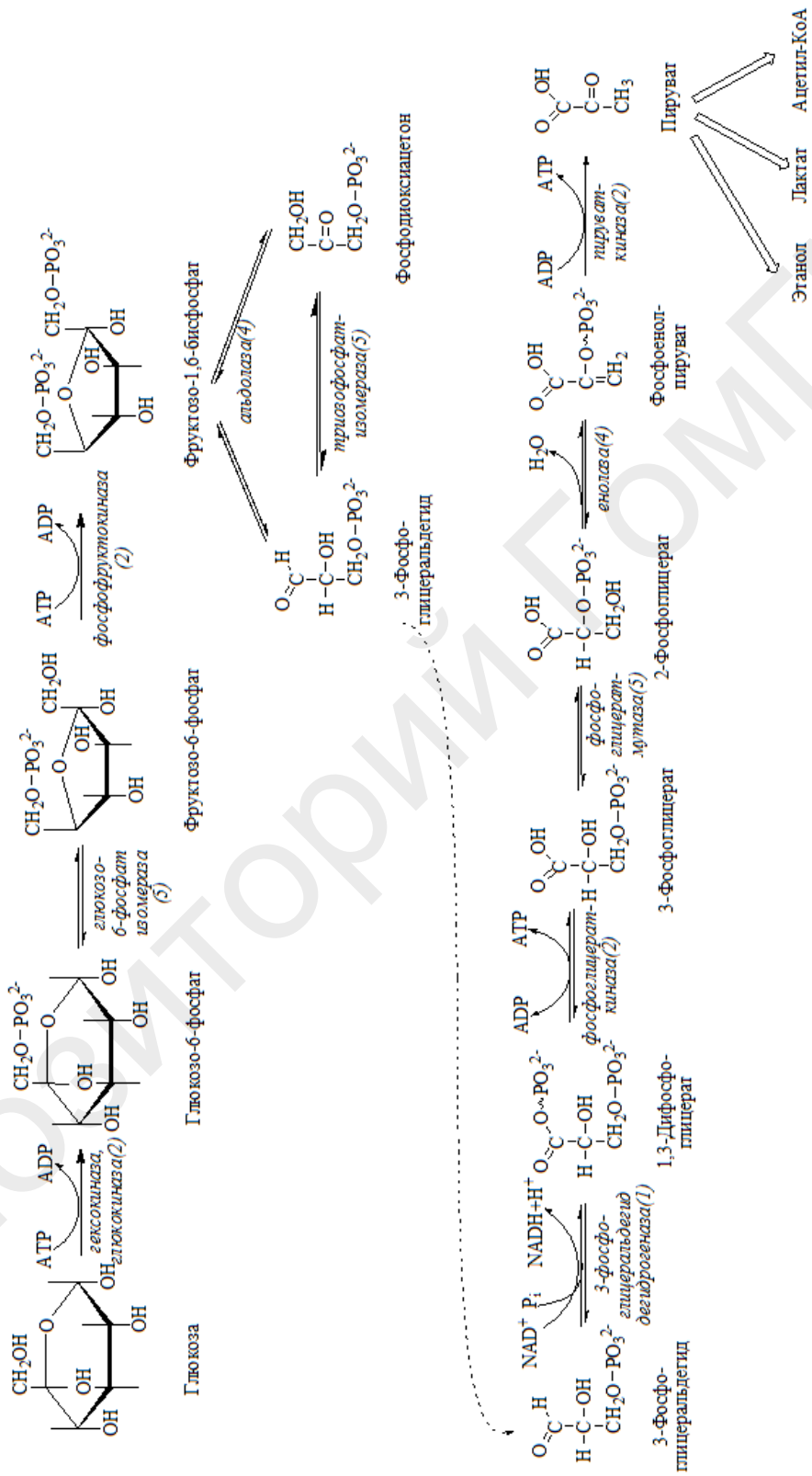


Рисунок 47 — Гликолиз: общие реакции для аэробного и анаэробного гликолиза

Суммарные уравнения:

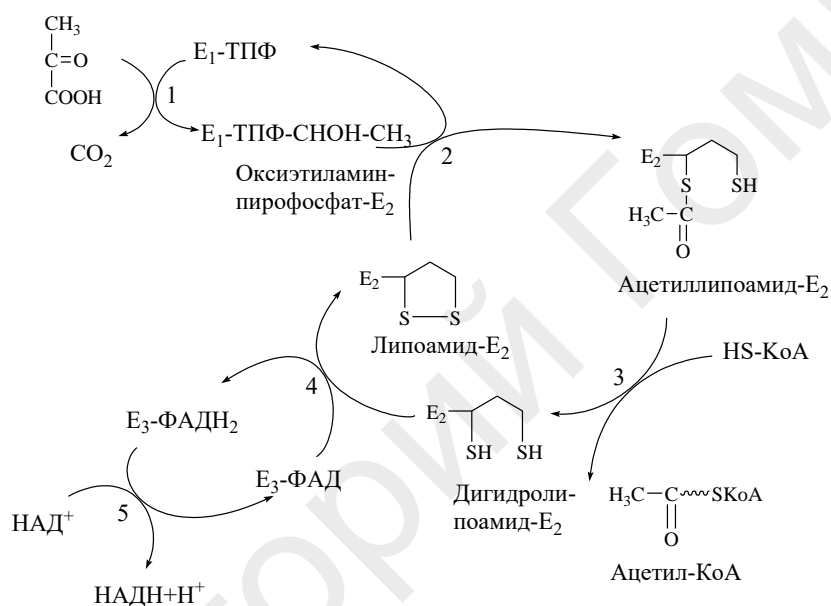
Аэробного гликолиза до ПВК: Глюкоза + 2 АДФ + 2 Рн + 2NAD⁺ → 2 ПВК + 2 АТФ + 2NADH+H + 2 H₂O.

Молочнокислого брожения: Глюкоза + 2 АДФ + 2 Рн → 2 Лактата + 2 АТФ + 2 H₂O.

ПВК-дегидрогеназный комплекс

Внутриклеточная локализация: матрикс митохондрий.

ПВК-дегидрогеназный комплекс (ПВК-ДГ) обеспечивает окислительное декарбоксилирование пирувата. Состав его ферментов и коферментов представлен на рисунке 49.



Ферменты:

Суммарная реакция:

1. Пируватдегидрогеназа (1).
2. Дигидролипоилацетилтрансфераза (2). **Пируват + НАД⁺ + HS-КоА = Ацетил-КоА + НАДН + Н⁺ + СО₂**
3. Дигидролипоилацетилтрансфераза (2).
4. Дигидролипоилдегидрогеназа (1).
5. Дигидролипоилдегидрогеназа (1).

Рисунок 49 — Основные реакции ПВК-ДГ комплекса

Энергетический эффект полного окисления 1 моля глюкозы (рисунок 50).

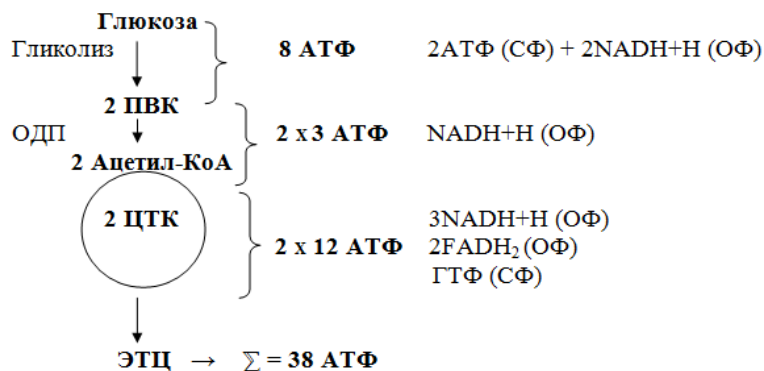


Рисунок 50 — Аэробное окисление 1 молекулы глюкозы

УГЛЕВОДЫ-3. ТКАНЕВОЙ ОБМЕН УГЛЕВОДОВ. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ. ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ. РЕГУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Глюконеогенез (ГНГ) — синтез глюкозы из неуглеводных предшественников (гликогенные аминокислоты, глицерол, лактат). Это энергозатратный процесс — для синтеза 1 молекулы глюкозы необходимо затратить 4 молекулы АТФ и 2 ГТФ. Последовательность реакций ГНГ представлена на рисунке 51.

Внутриклеточная локализация — цитозоль клеток печени и почек. Пируваткарбоксилазная реакция протекает в митохондриях.

Суммарное уравнение: $2 \text{ ПВК} + 4 \text{ АТФ} + 2 \text{ ГТФ} + 2 \text{ NADH} + \text{H} + 4 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow \text{глюкоза} + 2 \text{ NAD}^+ + 4 \text{ АДФ} + 2 \text{ ГДФ} + 6 \text{ P}_n$.

Ключевые ферменты: Пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксикиназа, фруктозо-1,6-дифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза.

Биологическая роль: При голодании более 1 суток, при стрессе ГНГ обеспечивает нормогликемию, необходимую для поддержания функции мозга и эритроцитов. При сахарном диабете ГНГ — основной механизм развития гипергликемии.

Утилизация глюкозы крови мышцами и её регенерация в печени связаны глюкозо-лактатным циклом Кори (рисунок 52) и глюкозо-аланиновым циклом Фелига (рисунок 53). При этом активный анаэробный гликолиз в мышцах продуцирует лактат, который в печени ГНГ превращает его в глюкозу.

Биологическая роль цикла Кори и Фелига:

- Регенерация глюкозы в обоих циклах.
- Поддержание КОС, поскольку две молекулы сильной кислоты (лактата) в печени превращаются в нейтральную глюкозу.
- Кроме того, в цикле Фелига происходит выведение аммиака из мышц и его детоксикация в печени (цикл синтеза мочевины).

Пентозофосфатный путь — ПФП

ПФП — Прямое анаэробное окисление глюкозы с образованием различных моносахаров: C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 и др. (рисунок 54).

Внутриклеточная локализация: цитозоль.

Органная локализация: жировая ткань, печень, кора надпочечников, эритроциты, молочная железа в период лактации, семенники, активно пролиферирующие, эмбриональные и опухолевые ткани.

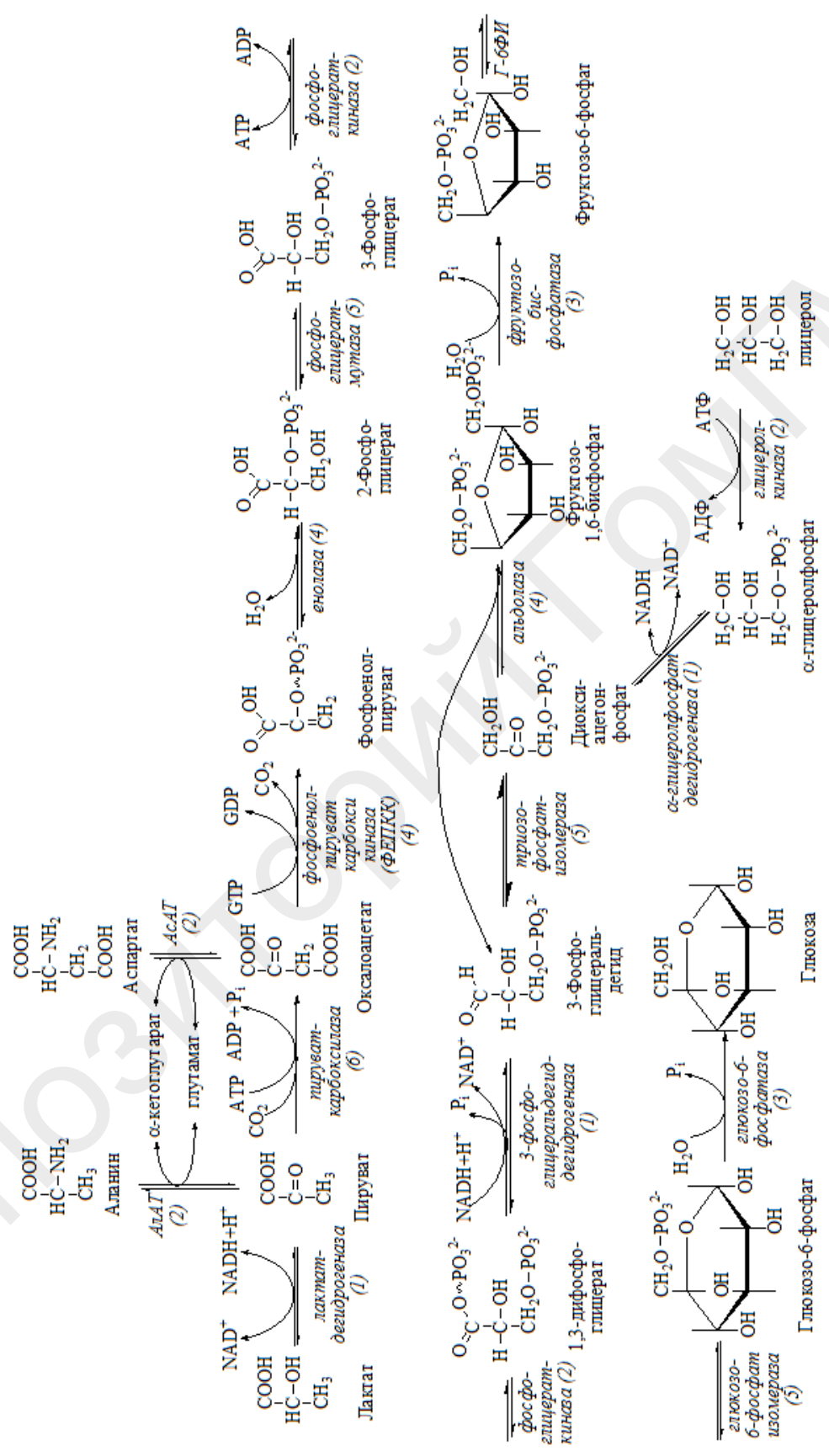


Рисунок 51 — Схема реакций глюконеогенеза в печени и почках

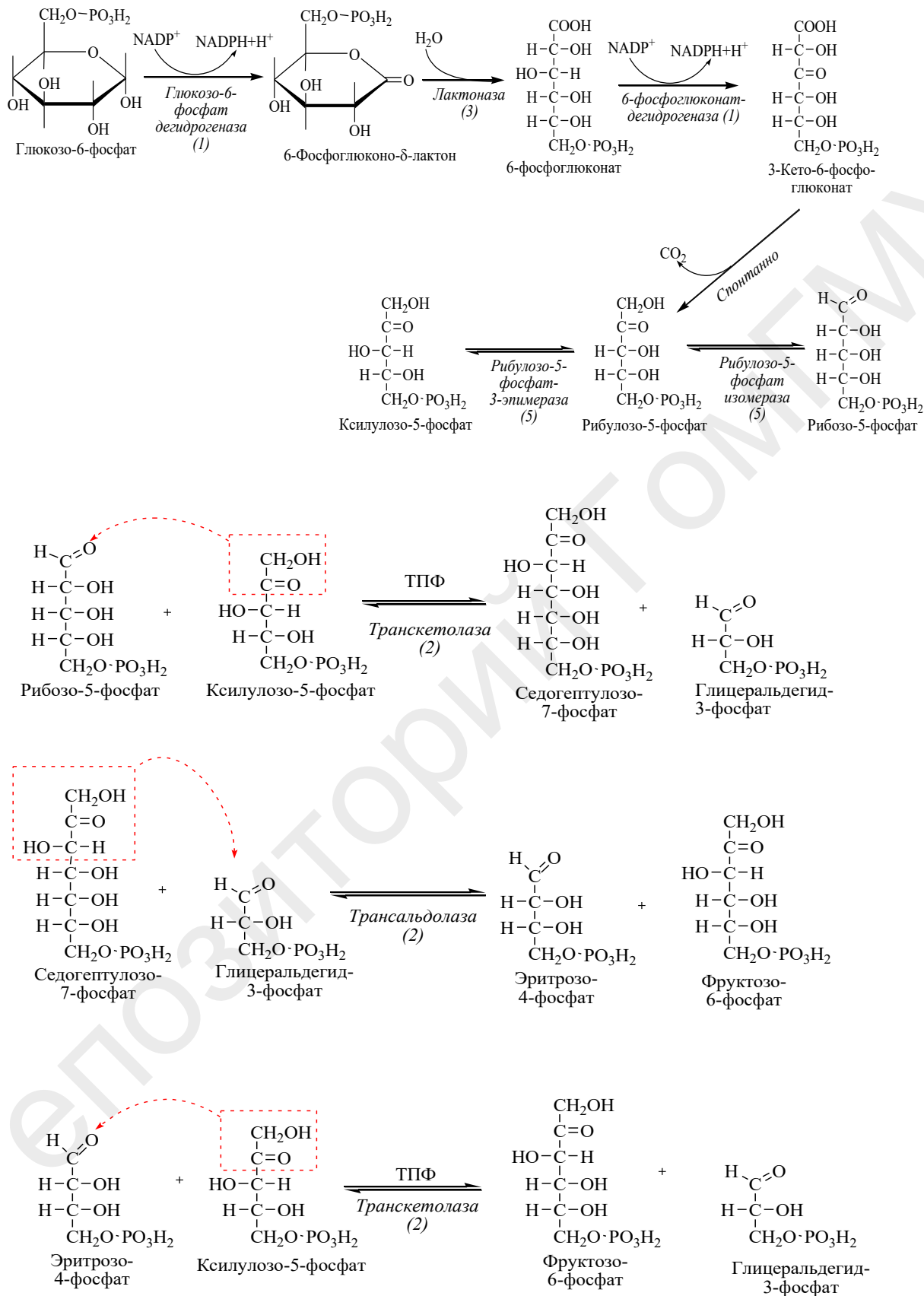


Рисунок 54 — Последовательность реакций пентозофосфатного пути

Суммарное уравнение: $6 \text{ Глюкозо-6-Ф} + 12 \text{ NADP}^+ \rightarrow 5 \text{ Глюкозо-6Ф} + 12 \text{ NADPH} + \text{H}^+ + 6 \text{ CO}_2$.

ПФП условно делится на 2 этапа: окислительный и неокислительный.

Ключевые ферменты: глюкозо-6Ф-ДГ, 6-фосфоглюконат-ДГ. Важную роль играют ферменты: транскетолаза (кофермент ТПФ) и трансальдолаза — переносят соответственно C_2 и C_3 фрагменты.

Биологическая роль:

1. ПФП производит 50 % всего $\text{NADPH} + \text{H}^+$, который необходим для:
 - синтеза ЖК, ТГ, ФЛ, ХС, стероидов, аминокислот, биогенных аминов;
 - синтеза биологически активных веществ и детоксикации ксенобиотиков в реакциях микросомального окисления;
 - фагоцитоза;
 - реакций восстановления **metHb** в эритроцитах;
 - АОЗ (регенерация GSH).
2. ПФП поставляет пентозы для синтеза:
 - мононуклеотидов- (FMN, АМФ, АДФ, АТФ), динуклеотидов — (NAD(P)^+ , FAD) и полинуклеотидов (ДНК и РНК),
 - синтеза ГАГ.
3. ПФП поставляет а так же углекислый газ (CO_2) для:
 - биосинтеза ЖК, ГНГ;
 - регуляции КОС и поддержание резерва оснований (HCO_3^-).
4. Утилизация пищевых пентоз и их превращение в глюкозу.

Гликозаминогликаны

Гликозаминогликаны (ГАГ), или мукополисахариды (МПС), являются полимерами, состоящими из повторяющихся дисахаридных единиц, в состав которых входят различные модифицированные гексозы, содержащие атомы серы или азота (рисунок 55). Основные ГАГ организма — гиалуроновая кислота, гепарин, хондратинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат.

Образование ГАГ

УДФ-глюкуроновая кислота + УДФ-N-ацетил-глюкозамин \rightarrow дисахаридная единица гиалуроновой кислоты + 2 УДФ.

УДФ-глюкуроновая кислота + УДФ-N-ацетил-галактозамин + ФАФС \rightarrow хондрэтин-4 (/6)-сульфат + 2 УДФ + ФАФ.

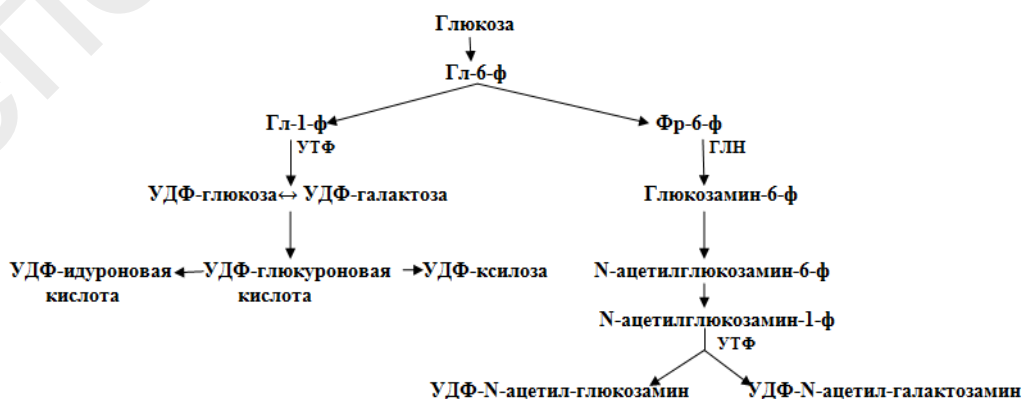


Рисунок 55 — Схема синтеза основных классов гликозаминогликанов

ГЛАВА 5

БИОХИМИЯ ЛИПИДОВ

ЛИПИДЫ-1 КЛАССИФИКАЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ. ОБМЕН ЛИПОПРОТЕИДОВ

Липиды — многочисленная группа органических веществ, обладающих свойствами:

- не растворимы в воде;
- растворимы в органических растворителях;
- метаболизируют в организме.

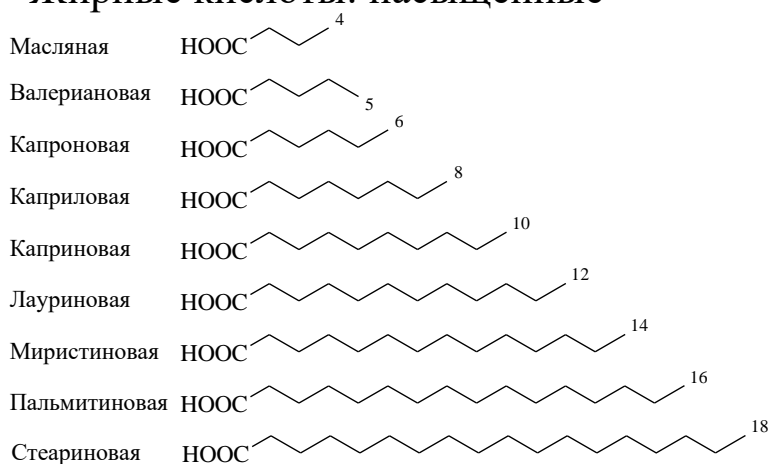
Липиды по способности к гидролизу делят на омыляемые (многокомпонентные) и неомыляемые (однокомпонентные). Омыляемые липиды в щелочной среде гидролизуются с образованием мыл, они содержат в своем составе жирные кислоты и спирты глицерин (глицеролипиды) или сфингозин (сфинголипиды). По количеству компонентов омыляемые липиды делятся на простые и сложные (рисунок 56). Простейшие представители липидов (рисунки 57, 58).

Фосфолипиды — сложные эфиры многоатомных спиртов глицерина или сфингозина и высших жирных кислот и фосфорной кислоты. В их состав входят также азотсодержащие вещества — холин, этаноламин и серин. Фосфолипиды подразделяются на глицерофосфолипиды и сфинголипиды (в зависимости от многоатомного спирта, входящего в их состав). Наиболее широко распространены в животных тканях глицерофосфолипиды.

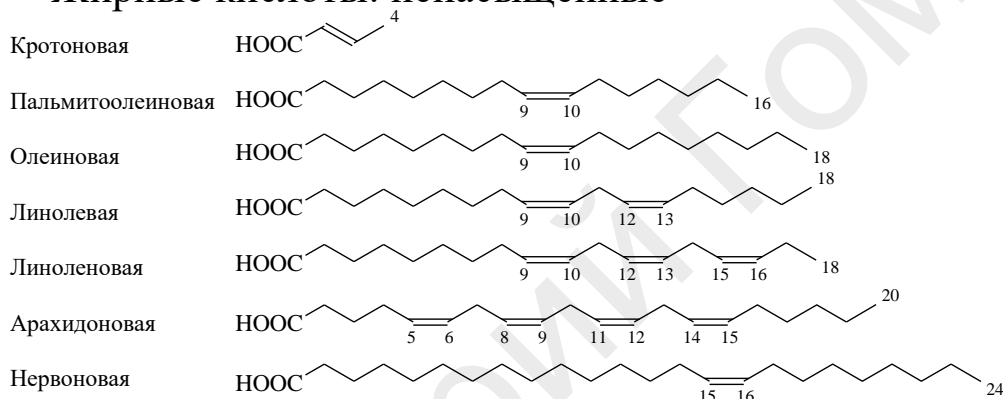


Рисунок 56 — Классификация липидов по химическому строению

Жирные кислоты: насыщенные



Жирные кислоты: ненасыщенные



Стериды

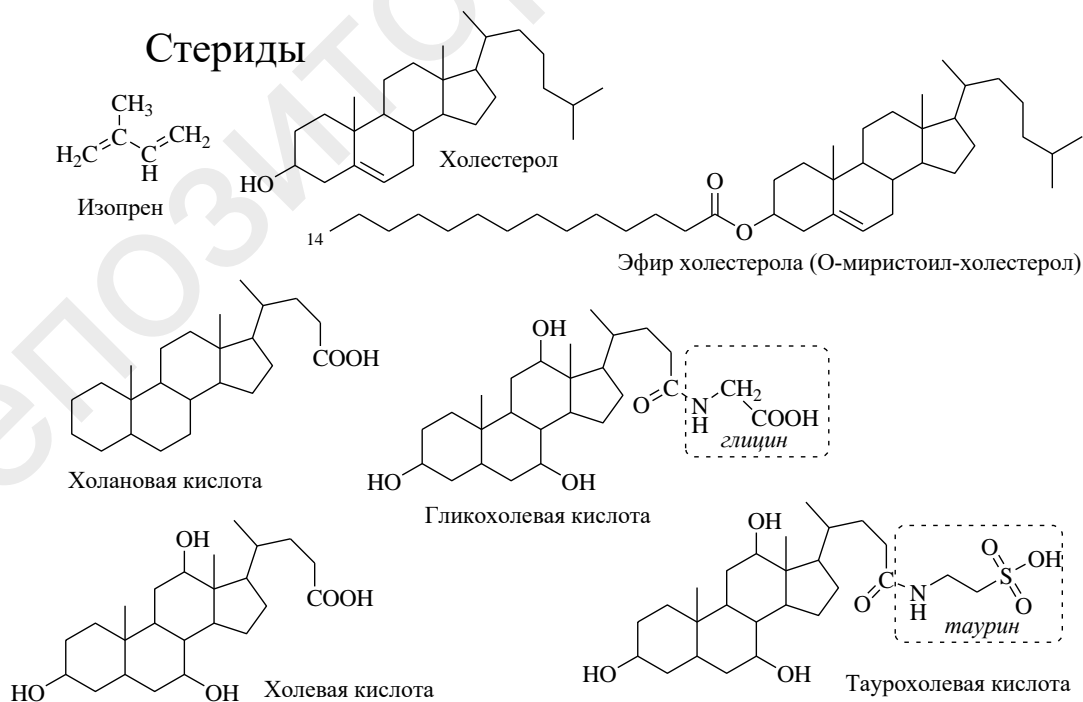
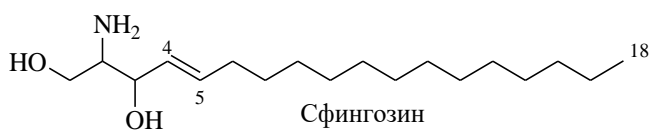
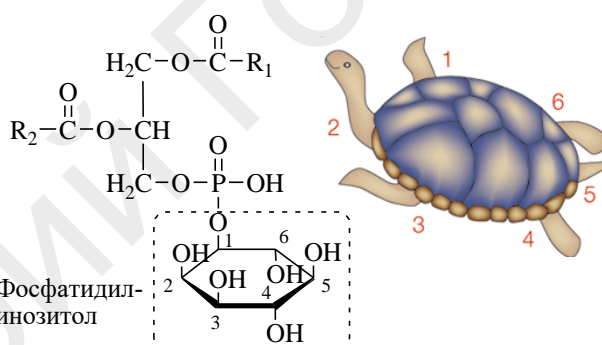
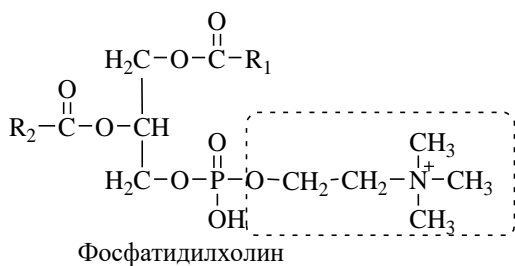
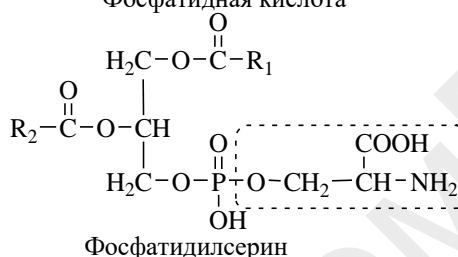
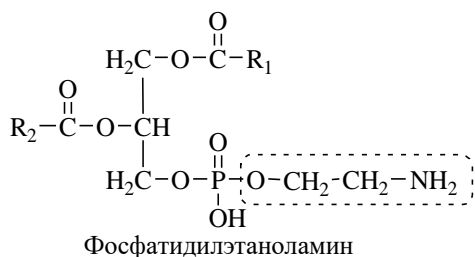
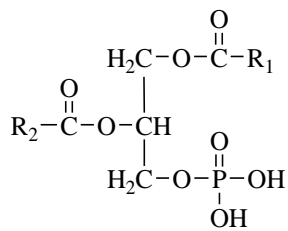


Рисунок 57 — Основные жирные кислоты и стериды

Глицерофосфолипиды, сфингозин и воска



Воска

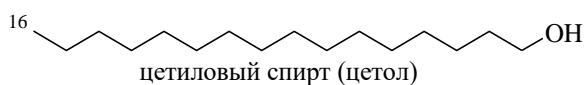
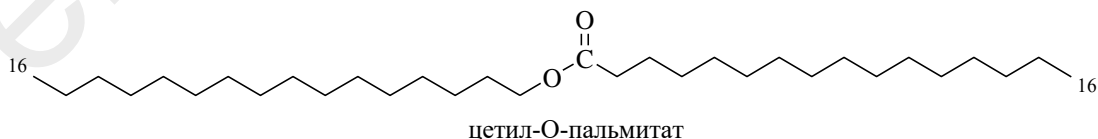
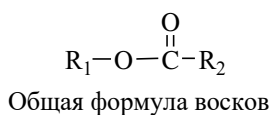


Рисунок 58 — Основные фосфолипиды клеток, воска

Этапы поступления экзогенных жиров в организм:

1. Переваривание жиров (эмульгирование и гидролиз под влиянием ферментов ЖКТ).
2. Образование мицелл из продуктов переваривания и всасывание в слизистую оболочку кишечника.
3. Синтез жиров в энтероцитах и упаковка их в хиломикроны.
4. Дозревание и транспорт хиломикронов.

Липопротеины — транспортная форма липидов по кровяному руслу

ХМ — транспортная форма экзогенного (пищевого) жира. Образуются в энтероцитах. Функция: транспорт экзогенного жира из кишечника в ткани (преимущественно в жировую и мышечную).

ЛПОНП (пре-β-ЛП) — транспортная форма эндогенного жира. Образуются в печени. Функция: транспорт эндогенного жира, синтезированного в гепатоцитах в периферические ткани.

ЛППП — ремнанты ЛПОНП. Образуются в кровеносном русле из ЛПОНП. Функция: предшественники ЛПНП, на пути транспорта эндогенного ХС в ткани.

ЛПНП (β-ЛП) — транспортная форма эндогенного ХС из печени в ткани. Образуются в кровеносном русле из ЛППП. Функция: транспорт 2/3 всего эндогенного ХС в ткани.

ЛПВП (α-ЛП) — транспортная форма ФЛ. Образуются в печени, в меньшей степени в кишечнике. Функция: транспорт этерифицированного ХС из тканей в печень с помощью фермента ЛХАТ. Ключевые ферменты метаболизма ЛПВП представлены на рисунке 59, 60.

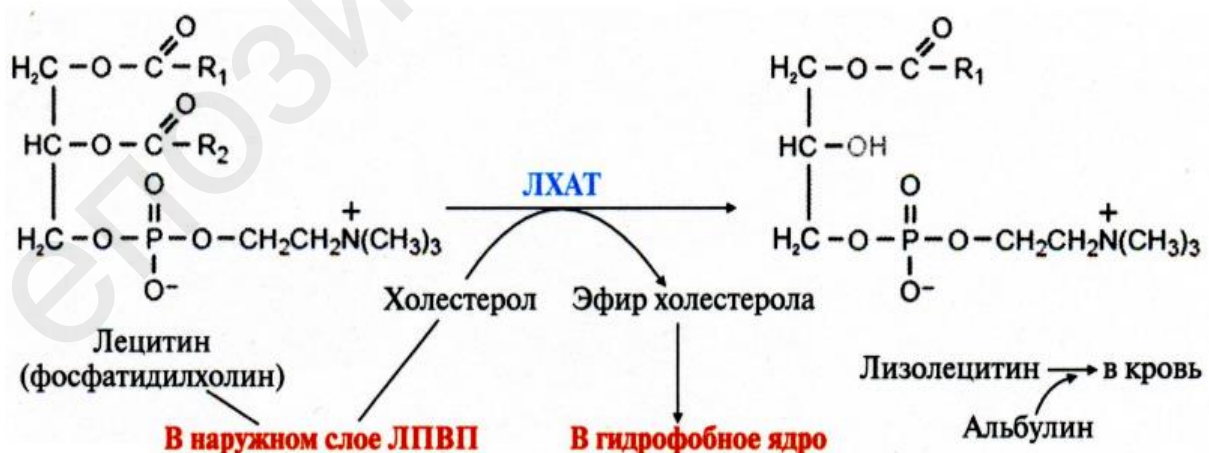


Рисунок 59 — Реакция, катализируемая ЛХАТ (лецитин: холестерол-ацилтрансфераза).

Фермент ЛХАТ способствует переходу ХС клеточных мембран в ЛПВП.

В результате содержание ХС в клетках снижается

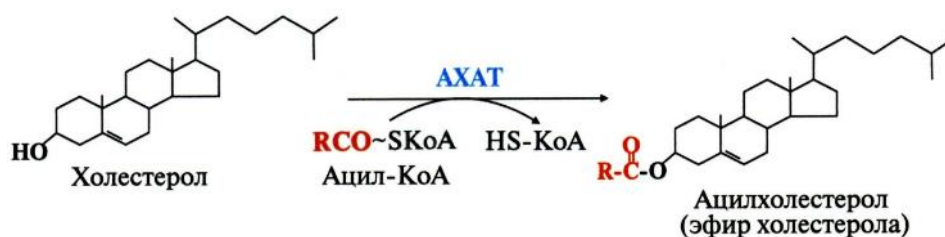


Рисунок 60 — Реакция внутриклеточной этерификации (образования эфиров) холестерина, катализируемая АХАТ (ацил-КоА-холестерол-ацилтрансфераза)

ЛПОНП, ЛПНП — атерогенные ЛП; ЛПВП — антиатерогенные ЛП. Общая схема строения липопротеина представлена на рисунке 61.

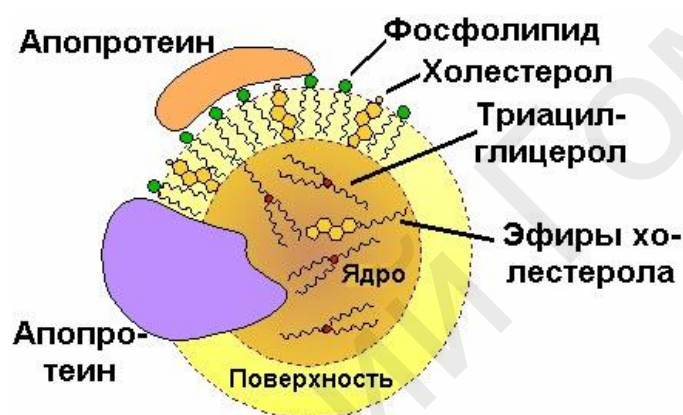


Рисунок 61 — Общая схема строения липопротеина

Рецептор ЛПНП — сложный белок, состоящий из 5 доменов и содержащий углеводную часть. Рецептор ЛПНП имеет лиганды к белкам апо В-100 и апо Е, хорошо связывает ЛПНП, хуже ЛППП, ЛПОНП, остаточные ХМ, содержащие эти апобелки.

ЛПНП-рецептор синтезируется практически во всех ядерных клетках организма. Активация или ингибирование транскрипции белка регулируется уровнем холестерина в клетке. При недостатке холестерина клетка инициирует синтез ЛПНП-рецептора, а при избытке — наоборот, блокирует его.

Коэффициент атерогенности — для оценки риска развития у пациента гиперлипидемии и атеросклероза и выбора лечения врачу необходимо знать не только уровень общего ХС в крови, но и его содержание в составе антиатерогенных ЛПВП:

$$K = (\text{ХС}_{\text{общ}} - \text{ХС}_{\text{ЛПВП}}) / \text{ХС}_{\text{ЛПВП}}.$$

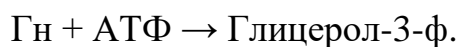
Для здорового человека коэффициент атерогенности — 3-3,5.

Синтез триглицеридов и фосфолипидов

ТАГ синтезируются во многих органах и тканях, но наиболее важную роль играют: печень, стенка кишечника, жировая ткань, лактирующая мо-

лочная железа. Для синтеза ТАГ (рисунок 62) необходимы активированные формы ЖК – ацил-КоА, глицерола — глицерол-3-ф и АТФ.

Активация глицерола происходит при участии глицеролкиназы:



Активная глицеролкиназа обнаружена в печени, почках, кишечнике и отсутствует в жировой ткани. В жировой ткани, а также в мышцах и печени Глицерол-3-ф образуется из интермедиата гликолиза – ДАФ.

Активация ЖК происходит под влиянием фермента ацил-КоА-тиокиназы (синтетазы):

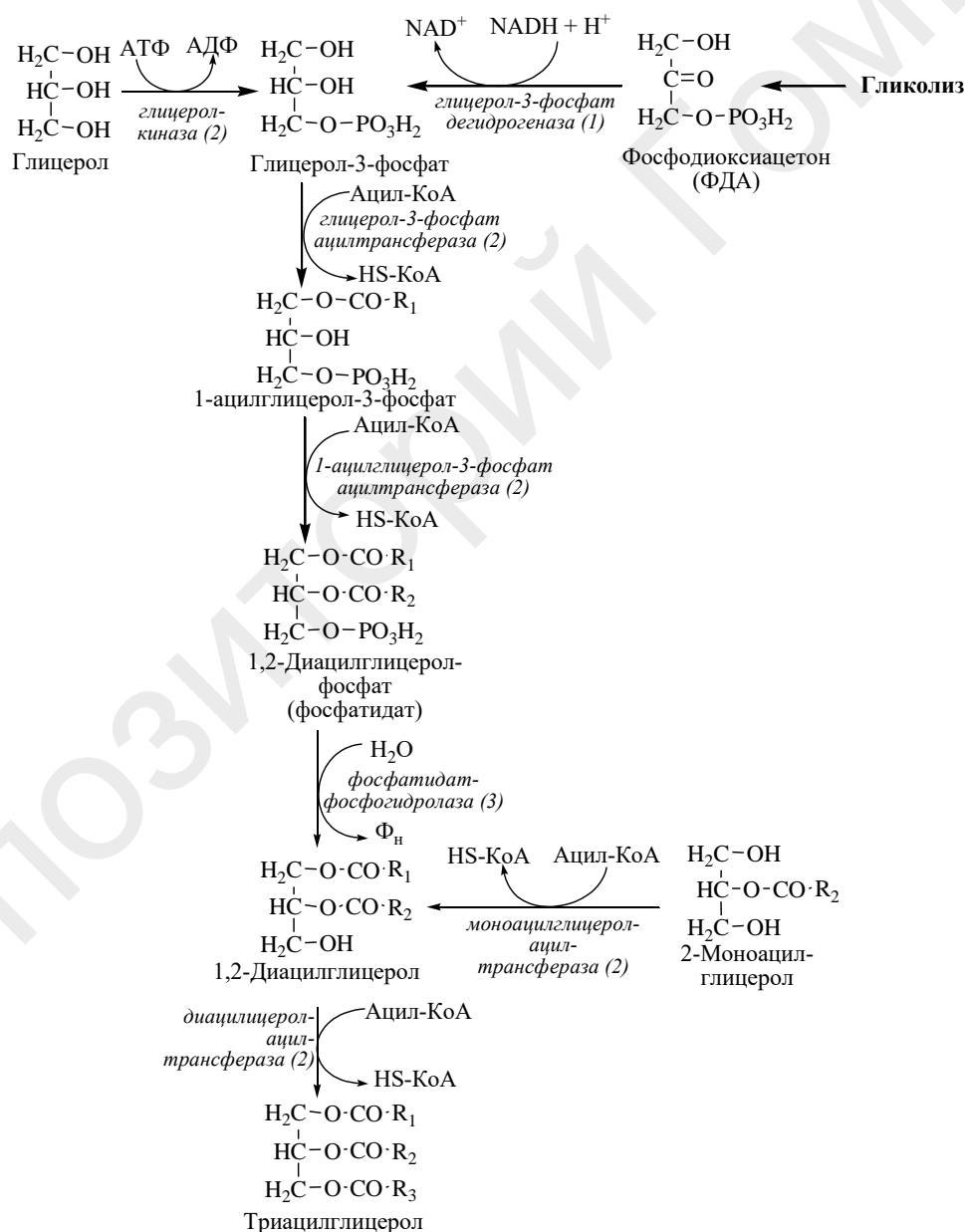
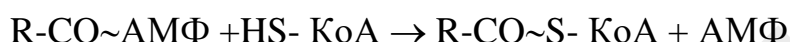
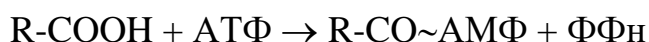


Рисунок 62 — Последовательность реакций синтеза ТАГ

Последовательность реакций синтеза фосфолипидов представлена на рисунке 63, 64.

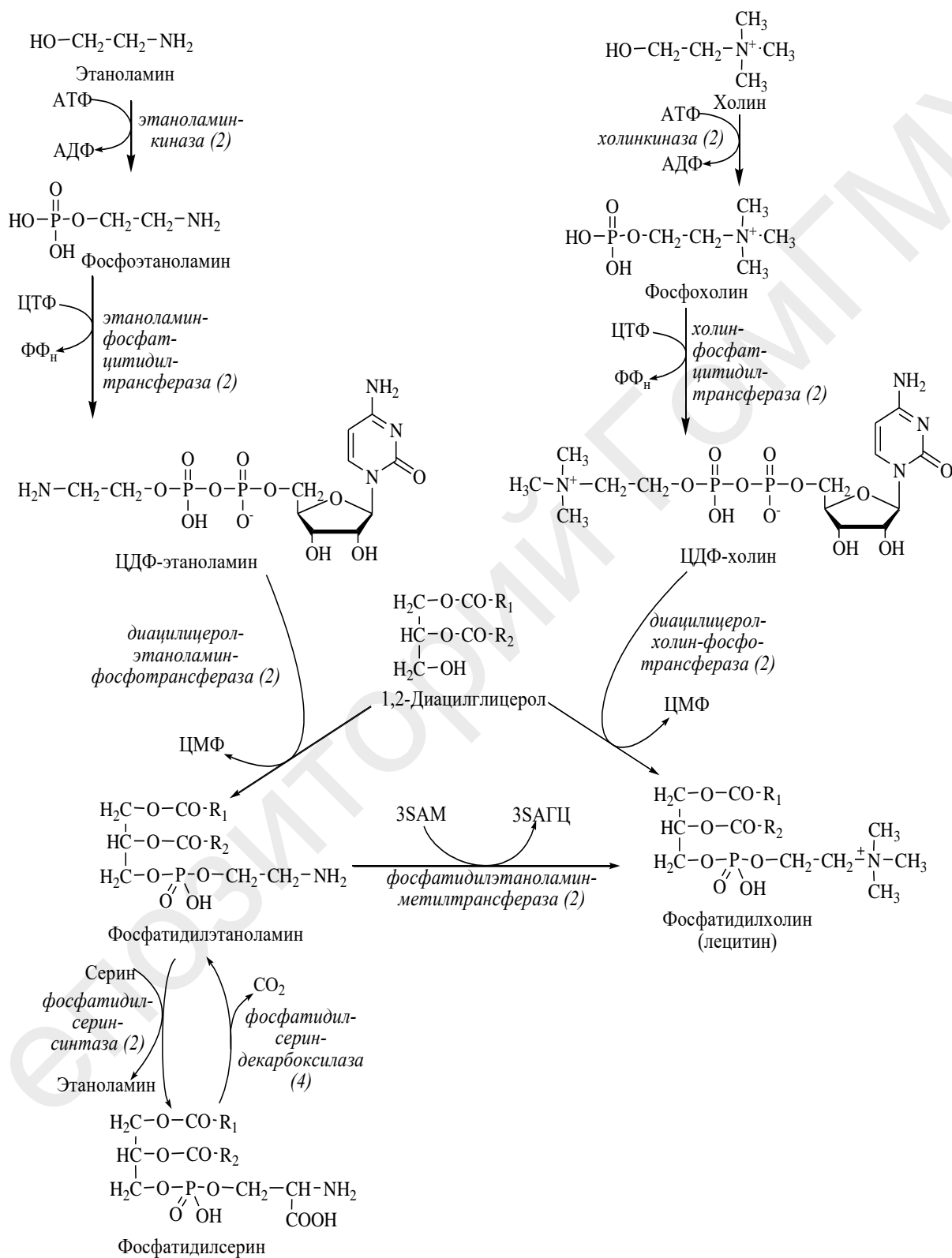


Рисунок 63 — Синтез фосфатидилсерина и фосфатидилхолина

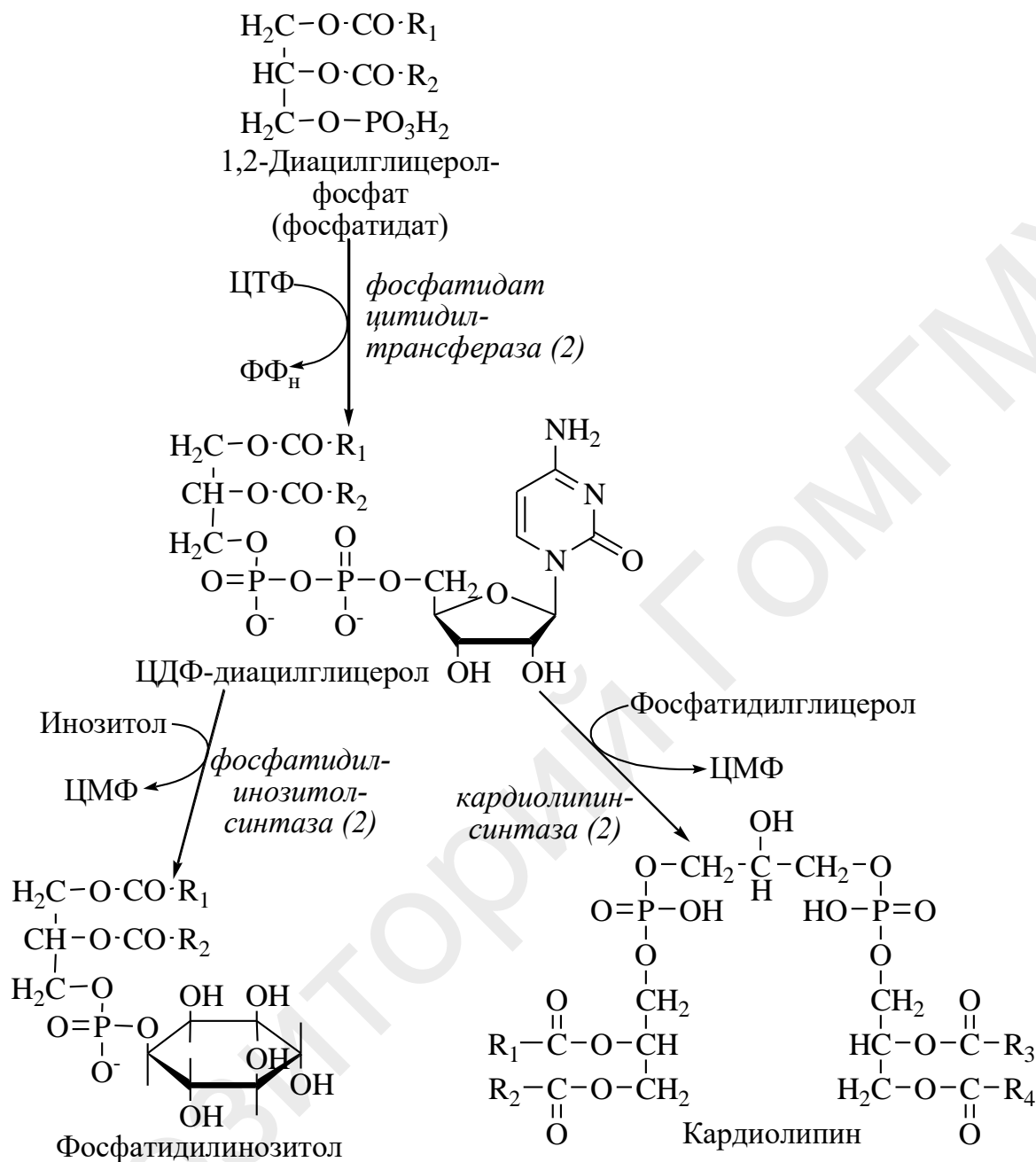


Рисунок 64 — Синтез фосфатидинозитола и кардиолипина

Синтез эйкозаноидов

Эйкозаноиды — производные арахидоновой (эйкозатетраеновой) кислоты ($\text{C}_{20:4}$) синтезируются во многих видах клеток, выполняют функцию местных гормонов, действуя по аутокринному или паракринному механизму. В эндотелий синтезируется простагландины (**PG**), в тромбоцитах — тромбоксаны (**TXA**), в лейкоцитах и макрофагах — лейкотриены (**LT**). Некоторые гормоны (глюкокортикоиды) и лекарственные препараты (аспирин) направлено действуют на ключевые ферменты синтеза эйкозаноидов — циклооксигеназу и липооксигеназу (рисунок 65).

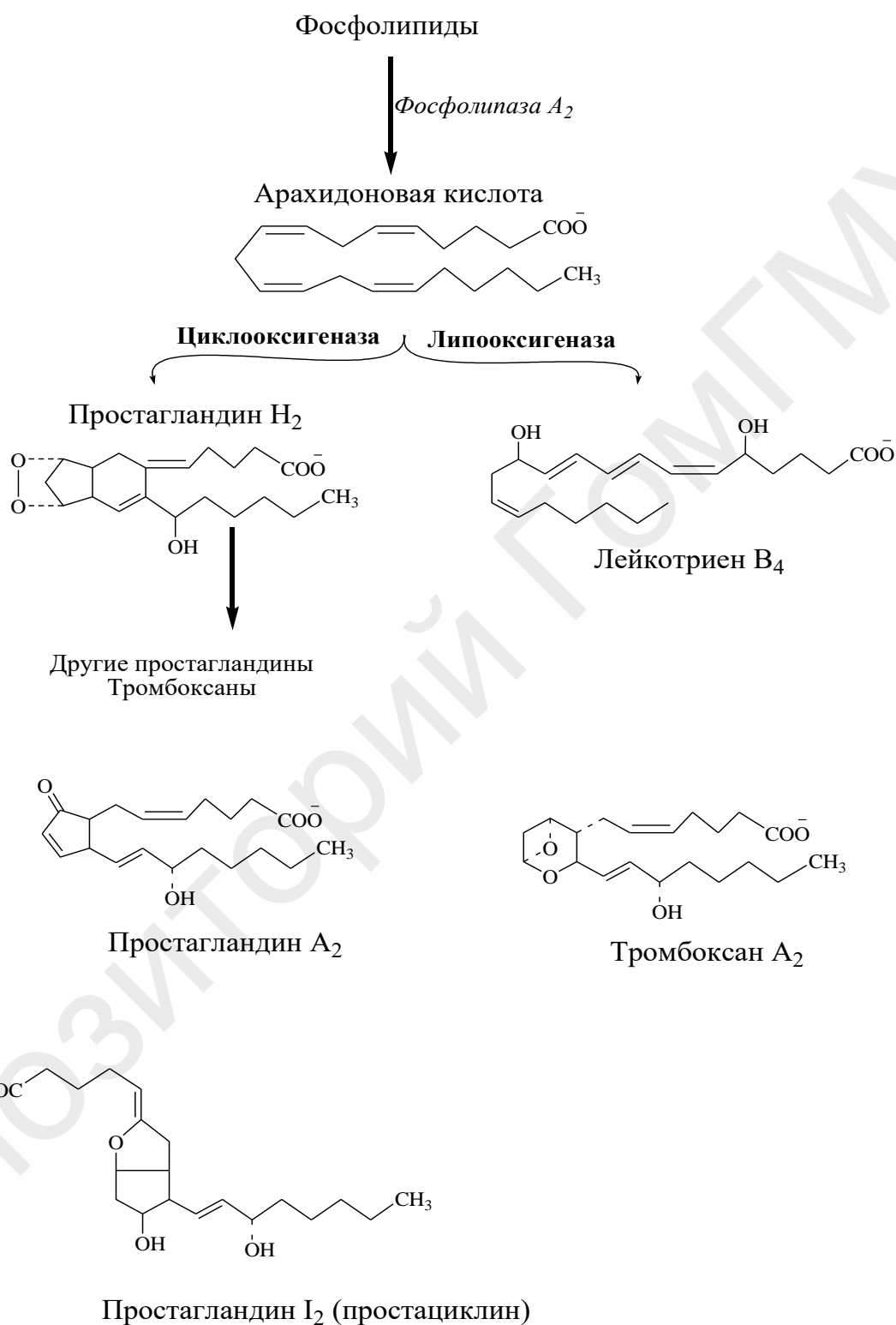


Рисунок 65 — Синтез эйкозаноидов на основе арахидоновой кислоты

Циклооксигеназа ингибируется аспирином, ибупрофеном и др. нестероидными противовоспалительными препаратами (рисунок 66).

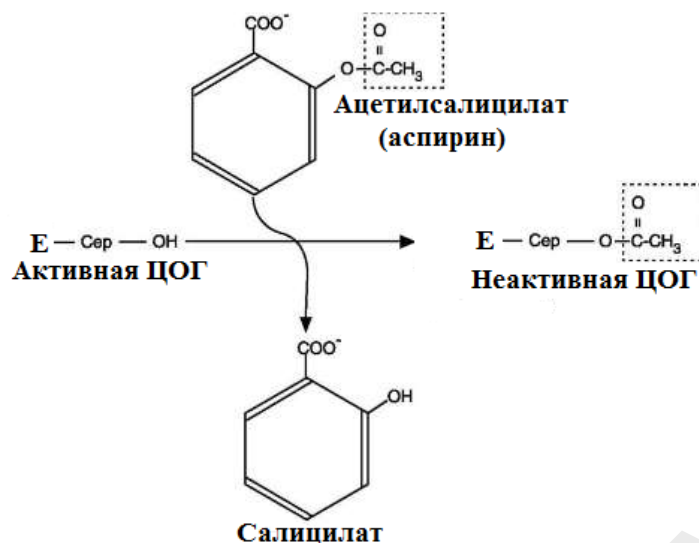


Рисунок 66 — Механизм инактивации циклооксигеназы аспирином. Ацетильный остаток переносится с молекулы аспирина на ОН-группу фермента и необратимо ингибирует его

Однако эффект действия аспирина непродолжителен, так как экспрессия гена этого фермента не нарушается и продуцируются новые молекулы фермента. Другие нестероидные противовоспалительные препараты (например, ибупрофен) действуют по конкурентному механизму, связываясь в АЦ фермента и так же снижают синтез простагландинов. Механизм действия стероидных противовоспалительных препаратов заключается в индукции синтеза белков, ингибирующих активность фосфолипазы A_2 и уменьшающих синтез всех типов эйкозаноидов.

Биологическая роль:

1. Короткоживущие местные гормоны.
2. Образуются всеми клетками.
3. Иницируют реакции ткани на повреждение, воспаление и др. (боль, отек, покраснение и др.).
4. Регулируют тонус гладкой мускулатуры (артерий, бронхов, миометрий и др.).
5. Регулируют клеточную пролиферацию.

**ЛИПИДЫ-2. ТКАНЕВОЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ.
КАТАБОЛИЗМ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ.
МЕТАБОЛИЗМ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ**

Ацетил-КоА является центральным интермедиатом метаболизма. Он образуется при окислении белков (аминокислоты), углеводов и липидов. Из ацетил-КоА в митохондриях синтезируются ХС и кетоновые тела. В цитоплазме клеток синтезируются ЖК (рисунок 67)

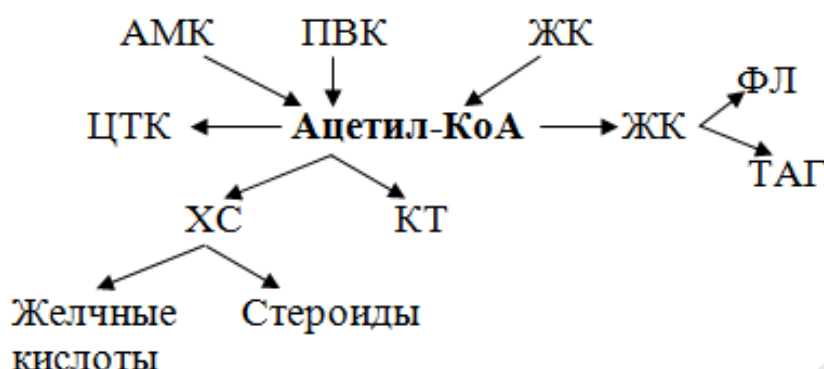


Рисунок 67 — Схема метаболизма ацетил-КоА

Триглицериды (как и гликоген) являются эндогенным клеточным запасом. Сигналом к липолизу служит действие адреналина или глюкагона (рисунки 68, 69).

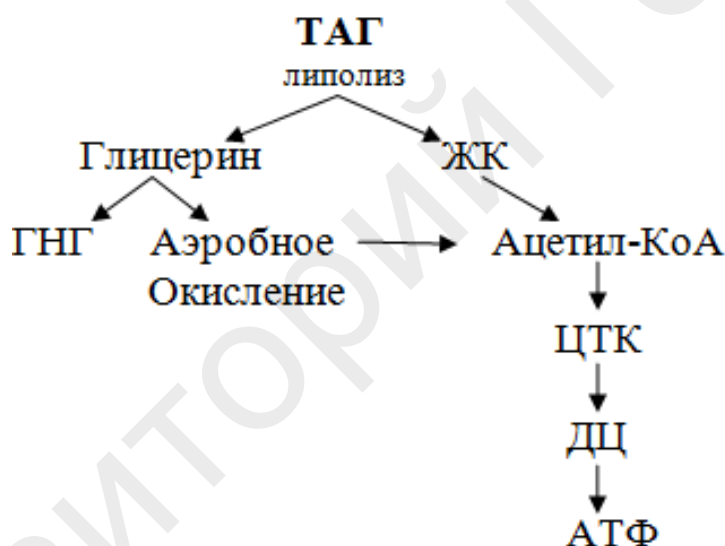


Рисунок 68 — Схема использования продуктов липолиза триглицеридов

Этапы окисления ТАГ в тканях:

1. Гидролиз молекулы ТГ с образованием глицерина и 3-х молекул ЖК.
2. Окисление Гн по аэробному пути с образованием 22 АТФ.
3. Каждая молекула ЖК проходит свой путь β -окисления.

Нейтральные жиры (ТАГ), содержащиеся в адипоцитах, являются источником энергии и расходуются при голодании, физической нагрузке и изменении гормонального фона. Полный гидролиз ТАГ происходит в три этапа с участием специфической гормончувствительной ТАГ-липазы адипоцитов, активируется адреналином и(или) глюкагоном через аденилатциклазный (ц-АМФ) механизм (рисунок 69). Инсулин *инактивирует* ТАГ-липазу непрямым путем через активацию фосфодиэстеразы ц-АМФ.

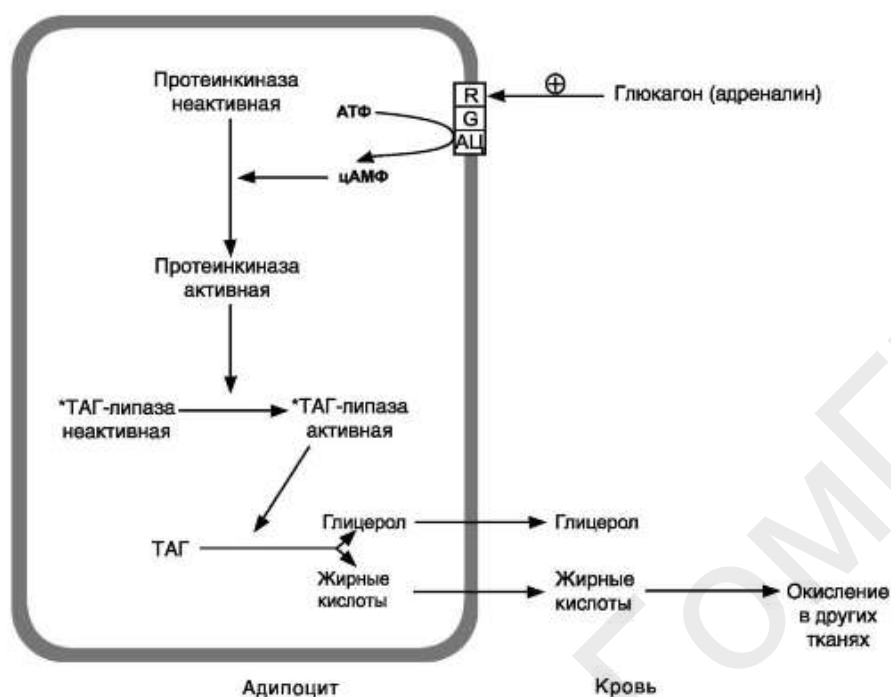


Рисунок 69 — Активация гормончувствительной ТАГ-липазы

Схема катаболизма ТАГ, включая окисление глицерина (рисунок 70) и трех остатков ЖК (C_{16}) (рисунок 71) — это общий энергетический эффект (рисунок 68).

β -окисление жирных кислот

Окисление ЖК обеспечивает клетки самым большим количеством энергии. Наибольший эффект дает β -окисление (протекает также α - и ω -окисление). β -окисление ЖК протекает в митохондриях многих органах и клетках, кроме эритроцитов (где нет митохондрий) и нервной системы (ЖК не проникают через гематоэнцефалический барьер). Транспорт ЖК в митохондрии происходит с участием ферментов карнитинтрансфераз I и II, при этом длинноцепочечные ЖК укорачиваются в пероксисомах до C_8 . Полное аэробное окисление ЖК включает процесс β -окисления и общий путь катаболизма (ЦТК, ЭТЦ Мх).

Процесс β -окисления состоит из трех этапов (рисунок 71):

1. Активация ЖК (ацил-КоА-синтетаза) в цитоплазме.
2. Транспорт ЖК в матрикс митохондрий (карнитин-ацилтрансферазы I и II).
3. Последовательное циклическое отщепление C_2 — фрагментов в матриксе митохондрий, в виде ацетил-КоА. Далее фрагменты ацетил-КоА вливаются в общий путь катаболизма (ЦТК, ЭТЦ Мх).

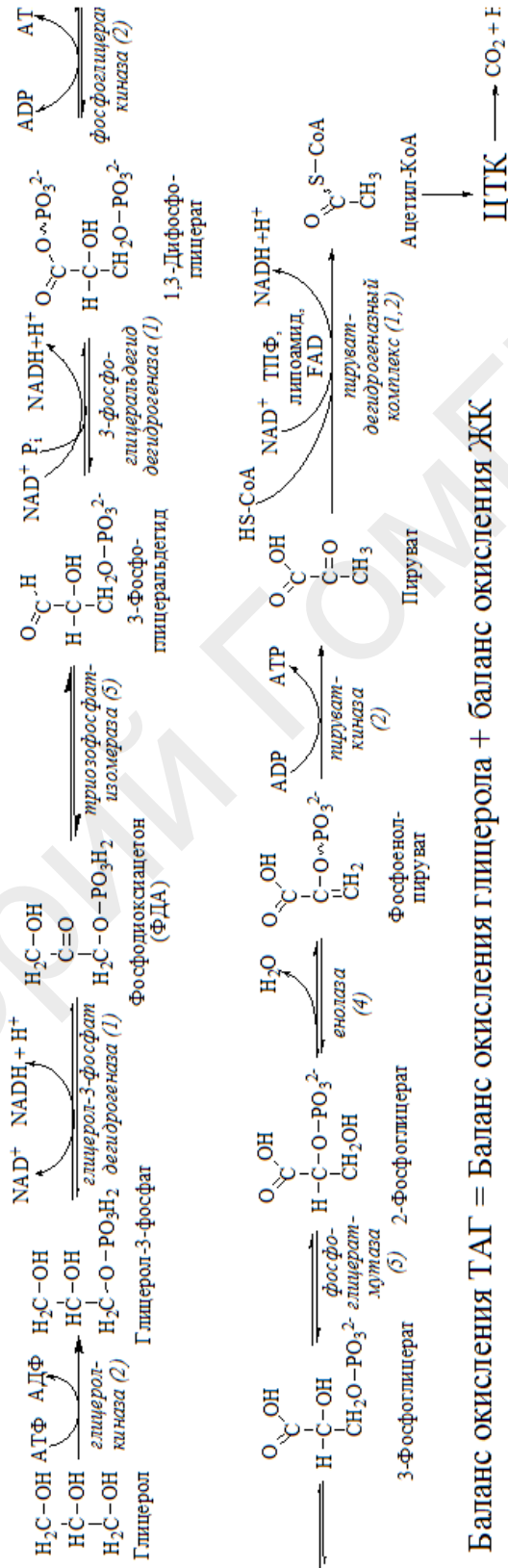
Ключевой аллостерический фермент β -окисления — карнитин-ацилтрансфераза I наружной мембраны митохондрий.

Биологическая роль: энергетическая.

Катаболизм триацилглицеролов



Окисление глицерола (по аэробному гликолизу)



Баланс окисления ТАГ = Баланс окисления глицерола + баланс окисления ЖК
 Глицерол: $-1+3+3+1+1+3+12=22$ АТФ
 Если все 3 ЖК=C₁₆, то прибавляем $3 \times 130=390$. Общий баланс: $22+390=412$ АТФ

Рисунок 70 — Окисление триацилглицерола

Пример расчета энергетического выхода (количества АТФ) при полном окислении ЖК:

$$\text{АТФ} = [(n/2 - 1) \times 5 + N/2 \times 12] - 1\text{АТФ},$$

где n — число атомов углерода в ЖК; $(n/2 - 1)$ — число циклов β -окисления, каждый из которых обеспечивает синтез 5 молекул АТФ ($\text{FADH}_2 - 2 \text{АТФ}$; $\text{NADH} + \text{H}^+ - 3 \text{АТФ}$); $n/2$ — число образовавшихся молекул ацетил-КоА, утилизируемых в ЦТК, обеспечивающего синтез 12 молекул АТФ; 1АТФ — затрачивается на этапе активации ЖК.

Например, при окислении пальмитиновой (C_{16}) образуется 130 молекул АТФ.

Глюкозо-жирнокислотный цикл

Окисление основных видов топлива в организме осуществляется в рамках цикла «глюкоза — ЖК», который предполагает реципрокное (взаимоисключающее) их отношение (рисунок 72).

После приема пищи возрастающий уровень глюкозы и инсулина в крови ингибирует β -окисления ЖК в тканях, но активирует в них транспорт и метаболизм глюкозы, включая липогенез (синтез ЖК и ТАГ) и аэробный гликолиз. Интенсивное образование ацетил-КоА в аэробном гликолизе, стимулирует синтез малонил-КоА, который, как начальный субстрат синтеза ЖК, аллостерически ингибирует ключевой фермент β -окисления ЖК — карнитин-ацилтрансферазу I. Кроме того, глюкоза и инсулин, путем торможения липолиза и β -окисления ЖК, снимают ингибирование ключевого фермента аэробного гликолиза — пируватДГ комплекса ацетил КоА, образованным из ЖК.

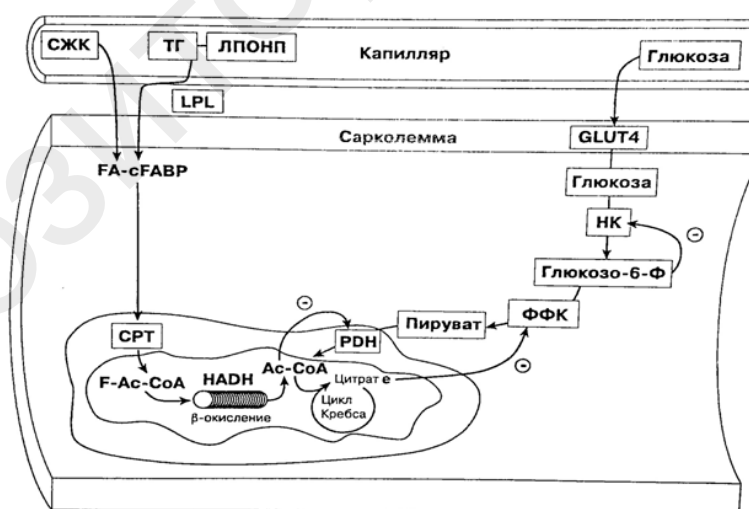


Рисунок 72 — Формирование элементов цикла Рендала *in vivo* путем изменения концентрации субстратов (ГЛЮ и НЭЖК) в межклеточной среде и формирования в клетках двух пулов ацетил-КоА из ГЛЮ (перенос ГЛЮТ 4) и из НЭЖК (пассивная диффузия):

СЖК — свободные жирные кислоты; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; FA-cFABP — переносчики СЖК; СРТ — карнитин-ацилтрансфераза; PDH — пируватДГ; ФФК — фосфофруктокиназа; НК — гексокиназа; LPL — липопротеинлипаза

При голодании содержание глюкозы и инсулина в крови снижается, что уменьшает поток глюкозы в инсулинзависимые ткани (мышечная и жировая), но создает угрозу для функции мозга и эритроцитов — тканей абсолютно зависимых от поставок глюкозы. В этой ситуации возрастает утилизация альтернативного и более эффективного субстрата — ЖК, чему способствует снижение уровня инсулина и глюкозы, ингибирующих липолиз, а также увеличение секреции контринсулярных гормонов (глюкагон, соматотропин, адреналин и др.), стимулирующих его. В результате возрастает содержание в крови ЖК, активирующих ГНГ и ограничивающих потребление глюкозы инсулиннезависимыми тканями. При этом в печени резко активируется биосинтез кетоновых тел, за счет активного β -окисления ЖК, поступающих из жировых депо. В крови наблюдается умеренная гипогликемия, незначительный рост уровня ЖК и резкое увеличение содержания кетоновых тел (рисунок 73).

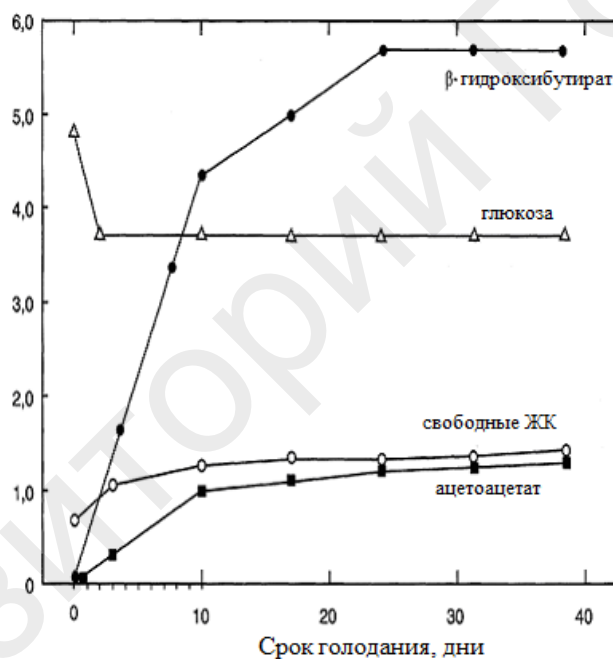


Рисунок 73 — Изменение содержания кетоновых тел, свободных жирных кислот и глюкозы в крови при голодании

Метаболизм кетоновых тел:

Кетоновые тела: ацетоацетат, β -гидроксibuтират и ацетон. Последовательность реакций синтеза и катаболизма кетоновых тел представлена на рисунке 74.

Локализация: синтез протекает только в митохондриях печени. Кетоновые тела используются как источник энергии всеми тканями, за исключением эритроцитов из-за отсутствия митохондрий и гепатоцитов, не имеющих активного фермента сукцинил-КоА-трансферазы.

Биологическая роль: являются эффективным источником энергии при экстремальных или патологических ситуациях. При катаболизме β -гидроксibuтирата образуется 26 АТФ.

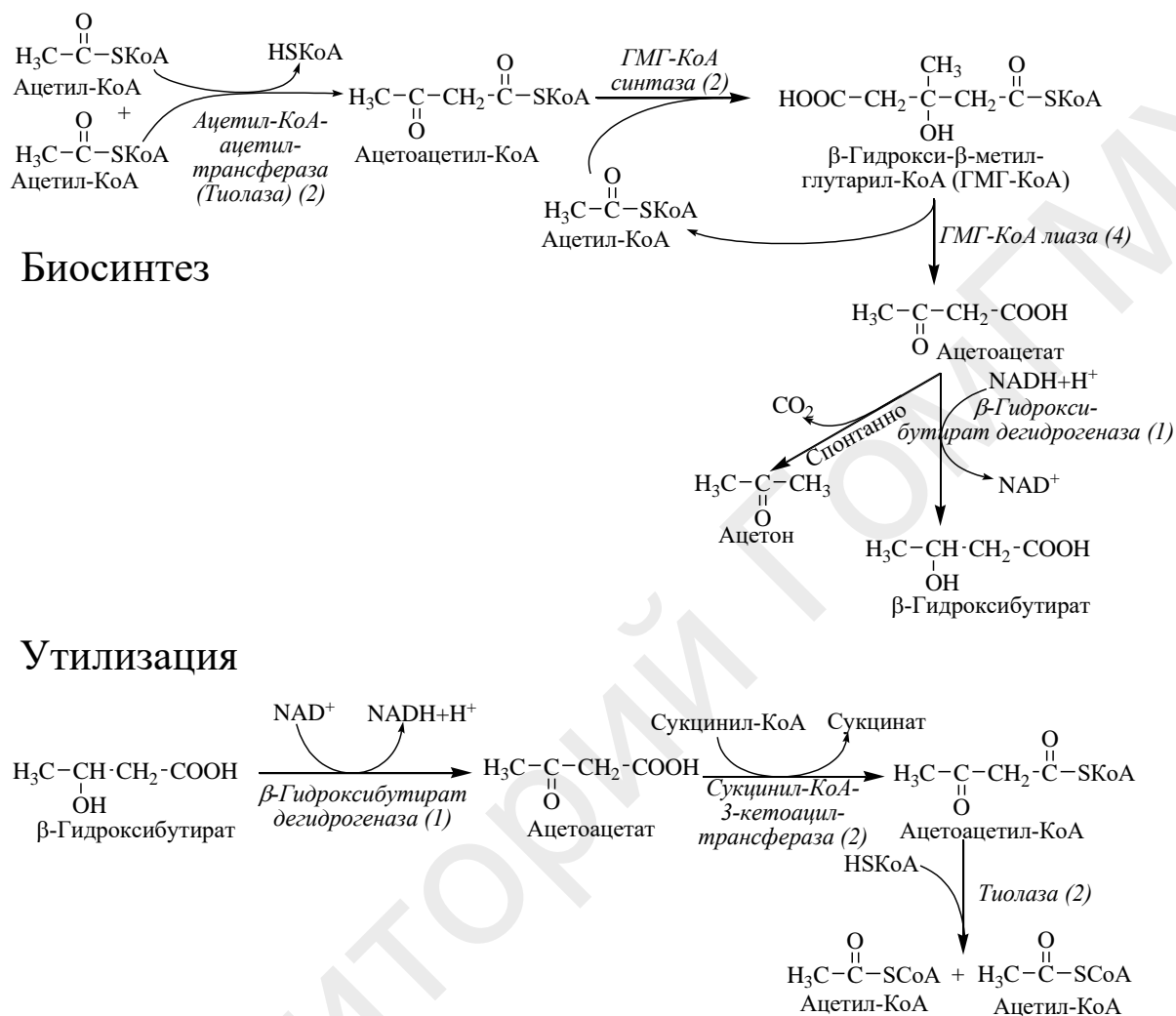


Рисунок 74 — Метаболизм кетонных тел

ЛИПИДЫ-3. БИОСИНТЕЗ ЛИПИДОВ.

РЕГУЛЯЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Внутриклеточная локализация: цитозоль, где много малонил-КоА, NADPH_2 и достаточное количество АПБ. Ключевую роль играет пальмитоил-синтазная система, содержащая 2 субъединицы. В биосинтезе насыщенных ЖК АПБ выполняет роль «руки», переносящей растущие углеводные $\text{CH}_3\text{-CO-SKoA}$ цепочки от одного фермента к другому.

Этапы: 1. Транспорт ацетил-КоА из матрикса митохондрий в цитозоль.

1. Непосредственно реакции синтеза ЖК, с помощью АПБ (рисунок 75).

Ключевые ферменты: ацетил-КоА-карбоксилаза, синтаза ЖК.

Суммарное уравнение образования пальмитиновой кислоты:

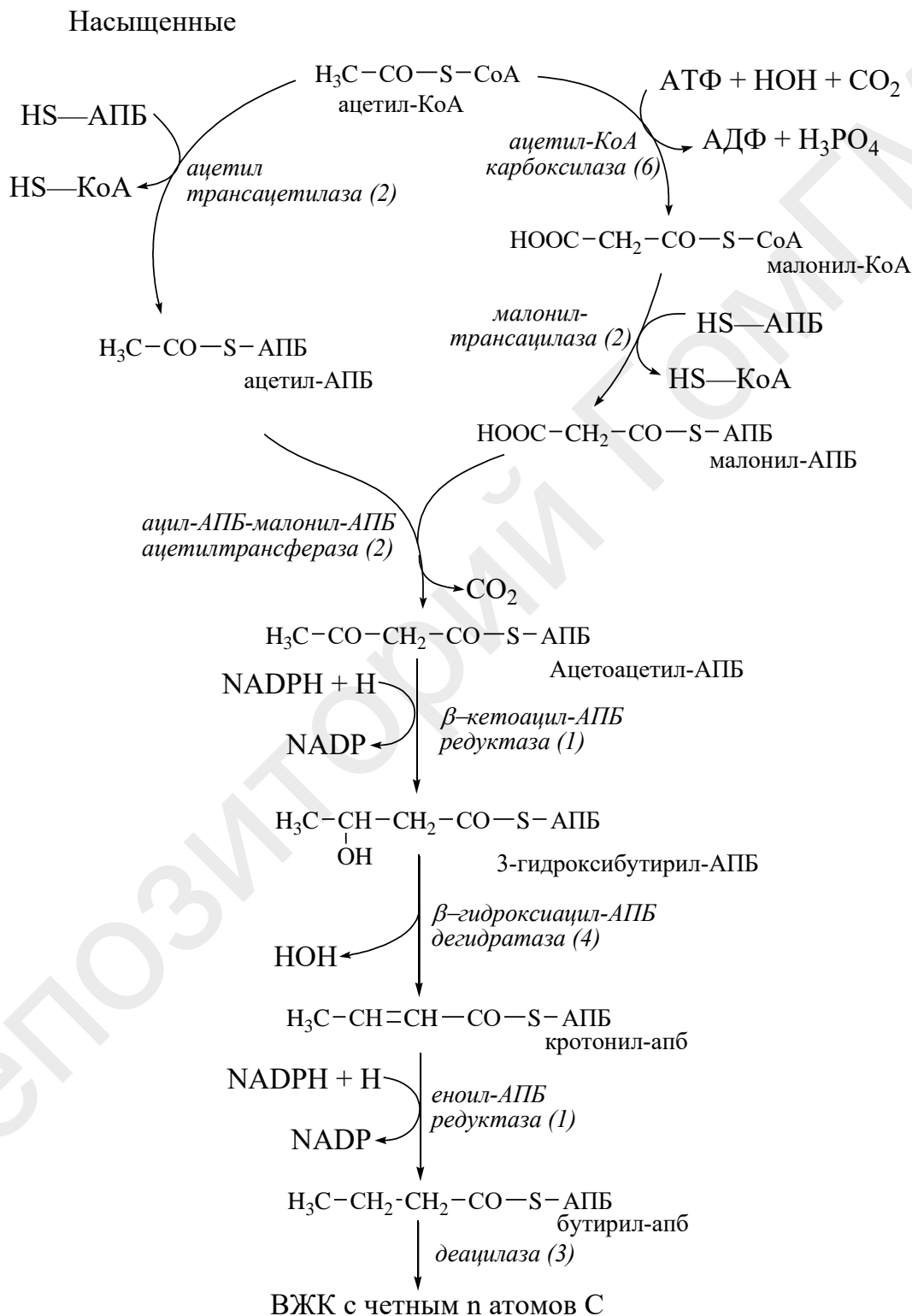
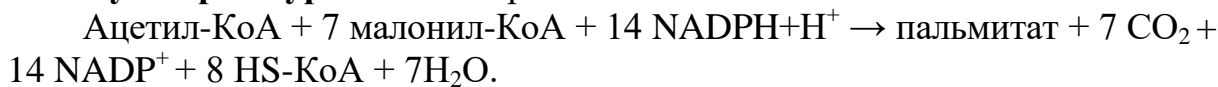


Рисунок 75 — Биосинтез насыщенных жирных кислот

Пальмитат является основой для синтеза более длинных ЖК и ненасыщенных ЖК (рисунок 76) в эндоплазматическом ретикулуме с участием других ферментов (элонгазы, десатуазы). Введение двойной связи происходит под действием микросомального комплекса ферментов, состоящих из цитохрома b₅, b₅-редуктазы и десатуразы. в качестве субстрата используются NADPH+H⁺ и молекулярный кислород.

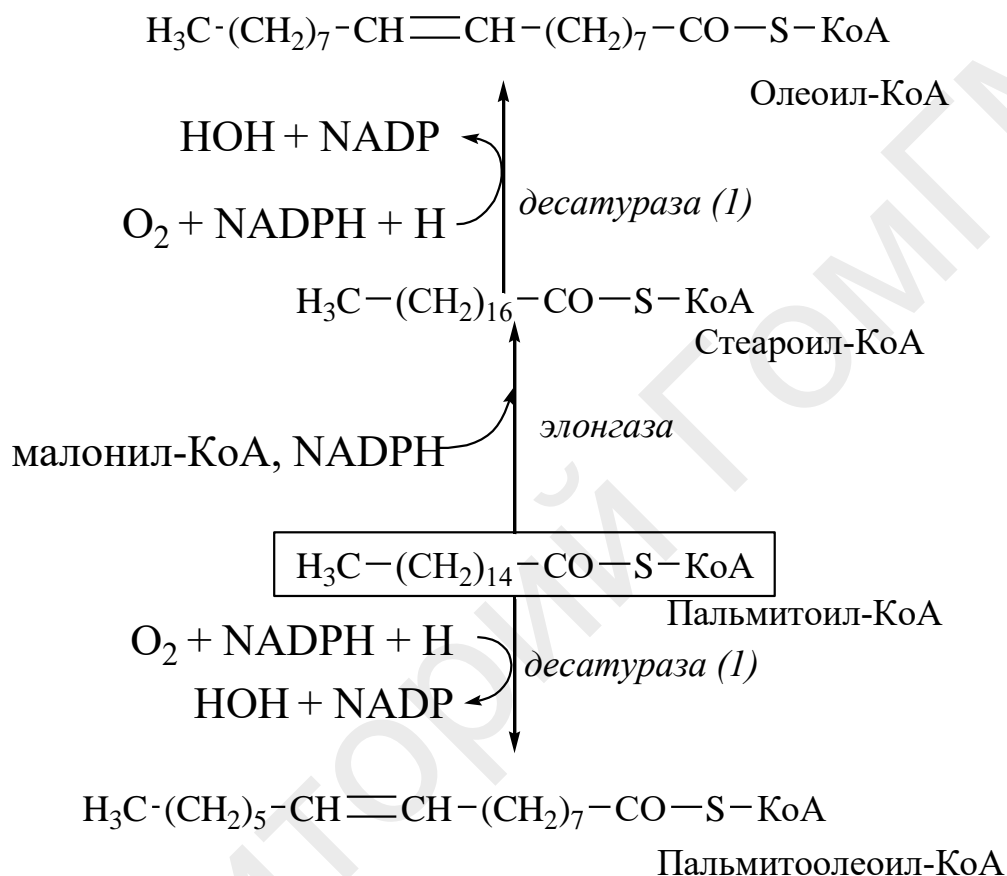


Рисунок 76 — Последовательность реакций биосинтеза ненасыщенных жирных кислот

Биологическая роль ННЖК:

- Обязательные компоненты ФЛ мембран, ТАГ.
- Обязательные компоненты ЭХС (метаболически менее активный ХС).
- БАВ — эйкозаноиды — производные C_{20:4} (PG, LT, TXA).
- АО — ловушки АФК.

Биосинтез холестерина

Биосинтез ХС протекает интенсивно во многих органах и тканях, довольно медленно в соединительной ткани и в нервной системе взрослых (рисунок 77). Источником для синтеза ХС является глюкоза.

Внутриклеточная локализация: митохондрия, цитозоль, эндоплазматический ретикулум.

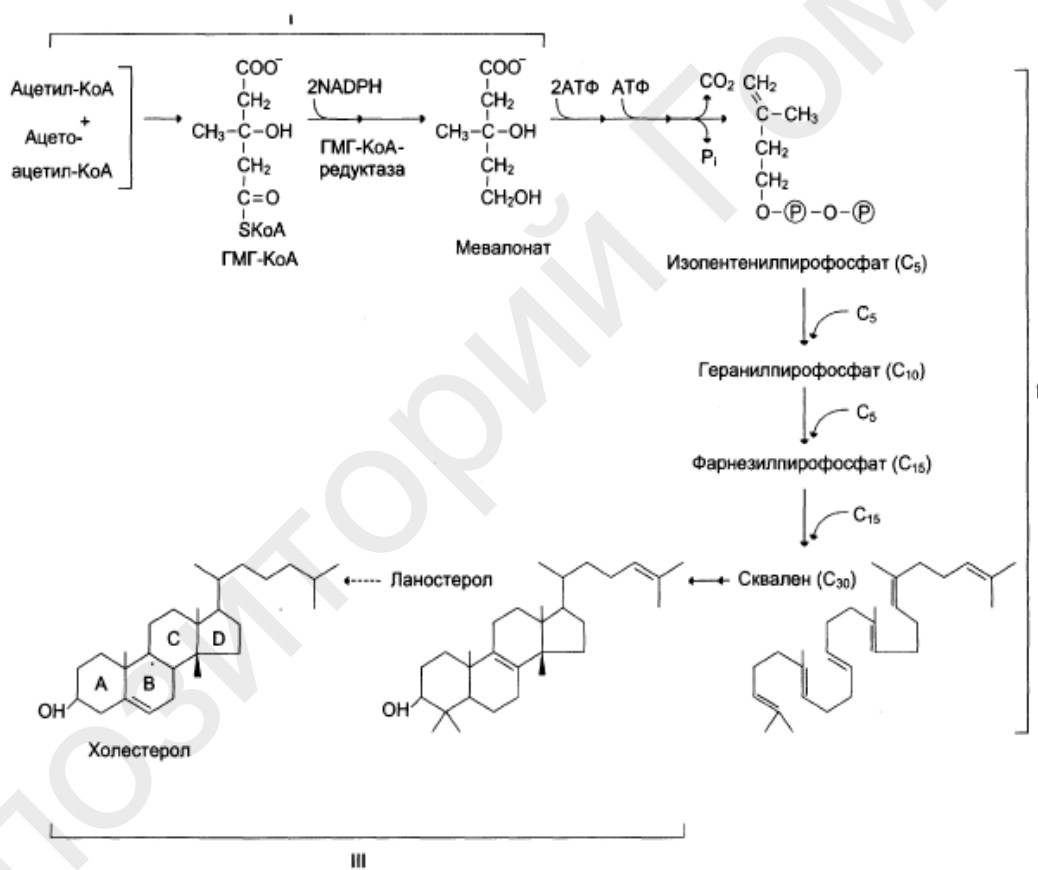
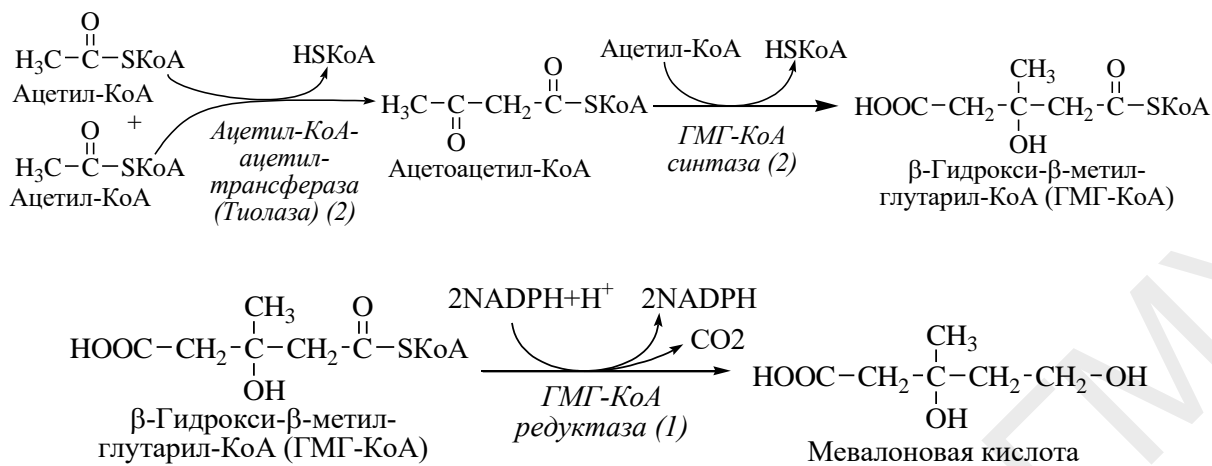


Рисунок 77 — Схема синтеза холестерина: I, II, III — стадии образования мевалоновой кислоты, сквалена и холестерина, соответственно

Стадии синтеза ХС:

1. Превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту.
2. Образование сквалена из мевалоновой кислоты.
3. Циклизация сквалена в ХС (рисунок 77).

Для синтеза 1 молекулы ХС необходимо 18 молекул ацетил-КоА, 18 АТФ, 18 NADPH.

Ключевой фермент: β -ГМГ-КоА-редуктаза.

Биологическая роль ХС:

- Компонент мембран (~50 % липидного состава).
- Предшественник БАВ (стероидные гормоны, витамин D, желчные кислоты).
- Структурный компонент липопротеидов.

Перекисное окисление липидов

Понятие ПОЛ объединяет все реакции неферментативного окисления полиненасыщенных ЖК, свободных или входящих в состав омыляемых липидов, протекающих по радикальному механизму (рисунок 78). Реакции ПОЛ инициируются активными формами кислорода.

В результате появления в гидрофобном слое мембран гидрофильных зон за счёт образования гидропероксидов ЖК в клетки могут проникать вода, ионы натрия, кальция, что приводит к набуханию клеток, органелл и их разрушению.

Процессы ПОЛ усиливаются при избытке катехоламинов (стресс), гипоксии, ишемии (при реоксигенации), повышенном содержании активных форм O_2 , снижении антиоксидантной защиты, повышенном содержании ненасыщенных жирных кислот.

Активация ПОЛ происходит при воспалении и характерна для многих заболеваний: дистрофии мышц (болезнь Дюшенна), болезни Паркинсона, атеросклерозе, развитии опухолей.

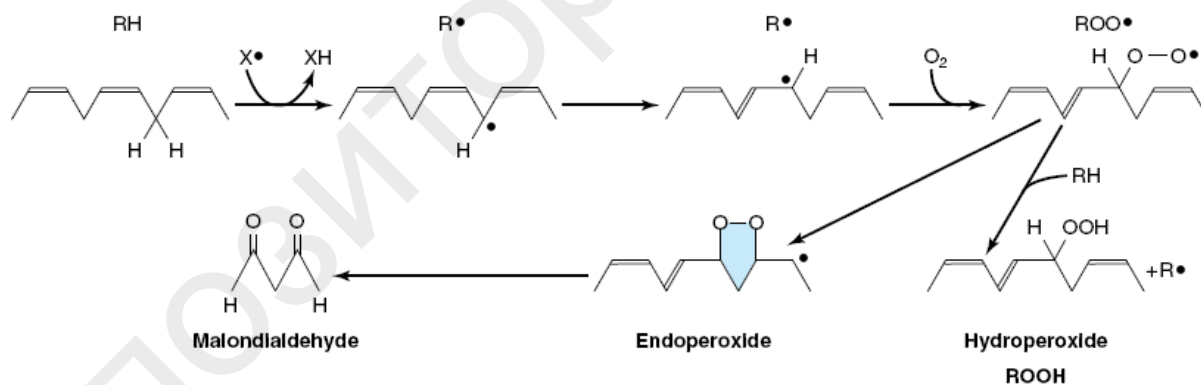


Рисунок 78 — Перекисное окисление липидов

ГЛАВА 6

БИОХИМИЯ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

БЕЛКИ-1. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ БЕЛКОВ

Белки в количественном соотношении образуют самую важную группу макромолекул. В организме человека массой примерно 70 кг содержится примерно 10 кг белка. Большая их часть находится в мышцах. Доля других азотсодержащих соединений по сравнению с белком незначительна. Источниками свободных АМК организма служат пищевые белки, белки собственных тканей, а также синтез аминокислот из углеводов (рисунок 79).

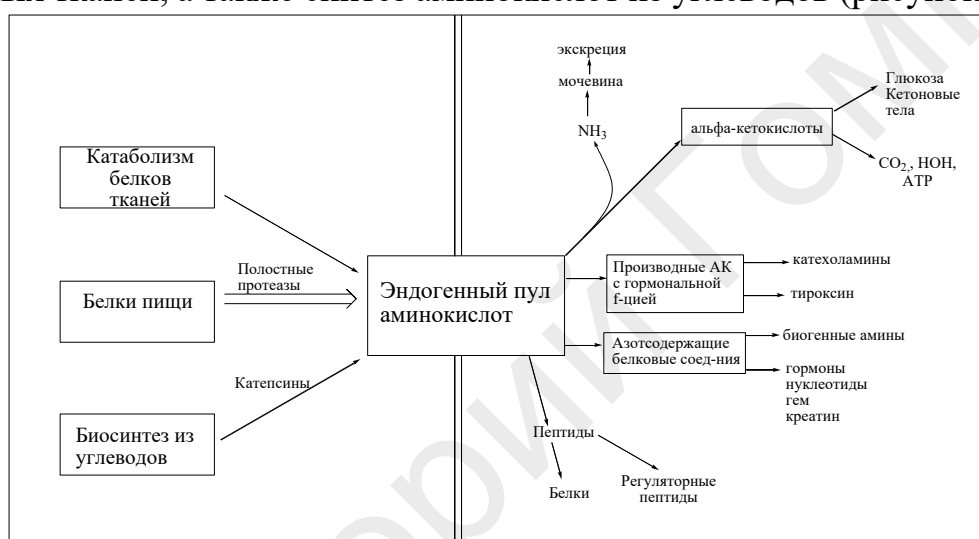


Рисунок 79— Эндогенный пул аминокислот, его образование и утилизация

Об общем состоянии аминокислотного и белкового обменов судят по азотистому балансу — разница между количеством поступивших азотсодержащих веществ (белков) и количеством выведенного азота (главным образом в виде мочевины).

Положительный азотистый баланс наблюдается при задержке азота в организме и активации анаболизма (рост, беременность, лактация, выздоровление после тяжелой болезни), а также при почечной недостаточности и уремии.

Отрицательный азотистый баланс наблюдается при преобладании катаболизма и отражает общую потерю белков (длительные тяжелые заболевания, продолжительное голодание, неполноценное питание).

Азотистое равновесие наблюдается у здорового взрослого человека, при котором потери азота компенсируются поступлением белков с пищей.

Биологическая ценность белка определяется количеством и соотношением незаменимых АМК.

Баланс азота в организме определяется метаболизмом белков, контролируемых несколькими гормонами, и прежде всего тироксином, кортизолом и тестостероном.

Секрет клеток слизистой желудка носит название «желудочный сок», главным компонентом которого является соляная кислота.

Роль соляной кислоты в переваривании белков:

- денатурация белков;
- активация пепсиногена — перевод его в пепсин;
- создание оптимальной среды для активности пепсина;
- бактерицидное, антимикробное действие HCl;
- регуляция моторно-секреторной деятельности всего комплекса секреторных органов.

Основные фракции кислот желудочного сока:

- общая кислотность желудочного сока — это сумма всех кислот желудочного содержимого (40–60 ммоль/л (новорожденные — 2,8 ммоль/л; дети до года — 4–20 ммоль/л);
- свободная соляная кислота — свободная минеральная HCl (20–40 ммоль/л (новорожденные — 0,5 ммоль/л);
- связанная соляная кислота — кислореагирующие соли (хлориды) белков и других слабых оснований (10–20 ммоль/л);
- общая соляная кислота — сумма свободной и связанной HCl (30–60 ммоль/л).

На рисунке 81 показано образование и первично активный транспорт протонов из стенки желудка в его полость при участии карбоангидразы, H^+/K^+ -АТФ-азы с расходом АТФ.

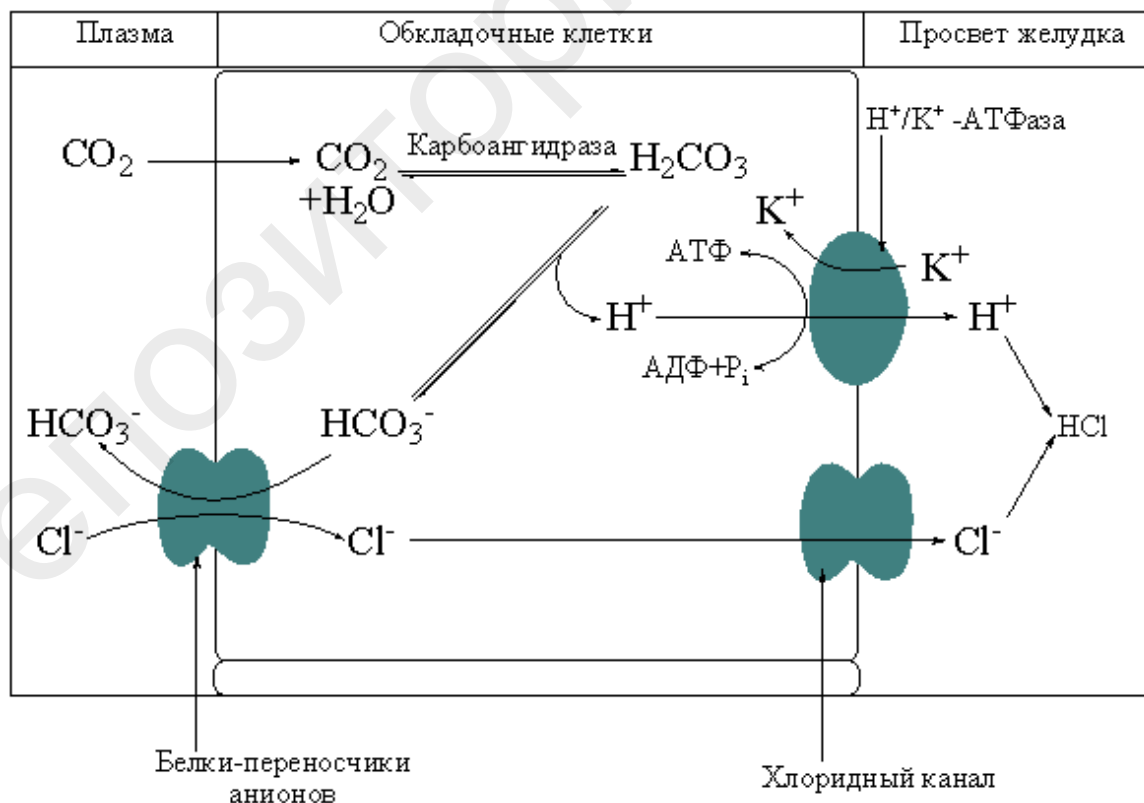


Рисунок 81 — Схема секреции соляной кислоты слизистой желудка

Транспорт анионов хлора из крови в клетки является вторично активным и осуществляемый по механизму антипорта с бикарбонатом. Для снижения кислотности желудочного сока при язве желудка и 12-перстной кишки назначают ингибиторы H^+/K^+ -АТФ-азы, например, омепразол (рисунок 82).

Продукция соляной кислоты париетальными или обкладочными клетками стенки желудка контролируется, главным образом, гистамином, а также гастрином и ацетилхолином.

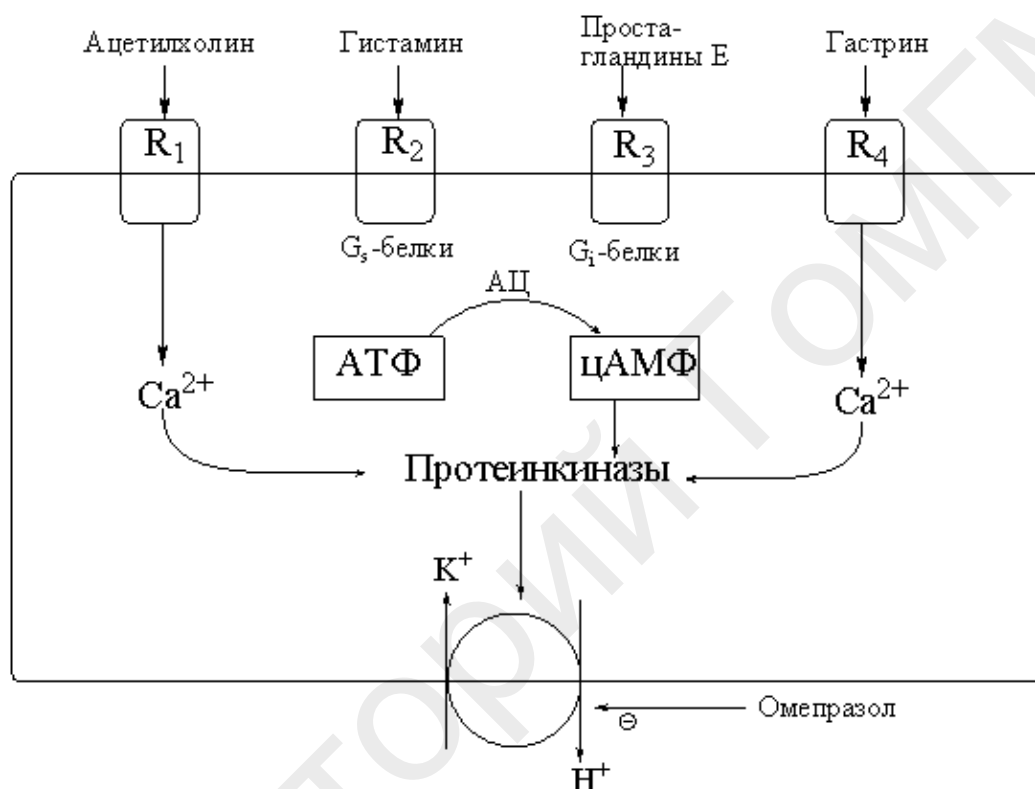


Рисунок 82 — Схема регуляции секреции соляной кислоты

Гистамин стимулирует секрецию соляной кислоты через H_2 -рецепторы, ацетилхолин — через M_3 -холинорецепторы, а гастрин — через специфические рецепторы. H_2 -рецепторы увеличивают внутриклеточный цАМФ при участии G_s белков, а мускариновые и гастриновые рецепторы проявляют свои эффекты, увеличивая концентрацию внутриклеточного свободного Ca^{2+} . Циклический АМФ и Ca^{2+} действуют соответственно через А- и С-протеинкиназы, повышая транспорт H^+ в полость желудка при участии H^+/K^+ -АТФ-азы.

Гниение белков, обезвреживание продуктов гниения

Распад АМК под влиянием микрофлоры кишечника называется гниением белков. Основные химические процессы, лежащие в основе гниения, связаны с реакциями декарбоксилирования, дезаминирования, десульфирования и удаления боковой части ароматических АМК.

При этом образуются биогенные амины, аммиак, сероводород, а также токсические продукты распада ароматических АМК — скатол, индол, крезол, фенол, бензол. После всасывания эти продукты обезвреживаются путем гидроксирования в реакциях микросомального окисления (с образованием АФК) и вступают в реакции конъюгации с активными формами серной (фермент — арилсульфотрансфераза) или глюкуроновой (фермент — УДФ-глюкуронилтрансфераза) кислот с образованием растворимых в воде соединений выделяемых с мочой (рисунок 83).

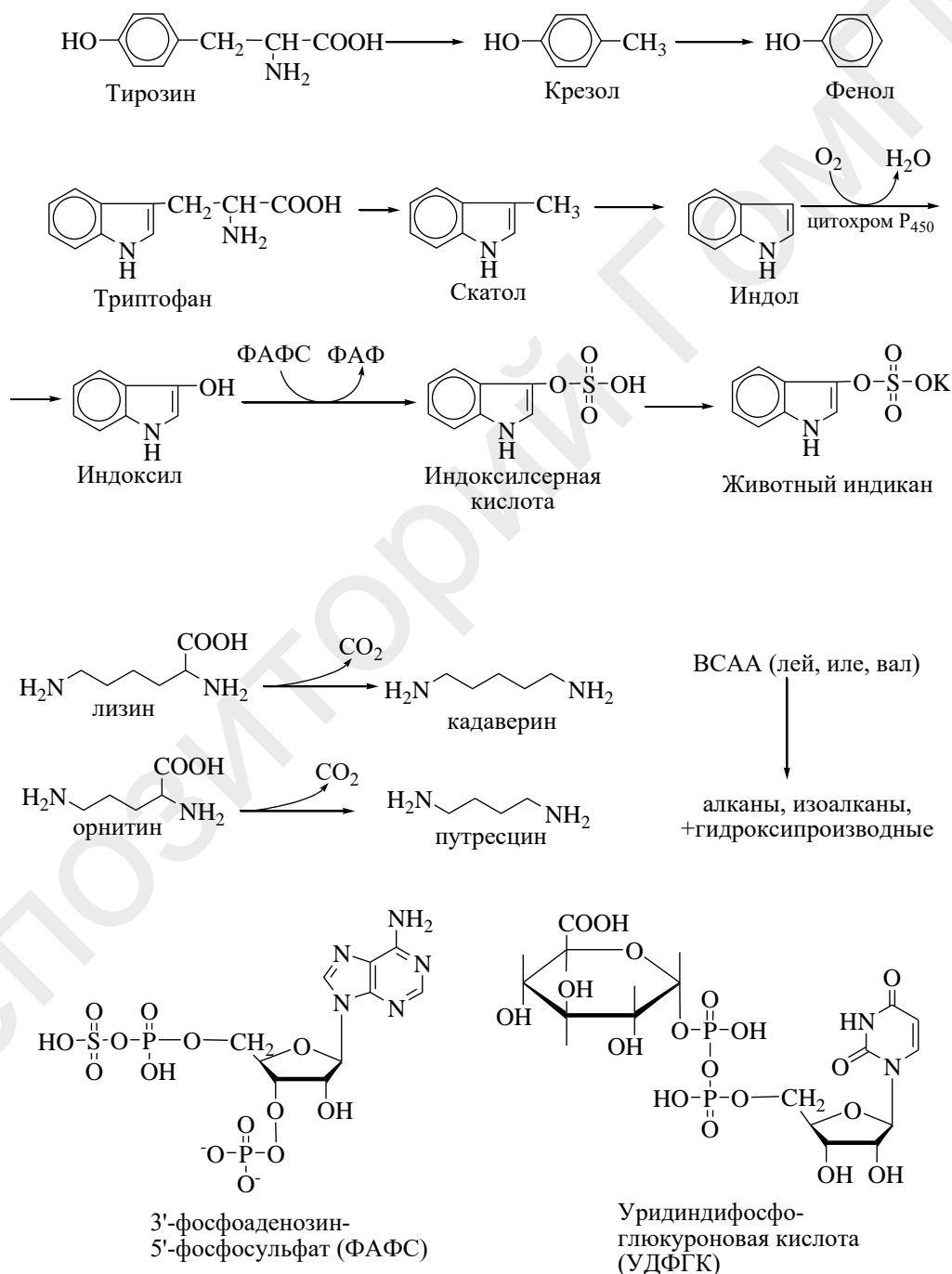


Рисунок 83 — Реакции детоксикации аминокислот

БЕЛКИ-2. ТКАНЕВЫЙ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ПРОДУКТОВ ОБМЕНА

ЦТК наполняется АМК через ацетил-КоА, ПВК, α -КГ, сукцинил-КоА, фумарат, ОА (рисунок 84). Стратегия катаболизма АМК направлена на превращение последних в основные промежуточные продукты, которые могут быть использованы как топливо или для синтеза глюкозы и кетонных тел.

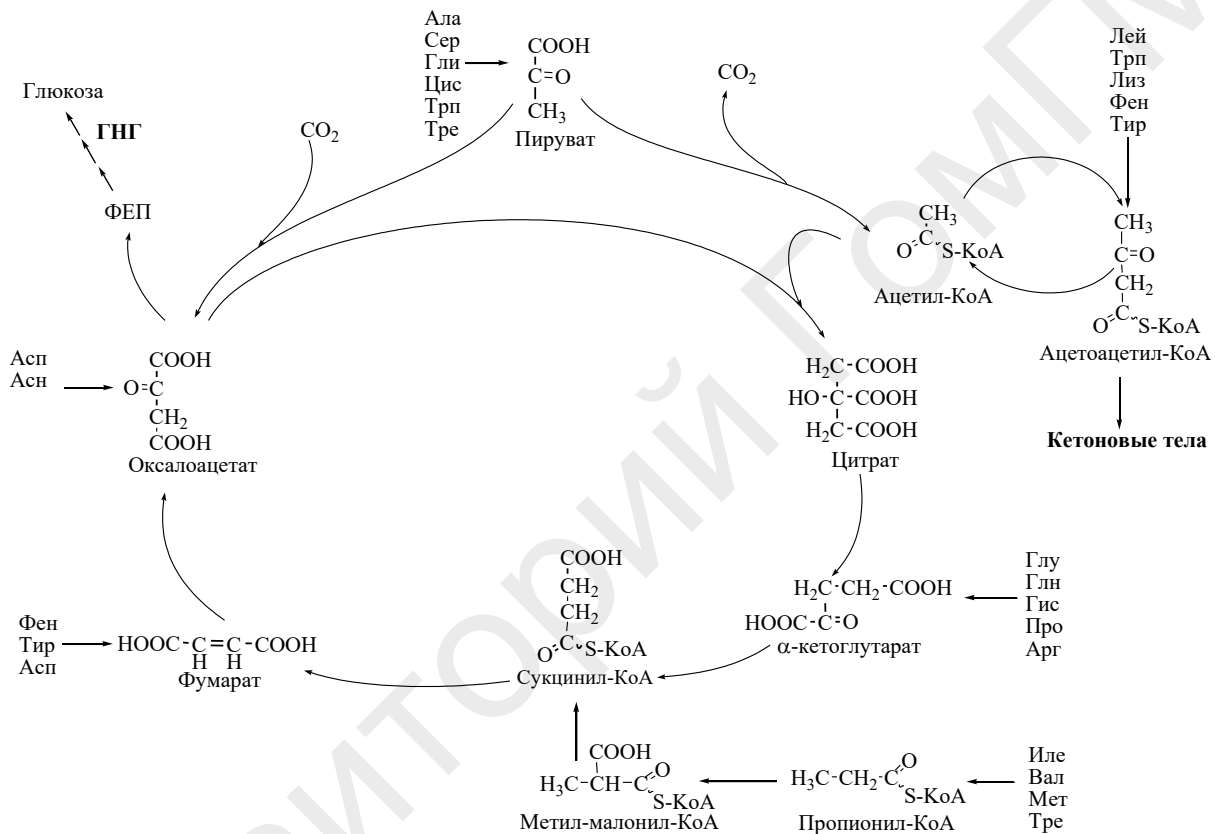


Рисунок 84 — Вступление аминокислот в цикл трикарбоновых кислот

Основные реакции обмена АМК:

1. Реакции на карбоксильную группу.
2. Реакции на радикал (гидроксилирование, аминирование, сульфирование, фосфорилирование, изменение структуры радикала и др.) (рисунок 85).
3. Реакции на аминогруппу (трансаминирование, дезаминирование (прямое и не прямое)).

Механизм декарбоксилирования АМК:

1. От АМК отщепляется карбоксильная группа, стоящая по соседству с α -углеродным атомом.
2. Продукты реакции — CO_2 + биогенные амины.
3. Ферменты — декарбоксилазы АМК, класс лиаз (4.0.0.0.).

4. Кофермент — пиридоксальфосфат (ПФ, производное витамина В₆).
 5. Механизм действия — образование ПФ-субстратного комплекса, представленного основанием Шиффа ПФ и АМК.

6. Декарбоксилирование АМК — процесс необратимый.

Примеры гидроксилирования АМК

1. Лизин → CO₂ + Кадаверин (см. рисунок 83).
2. Орнитин → CO₂ + Путресцин → Полиамины (см. рисунок 83).
3. Серин → CO₂ + Этаноламин → Холин → Ацетилхолин (см. рисунок 63, 116).
4. Глутамат → CO₂ + ГАМК (см. рисунок 90).
5. Гистидин → CO₂ + Гистамин
6. Тирозин → ДОФА → CO₂ + Дофамин → Норадреналин → Адреналин (см. рисунок 117).
7. Триптофан → 5-гидрокситриптофан → CO₂ + Серотонин → Мелатонин (см. рисунок 115).
8. Цистеин → Цистеинсульфиновая кислота → CO₂ + Гипотаурин → Таурин.

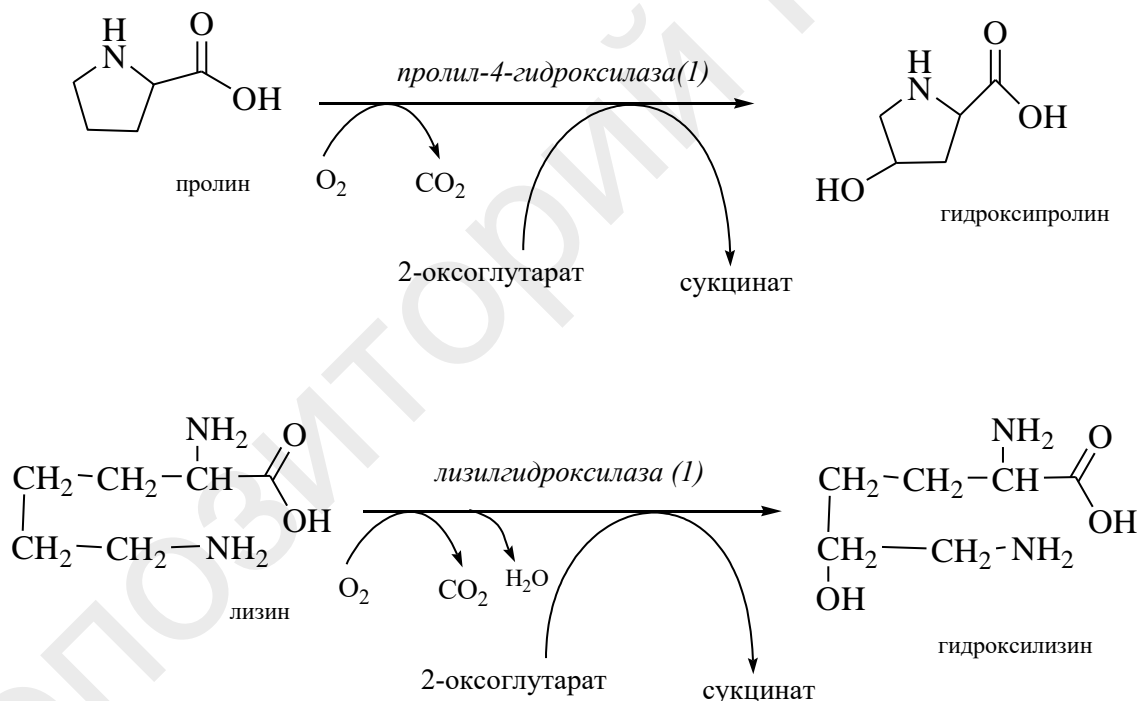


Рисунок 85 — Реакции гидроксилирования пролина и лизина

Внутриклеточный катаболизм АМК:

1. Потеря аминогруппы:
 - 1.1. Трансаминирование (переаминирование).
 - 1.2. Дезаминирование.

2. Превращение кетокислот в глюкозу или кетоновые тела (гликогенные, кетогенные, смешанные).

Образование аммиака:

1. Аммиак непрерывно образуется во всех органах и тканях организма (рисунок 86).

2. Наиболее активными его продуцентами в кровь являются органы с высоким обменом АМК, биогенных аминов и нуклеотидов — нервная ткань, печень, кишечник, мышцы.

3. Основными источниками аммиака являются следующие реакции:

3.1. АМФ-деаминазная реакция — в цикле пуриновых нуклеотидов (мышечная и нервная ткань).

3.2. Окислительное деаминирование Глу во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках.

3.3. Деаминирование Асн, Глн — в печени и почках.

3.4. Деаминирование биогенных аминов — во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани.

3.5. Жизнедеятельность бактерий толстого кишечника.

3.6. Распад пуриновых и пиримидиновых оснований — во всех тканях.

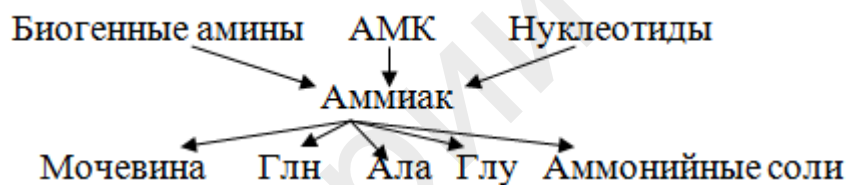


Рисунок 86 — Пути образования и детоксикации аммиака

В мышечных клетках при интенсивной работе, когда идет распад мышечных белков, активируется альтернативный способ деаминирования АМК — цикл АМФ/ИМФ (рисунок 87). Образовавшийся, при трансаминировании глутамат, при участии АСТ реагирует с ОА и образуется АСП. Аспарат далее передает свою аминогруппу на инозинмонофосфат (ИМФ) с образованием АМФ, который в свою очередь подвергается деаминированию с образованием свободного аммиака.

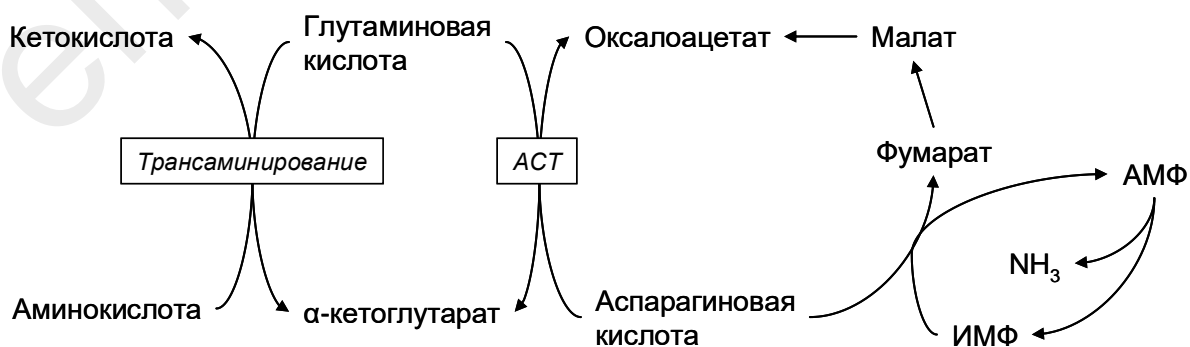


Рисунок 87 — Роль дикарбоновых аминокислот в цикле АМФ/ИМФ (мышечная ткань)

Токсичность аммиака:

1. $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4\text{OH} \rightarrow \text{OH}^- + \text{NH}_4^+ \Rightarrow$ повышается рН жидкостей организма и возникает алкалоз \Rightarrow гипоксия из-за увеличения сродства Нв к O_2 .

2. Аммиак вступает в реакции «насильственного» восстановительного аминирования α -кетокислот.

2.1. Снижается количество α -КГ, нарушается ЦТК и синтез АТФ.

2.2. Нарушаются основные пути катаболизма АМК и биогенных аминов.

3. Избыток NH_4^+ в крови нарушает трансмембранный перенос Na^+ и K^+ (конкуренция за ионные каналы), нарушая передачу нервных импульсов.

4. Аммиак участвует в реакции синтеза Глн в Мх.

4.1. Глутамин — нетоксичная форма транспорта аммиака в печень и почки.

4.2. Но! при патологии: много $\text{NH}_3 \Rightarrow$ много Глн, гидрофильный Глн вызывает диффузию воды в нейроны и отек мозга.

4.3. Уменьшается количество Глу в клетках нервной системы \Rightarrow снижается синтез тормозного медиатора ГАМК.

Пути детоксикации аммиака

1. Восстановительное аминирование.

2. Образование амидов (Глн и Асн).

3. Аммонийогенез (см. рисунок 127).

4. Биосинтез мочевины — 90 %.

Практически весь аммиак удаляется из организма в виде солей аммония (почки) и мочевины (печень).

Цикл синтеза мочевины (ЦСМ)

Локализация: цитозоль гепатоцитов. Первая и вторая реакции протекают в митохондриях, образуется цитруллин, который выходит в цитоплазму (рисунок 88).

Суммарное уравнение: $\text{АСП} + \text{NH}_3 + \text{CO}_2 + 3\text{АТФ} + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Мочевина} + \text{Фумарат} + 2\text{АДФ} + \text{АМФ} + 2\text{P}_n + \text{Пирофосфат}$.

Энергетические затраты: 3 молекулы АТФ или 4 макроэргических связи.

Регуляторные ферменты: карбомаилфосфат синтетаза I (локализована в митохондриях).

Биологическая роль:

1. Механизм детоксикации аммиака.

2. Механизм регуляции КОС (т.к. потребляет CO_2 из ЦТК).

3. ЦСМ поставляет орнитин (непротеиногенная АМК).

4. Поставляет фумарат в ЦТК.

5. ЦСМ обеспечивает дополнительный синтез АМК АРГ.

6. Имея митохондриальную локализацию, ЦСМ регулирует потоки АМК по различным направлениям — ГНГ, биосинтез белка, липогенез.

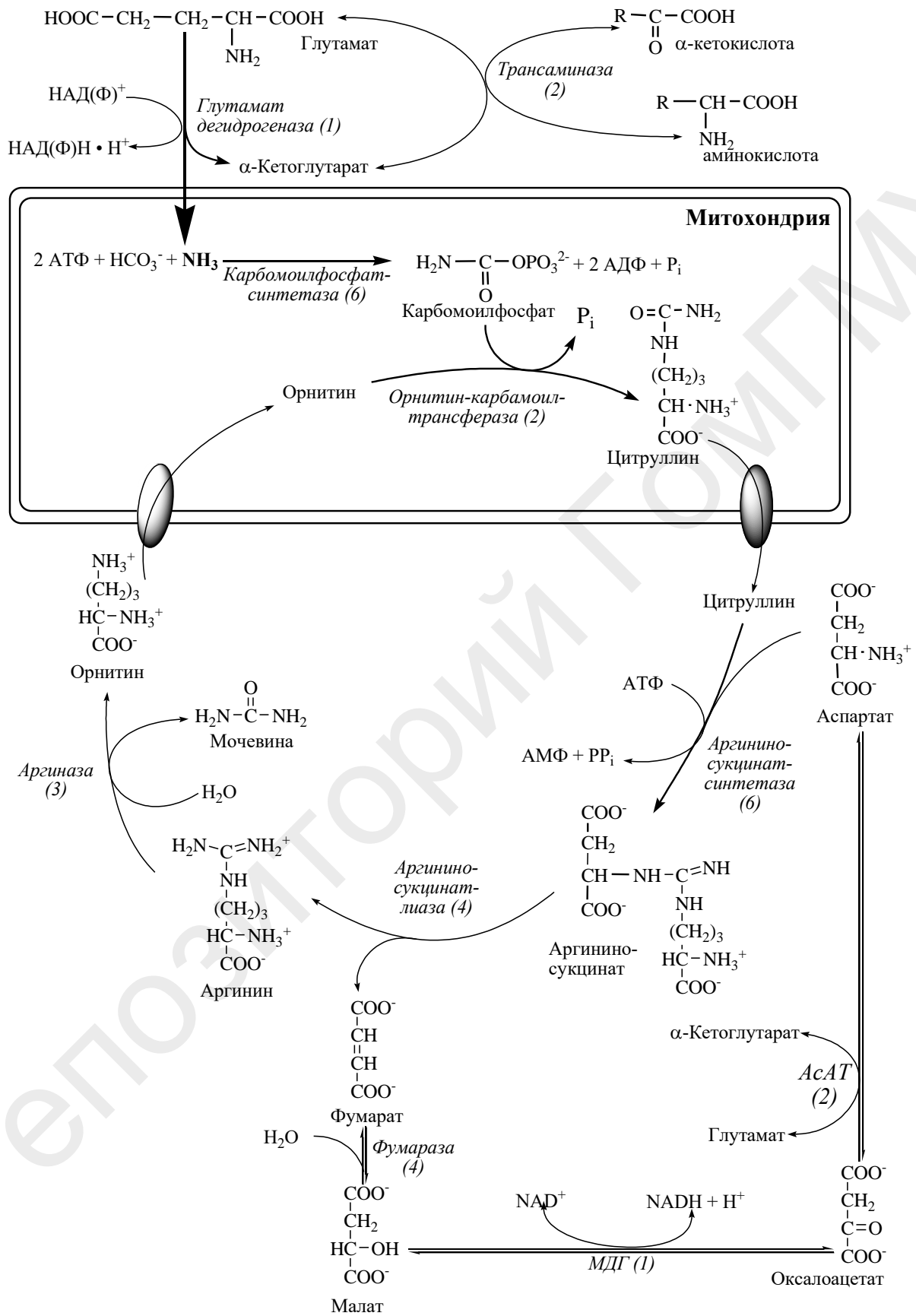


Рисунок 88 — Цикл синтеза мочевины

БЕЛКИ-3. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Метаболизм S-аденозилметионина и креатинина рассмотрены на рисунке 89.

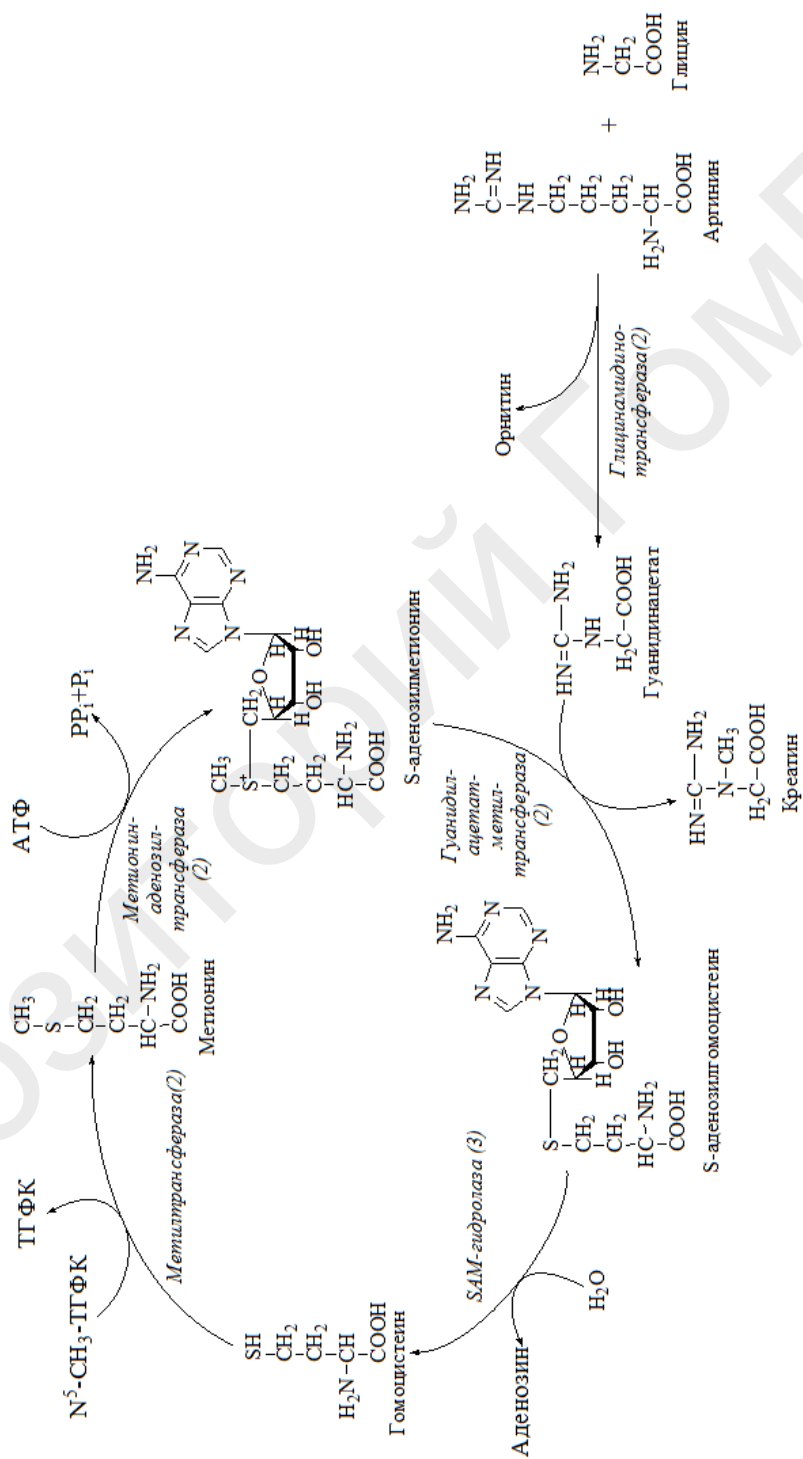


Рисунок 89 — Метаболизм SAM и креатинина

ГАМК-шунт (рисунок 90) характерен для клеток центральной нервной системы, но не играет существенной роли в других тканях. Глутамат, ГАМК выполняют в нейронах функцию медиаторов.

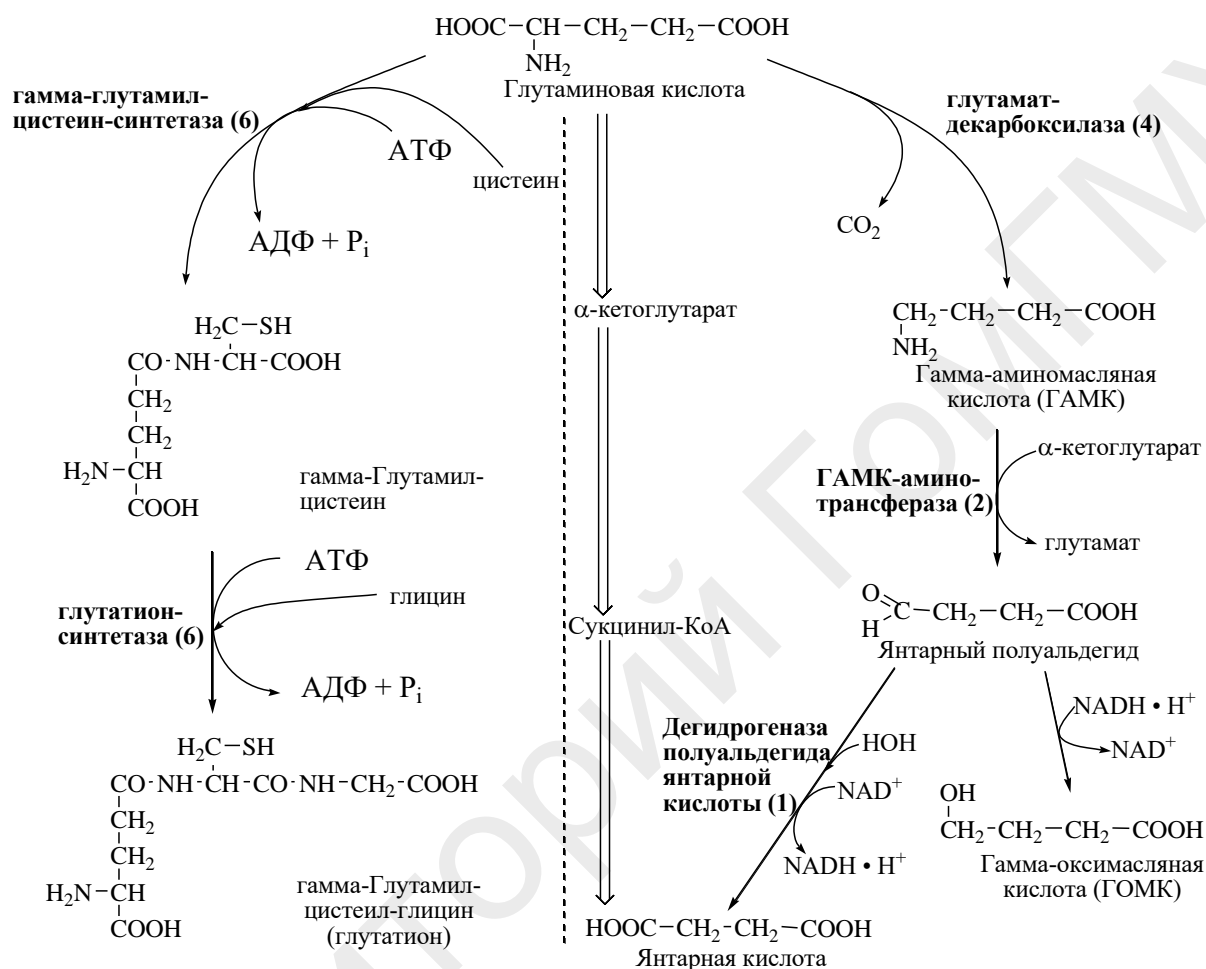


Рисунок 90 — Метаболизм глутамата в цикле Роберта (ГАМК-шунт)

Интеграция метаболизма белков, углеводов, липидов

1. Наличие общих промежуточных продуктов в большей части метаболических путей и возможность взаимопревращений через общие метаболиты (гл-б-ф, ПВК, ацетил-КоА) (рисунок 91).

2. Использование общих коферментов и необходимость их постоянной циркуляции.

3. Наличие общего пути катаболизма и единой системы освобождения и использования энергии.

4. Наличие сходных механизмов регуляции: обеспечение субстратами, аллостерические взаимодействия, ковалентная модификация, количество фермента, разделение метаболических процессов по компартментам.

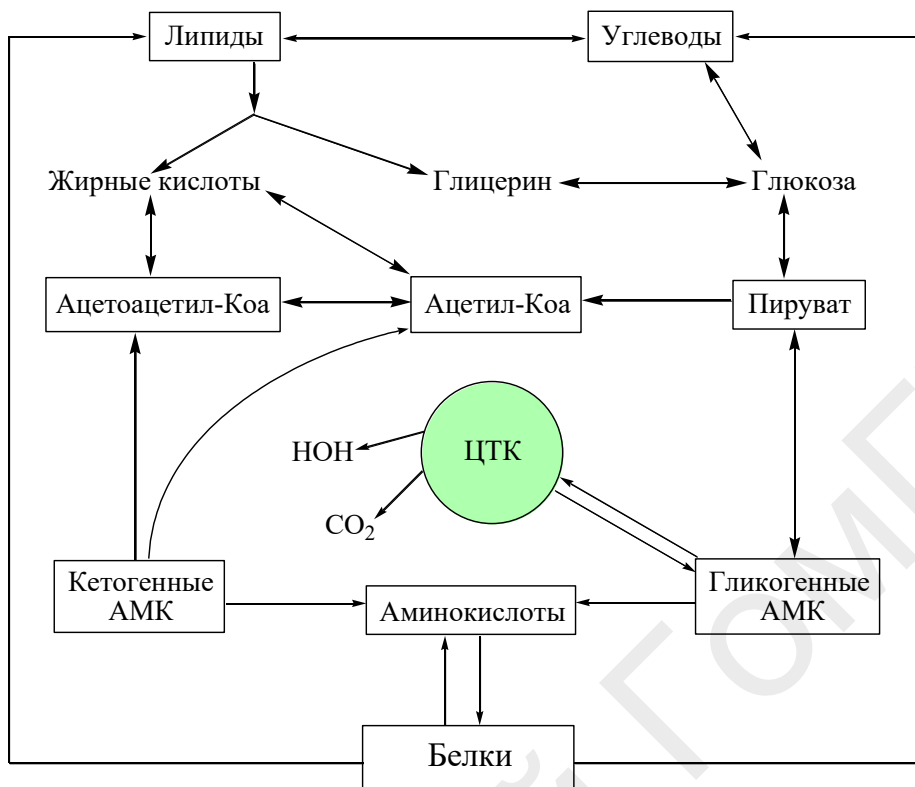


Рисунок 91 — Интеграция обмена белков, липидов, углеводов

БЕЛКИ-4. НУКЛЕОПРОТЕИДЫ. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИНФОРМАЦИОННЫХ МАКРОМОЛЕКУЛ

Синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов *de novo*

Пуриновые рибонуклеотиды

Синтез пуриновых оснований происходит во всех клетках организма, главным образом в печени. Исключение составляют эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты. Происхождение каждого атома пуринового гетероцикла (рисунок 92) установлено экспериментально с использованием меченых атомов.

Процесс образования пуриновых нуклеотидов условно делится на два этапа:

1. Образование инозинмонофосфата (ИМФ).
2. Преобразование ИМФ в АМФ и ГМФ (см. рисунок 94).

Внутриклеточная локализация: цитозоль.

Ключевой и лимитирующий скорость фермент: фосфорибозилпирофосфатамидотрансфераза (ФРПФ-амидотрансфераза), катализирует реакцию:
 $5\text{-фосфорибозил-1-пирофосфат (ФРПФ)} + \text{Глн} \rightarrow 5\text{-фосфорибозиламин} + \text{Глу} + \text{ФФн}.$

Фермент ФРПФ-амидотрансфераза находится под жестким аллостерическим контролем (АМФ, ГМФ, ИМФ, ФРПФ).

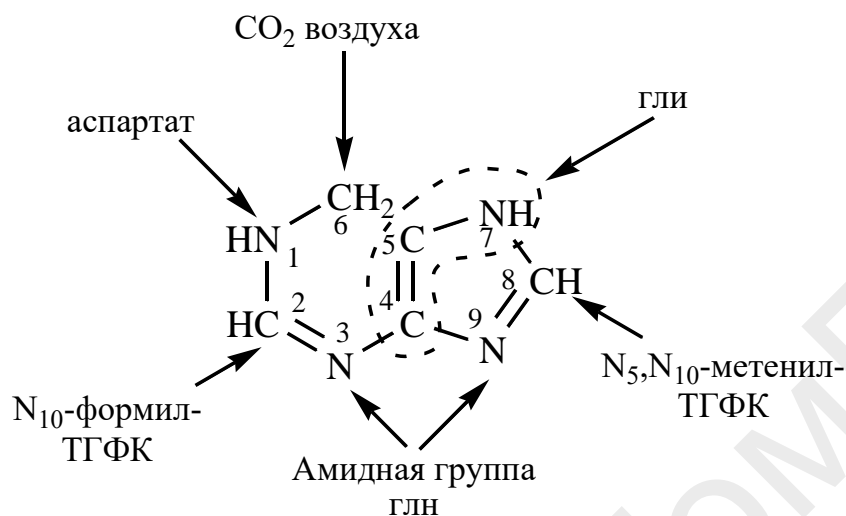


Рисунок 92 — Роль заменимых АМК и ТГФК в синтезе пуринов

Альтернативный путь синтеза пуриновых нуклеотидов — реутилизация. Процесс синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo* требует затраты значительного количества энергии АТФ. Так, на синтез циклической структуры пуринов затрачивается 5 молекул АТФ на каждую молекулу АМФ или ГМФ. Реакции реутилизации следует рассматривать как реакции «сбережения», использующие пуриновые кольца до их превращения в ксантин и затем в мочевую кислоту перед экскрецией.

Ферменты — гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (ГГФРТ) и аденинфосфорибозилтрансфераза (АФРТ) — утилизируют свободные пурины, превращая их вновь в нуклеотиды при взаимодействии с ФРПФ (рисунок 93). Катаболизм пуриновых нуклеотидов показан на рисунке 96.

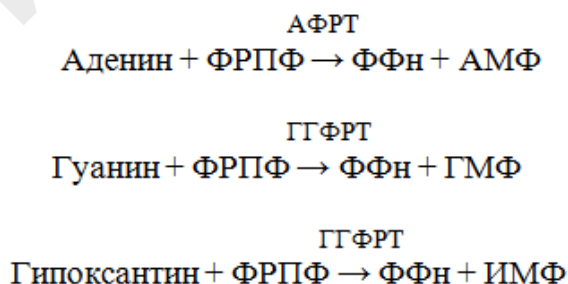


Рисунок 93 — Роль ферментов АФРТ, ГГФРТ и ФРПФ в образовании нуклеотидов

Синдром Леша — Нихана — редкое генетическое заболевание, характеризуется отсутствием фермента утилизации гуанина и гипоксантина — ГГФРТ; другой фермент — АФРТ, утилизирующий аденин, — присутствует. При этом наблюдается гиперурикемия — повышенное содержание

мочевой кислоты, приводящее к возникновению различных нейрофизиологических нарушений: повышенная нервозность, агрессивность, замедление умственного развития.

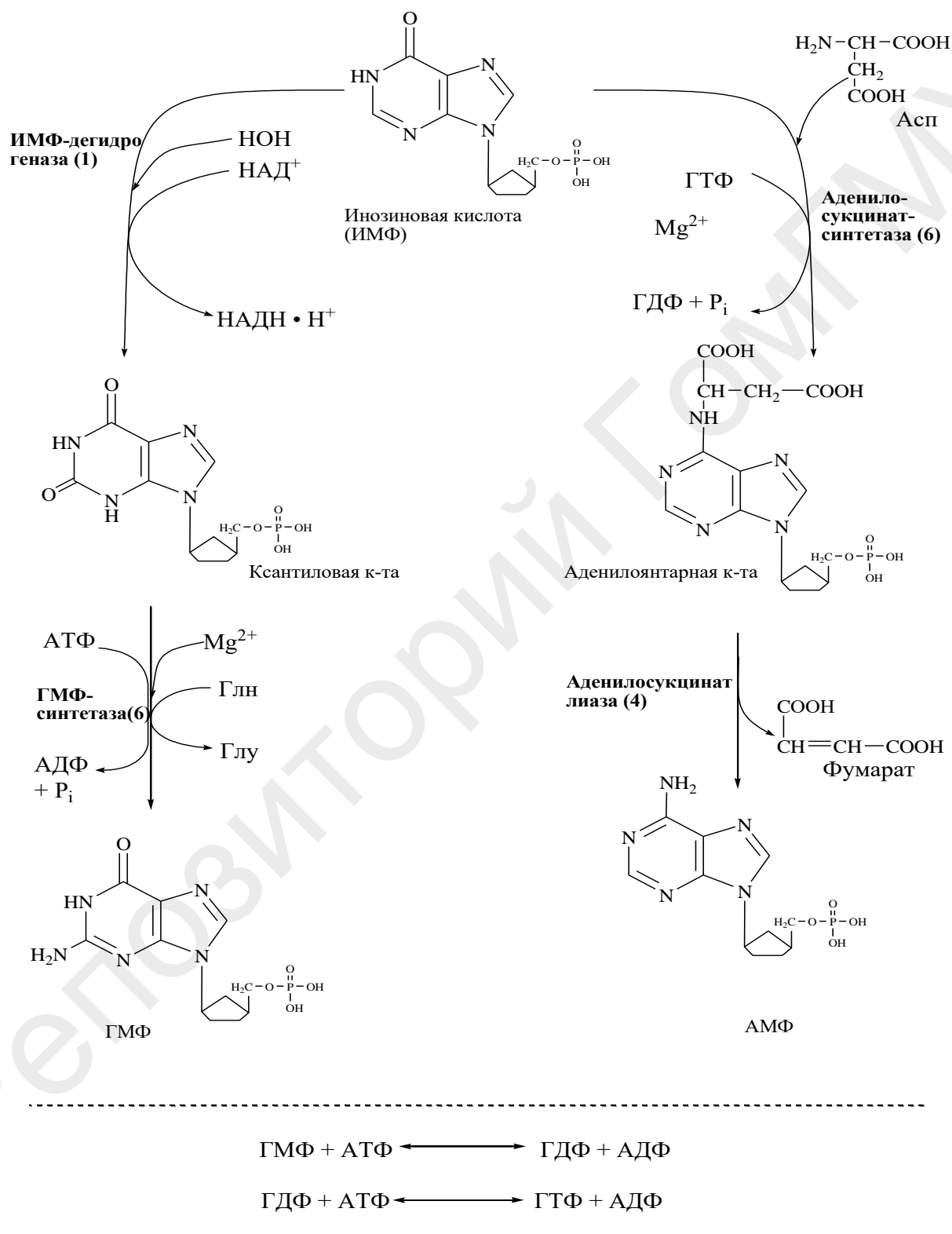


Рисунок 94 — Превращение ИМФ в АМФ и ГМФ

Пиримидиновые рибонуклеотиды

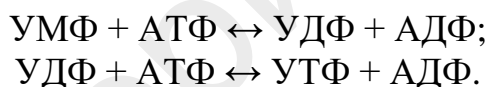
Синтез пиримидиновых оснований происходит во всех клетках организма, наиболее активно в селезенке, тимусе, ЖКТ, яичках. Последовательность ферментативных реакций синтеза пиримидинов представлена на рисунке 95. Условно выделяют 3 общих этапа синтеза и реакции синтеза УТФ и ЦТФ:

1. Образование карбамоилфосфата.
2. Образование пиримидинового кольца.
3. Синтез оротидинмонофосфата и уридинмонофосфорной кислоты.
4. Синтез уридинтрифосфата (УТФ).
5. Синтез цитидинтрифосфата (ЦТФ).

Внутриклеточная локализация: митохондрии (фермент – дигидрооротат ДГ) и цитозоль.

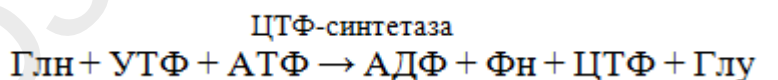
Ключевой фермент: цитоплазматическая карбамоилфосфатсинтетаза II. УТФ тормозит активность данного фермента.

Предшественниками для синтеза нуклеиновых кислот служат нуклеозидтрифосфаты, которые образуются из нуклеотидмонофосфатов в результате двух последовательно протекающих трансферазных (киназных) реакций:



Биологическая роль УТФ:

1. Структурный предшественник для синтеза РНК
2. Общий исходный субстрат для всех остальных пиримидиновых нуклеотидов. ЦТФ образуется только в реакции аминирования УТФ:



3. Переносчик различных соединений в других видах метаболизма, например глюкозы при синтезе гликогена, глюкуроновой кислоты в реакциях конъюгации (детоксикации).

Ферменты реутилизации пиримидиновых оснований не обнаружены.

Продукты катаболизма пиримидинов (рисунок 97) выводятся из организма, или реутилизуются в других метаболических процессах. Так, β -аланин используется при биосинтезе пантотеновой кислоты, которая в свою очередь необходима для синтез коэнзима А и ацилпереносящего белка — компонента, участвующего в синтезе ЖК.

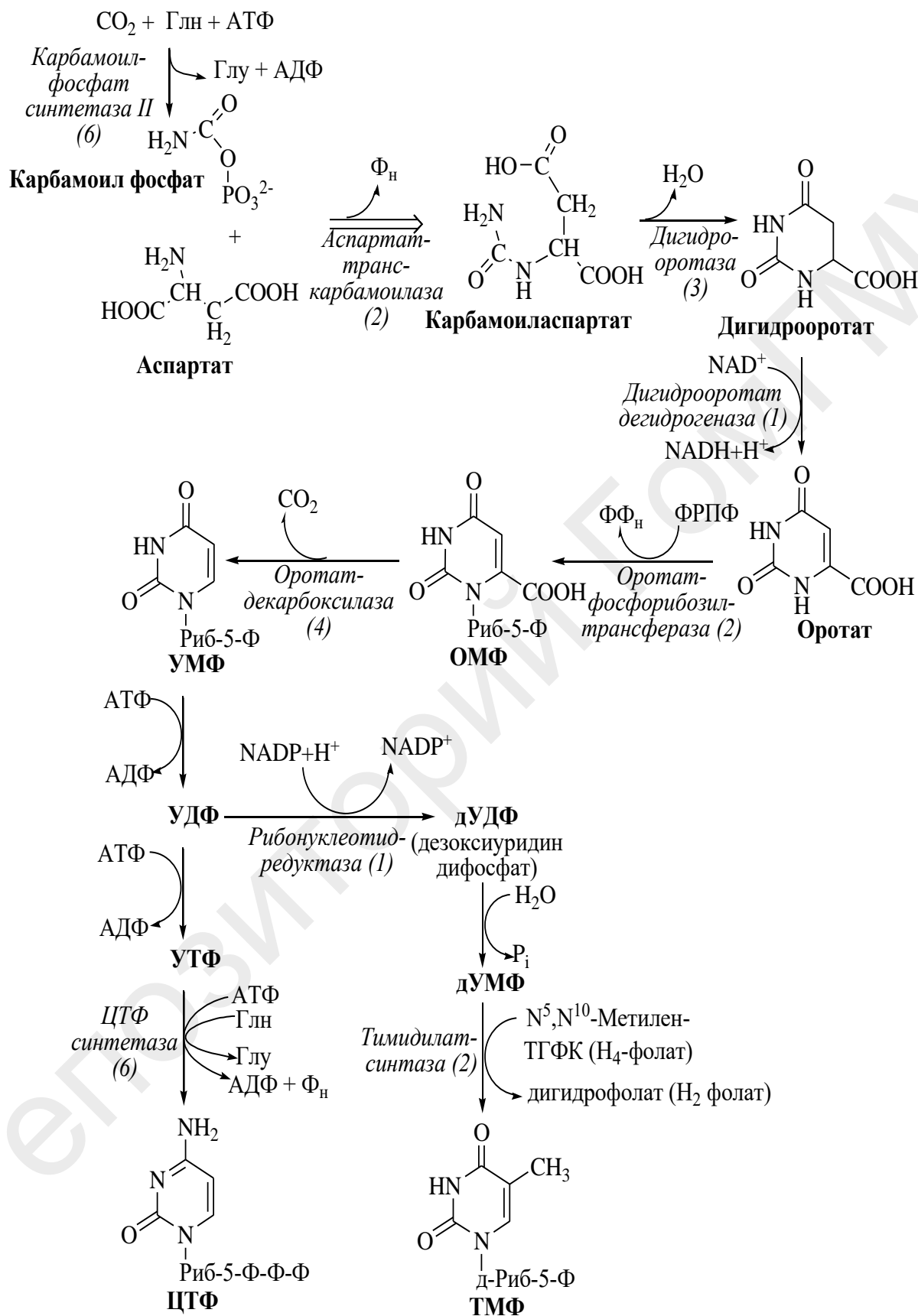


Рисунок 95 — Последовательность реакций биосинтеза пиримидинов

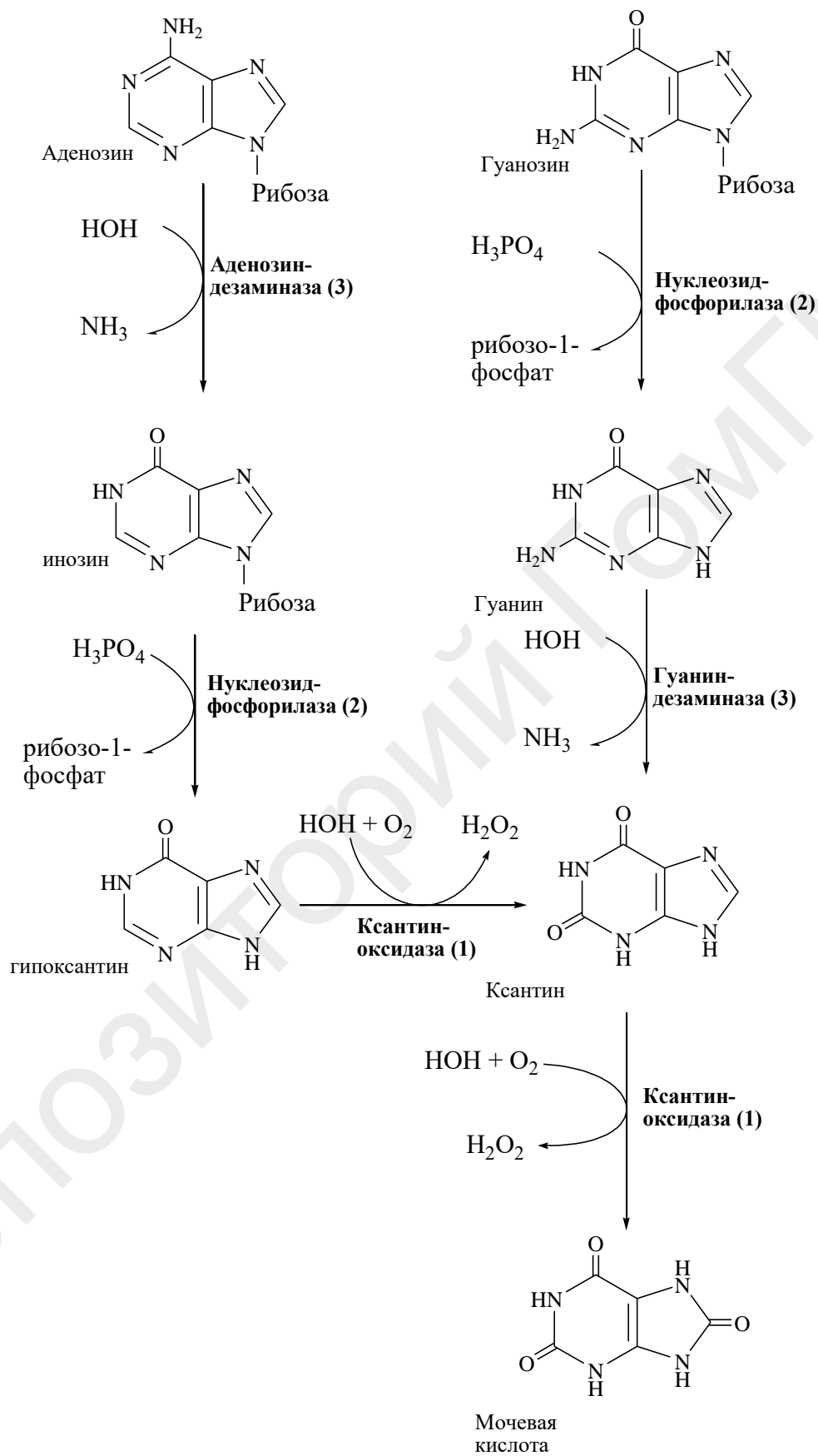


Рисунок 96 — Катаболизм пуринов

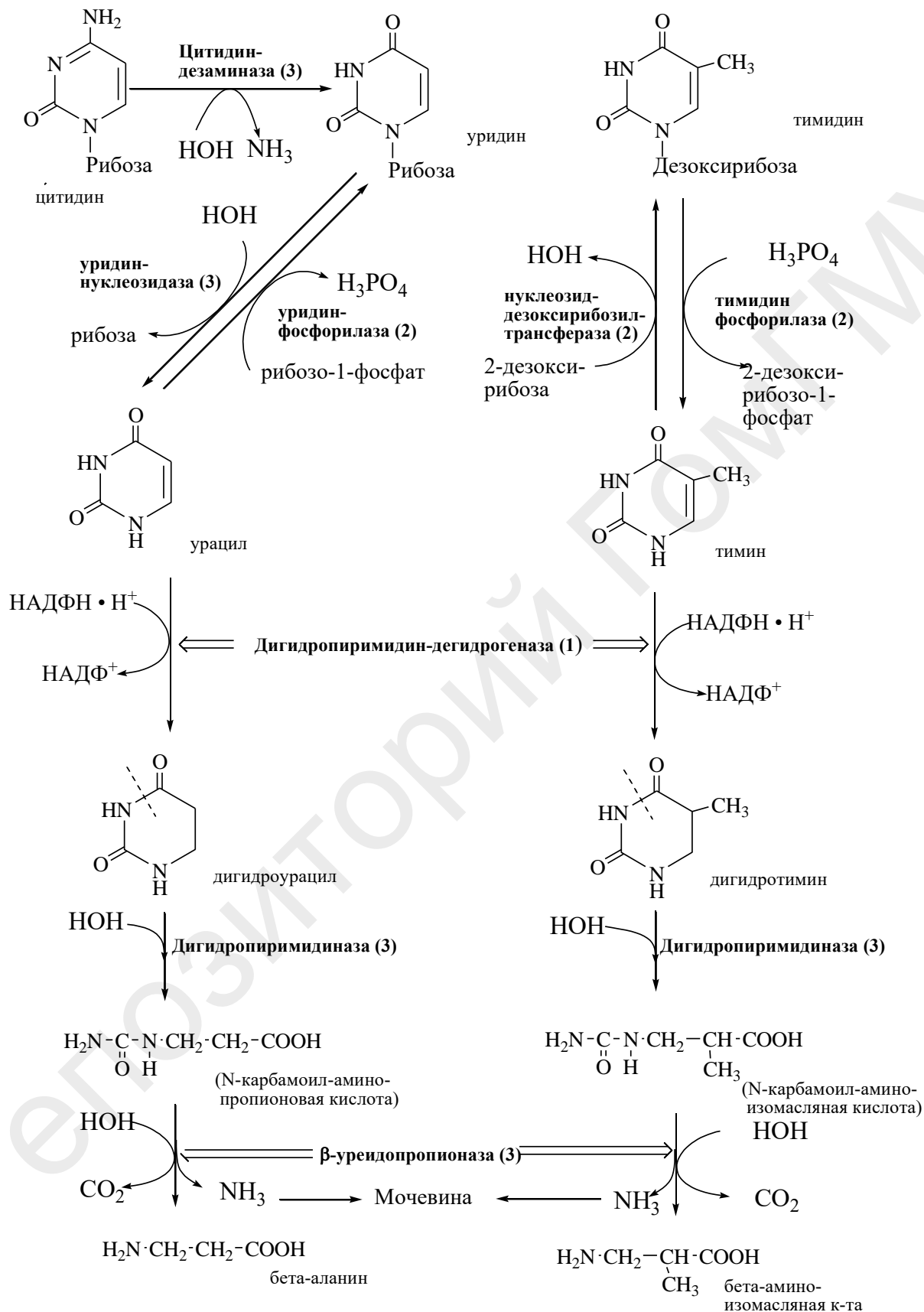


Рисунок 97 — Катаболизм пиримидинов

Матричные биосинтезы

Нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК) — это полимеры, состоящие из мономеров-нуклеотидов.

Структура нуклеотида: азотистое основание + пентоза + фосфорная кислота.

Структура нуклеозида: азотистое основание + пентоза.

Пентоза: для ДНК — дезоксирибоза; для РНК — рибоза.

Азотистые основания: одинаковые пуриновые для ДНК и РНК — аденин и гуанин, но разные пиримидиновые: для ДНК — тимин, цитозин, а для РНК — урацил, цитозин.

Характеристика матричных биосинтезов:

1. Осуществляются на базе матрицы — одной нити ДНК или РНК
2. Состоят из следующих этапов: инициация, элонгация, терминация, с последующим процессингом, т. е. модификацией конечного продукта синтеза.
3. Направление синтеза дочерней цепи ДНК и РНК — от 5' к 3'-концу
4. Направление чтения матрицы наоборот — от 3' к 5'-концу
5. Направление чтения иРНК рибосомой — от 5' к 3'-концу
6. Синтез белковой цепи идет от N-конца к С-концу.

Центральная догма молекулярной биологии — описывает направление переноса информации от генотипа к фенотипу (рисунок 98).

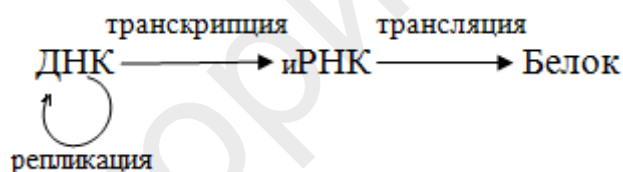


Рисунок 98 — Схема направления переноса генетической информации

Биосинтез ДНК (репликация)

Удвоение молекулы ДНК происходит в S-фазу клеточного цикла.

Локализация: ядро клетки.

Принципы репликации:

1. Синтез полуконсервативный, т. е. в дочерней цепи ДНК одна нить родительская, другая новая дочерняя.
2. Обе родительские нити являются матрицами для синтеза дочерних цепей.
3. Комплементарность и антипараллельность.
4. Потребность в затравке (РНК-праймер).
5. Прерывистость (фрагменты Оказаки).
6. Антипараллельный и двунаправленный синтез.
7. Из-за удаления последнего праймера на 5'-конце дочерняя цепь всегда короче материнской матричной цепи.

Единица репликации — репликон — участок молекулы ДНК, содержащий точку инициации репликации (ориджин, *ori*), точку окончания (*terminus*), две репликативные вилки (рисунки 99, 100). У прокариот один репликон, у эукариот — тысячи, следовательно, у прокариот репликация монорепликонная, у эукариот — полирепликонная (начинается в нескольких местах).

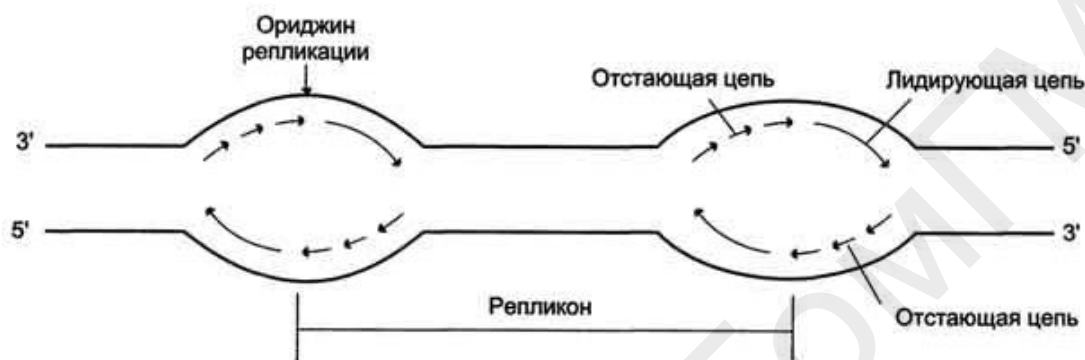


Рисунок 99 — Схема строения репликона эукариот

Непосредственно синтез новой цепи ДНК осуществляется при помощи ДНК-полимераз (таблица 4). У прокариот найдено три типа ферментов: ДНК-полимераза I, ДНК-полимераза II, ДНК-полимераза III. У эукариот пять типов ДНК-полимераз: α , β , γ , δ , ϵ .

Таблица 4 — Типы белков, принимающих участие в репликации

Белок	Основная функция
ДНК-полимеразы	Полимеризация дезоксирибонуклеотидов
Хеликазы	Раскручивание цепей ДНК
Топоизомеразы	Релаксация положительной сверхспирализации
Праймаза	Синтез РНК-праймера
Белок SSB	Препятствует обратной рекомбинации расплетенных цепей в двойную спираль
ДНК-лигазы	Соединяют фрагменты Оказаки на отстающей цепи

Этапы репликации:

1. Инициация:
 - 1.1. Присоединение специальных белков к точке *ori*.
 - 1.2. Локальная денатурация и образование репликативного глазка (пузыря).
 - 1.3. Синтез праймера.
 - 1.4. Присоединение первых дНТФ к праймеру.
2. Элонгация:
 - 2.1. Удлинение новых цепей за счет полимеризации нуклеотидов.
 - 2.2. Выявление ошибок и их исправление.

3. Терминация:

- 3.1. Встреча двух репликативных вилок.
- 3.2. Удаление праймеров.
- 3.3. Заполнение брешей.
- 3.4. Сшивание фрагментов Оказаки.
- 3.5. Ренатурация ДНК.

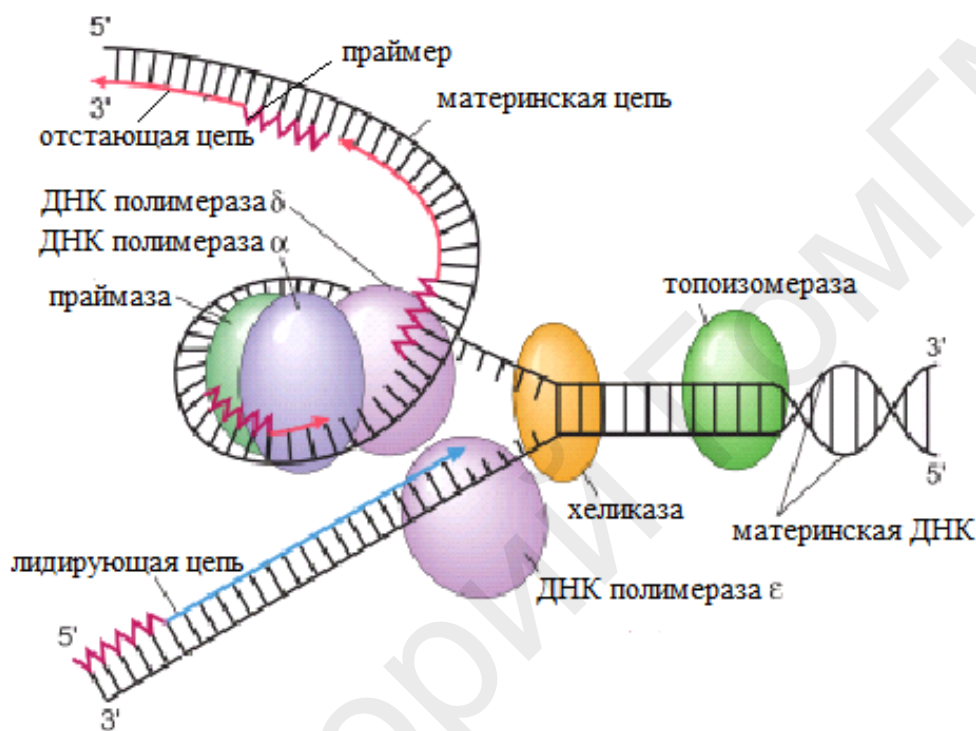


Рисунок 100 — Схема строения репликационной вилки эукариот

Пострепликативная модификация ДНК:

1. Метилирование аденина и части цитозина для последующей регуляции репарации, транскрипции и для формирования структуры хромосом.
2. Восстановление укороченного 5'-конца новой цепи ДНК при участии теломеразы (только для стволовых, половых и опухолевых клеток).
2. Репарация ДНК.

Биологическая роль репликации ДНК:

1. Удвоение и точная передача генетической информации.
2. Процесс самовоспроизводства.
3. Наследственность.
4. Преемственность между поколениями и постоянство генетической информации в процессе клеточного деления.

Биосинтез РНК (транскрипция)

Транскрипция — синтез всех видов РНК на матрице ДНК, осуществляемый ферментом ДНК-зависимой РНК-полимеразой.

Энхансеры — последовательности ДНК, усиливающие транскрипцию при взаимодействии со специфическими белками.

Сайленсеры — последовательности ДНК, репрессирующие активность генов, ослабляющие транскрипцию при взаимодействии с белками.

Экзоны — последовательности, кодирующие последовательность АМК в белке.

Интроны — последовательности, не кодирующие белки

Посттранскрипционная модификация РНК — процессинг РНК:

1. Модификация 5'-конца пре-иРНК (кэпирование — присоединение 7-метилгуанозина на 5'-конце).

2. Модификация 3'-конца пре-иРНК (образование поли-А-хвоста).

3. Сплайсинг — вырезание интронов и сшивание экзонов. Это происходит при участии малых ядерных рибонуклеопротеидов (мяРНП или сплайсосомы), которые содержат малую ядерную РНК (мяРНК) и олигомерный белок. Сплайсосомы имеют центр связывания, узнающий специфические последовательности нуклеотидов интрона, гидролизуют 3',5'-фосфодиэфирные связи на границах между интроном и двумя экзонами и соединяют экзоны друг с другом. Каталитической активностью обладает не белковая часть сплайсосомы, а мяРНК (рибозимы). В некоторых случаях в результате сплайсинга из одинаковых первичных транскриптов образуются разные иРНК: некоторые интроны в некоторых молекулах первичного транскрипта не вырезаются, а сохраняются в зрелой иРНК (альтернативный сплайсинг).

Обратная транскрипция — процесс синтеза ДНК на матрице РНК; обычно реализуется под действием обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы).

БЕЛКИ-5. БИОСИНТЕЗ БЕЛКА. РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА. ПАТОЛОГИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Трансляция — синтез полипептидной цепи рибосомой матрице РНК из аминокислот (рисунок 103, 104).

Локализация — в цитозоле клетки на шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме (ЭПР).

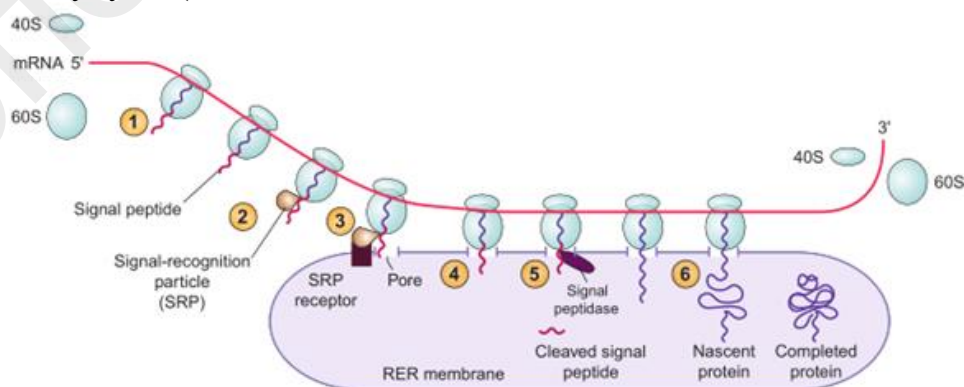


Рисунок 103 — Синтез белков на шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме

Полирибосома (полисома) — комплекс нескольких рибосом, расположенных на одной молекуле мРНК. Полирибосомы находятся в цитоплазме в свободном состоянии или прикреплены к мембранам эндоплазматической сети. Свободные полирибосомы синтезируют белки и ферменты для самой клетки (конститутивный синтез), а полирибосомы ЭПР — предназначенные для хранения или выведения из клетки (синтез на экспорт).

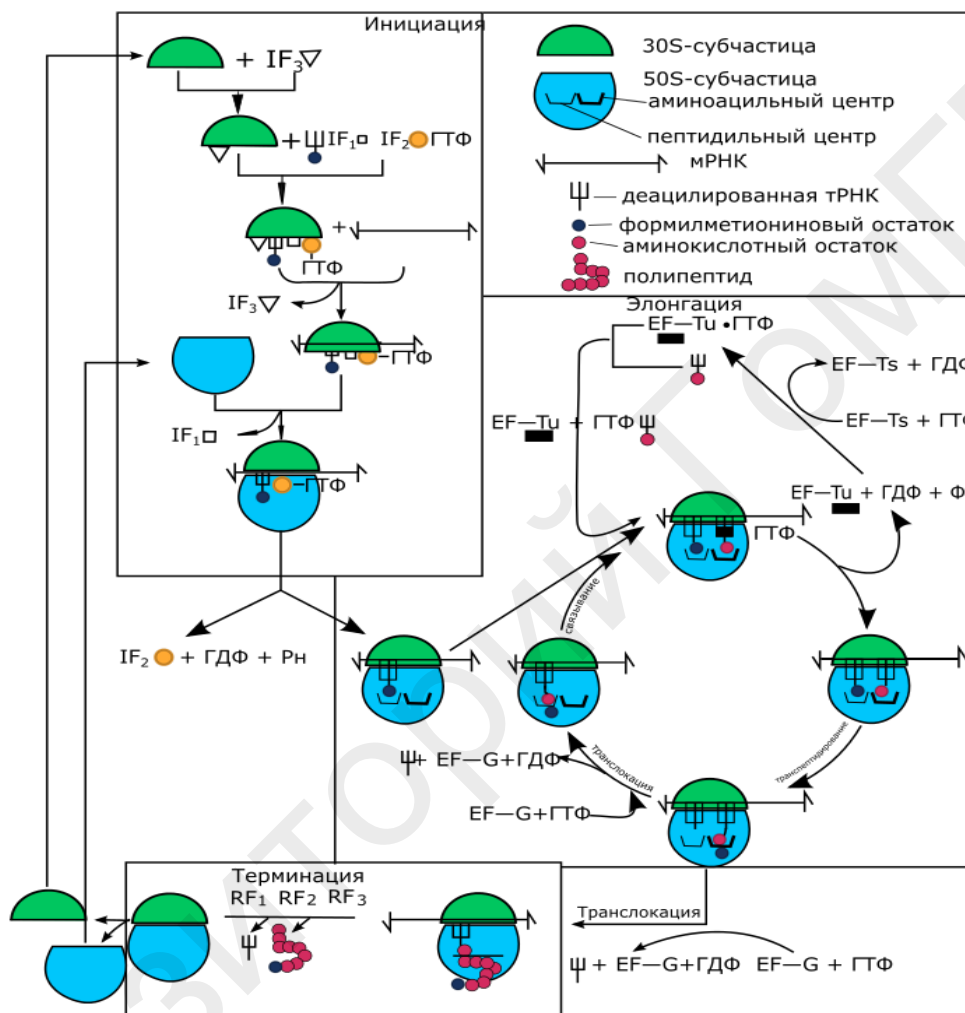
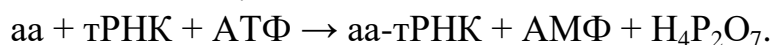


Рисунок 104 — Схема биосинтеза белка

Этапы трансляции:

1. Активация АМК (aa) — образование aa-тРНК. Рекогниция — процесс узнавания тРНК своей АМК, происходящий при помощи фермента аминоацил-тРНК-синтетазы:



2. Сборка полипептидной цепи (инициация, элонгация, терминация).

3. Процессинг белка — посттрансляционная модификация:

- 3.1. Формирование пространственной структуры белка (фолдинг).
- 3.2. Удаление сигнальной последовательности.
- 3.3. Модификации N- и C-концов (удаление мет, N-ацелирование).
- 3.4. Ковалентные модификации аминокислотных остатков.

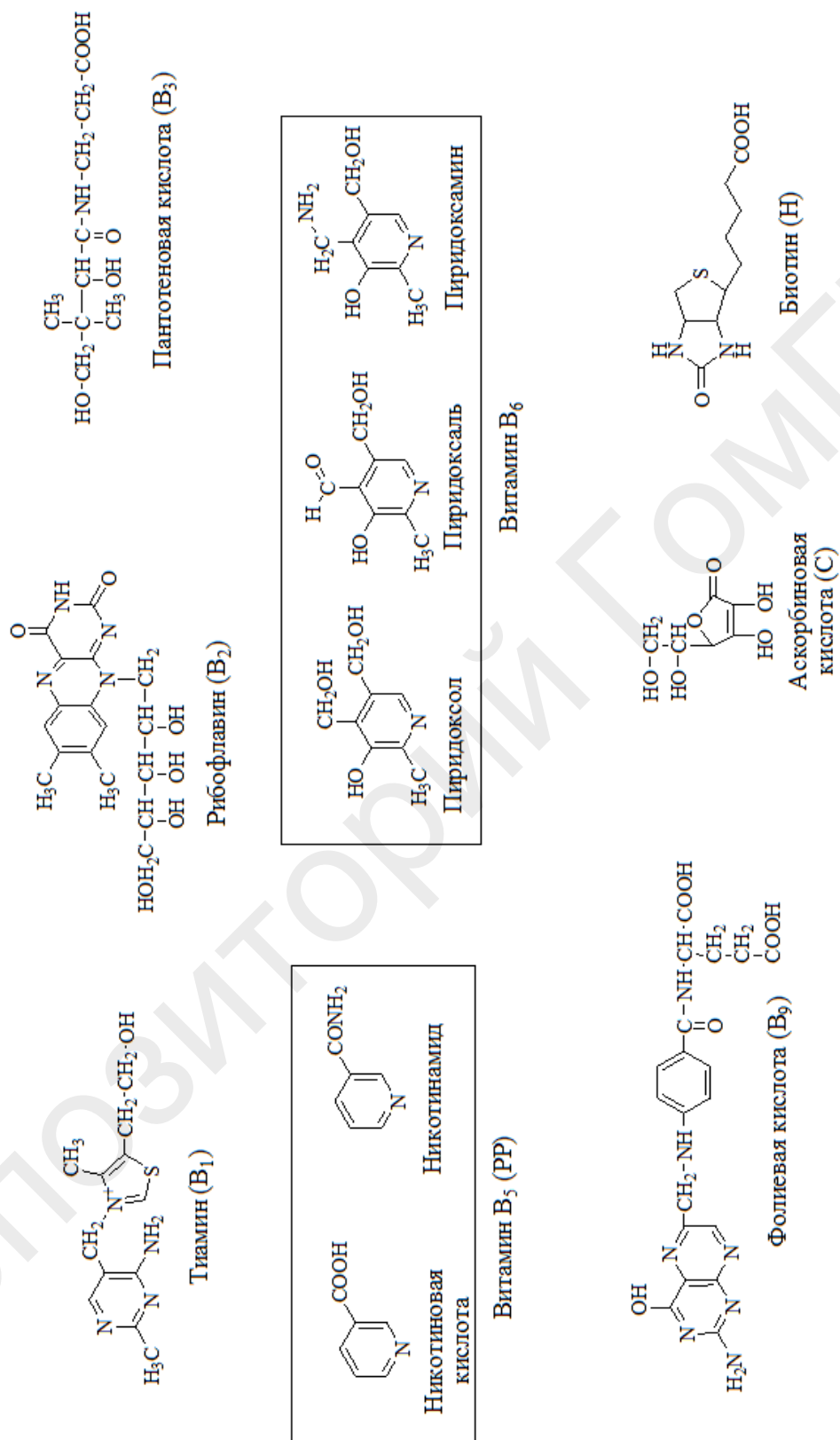


Рисунок 106 — Витамины водорастворимые

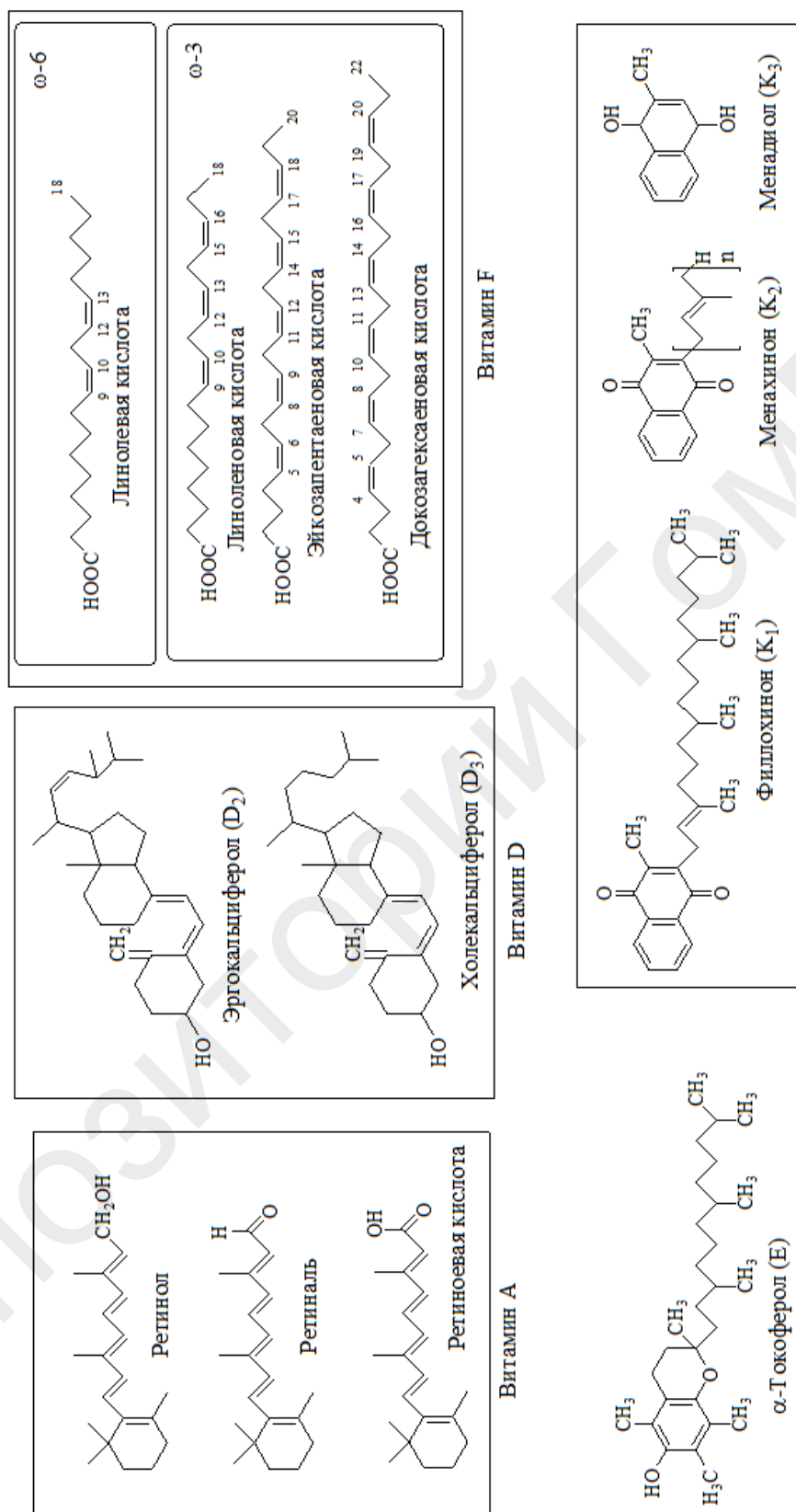
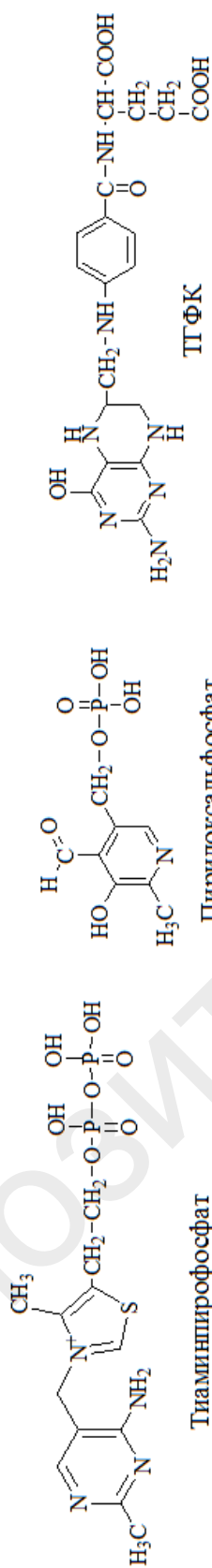


Рисунок 106 а — Витамины жирорастворимые



ТТФК

Гидроксипированные формы кальциферола

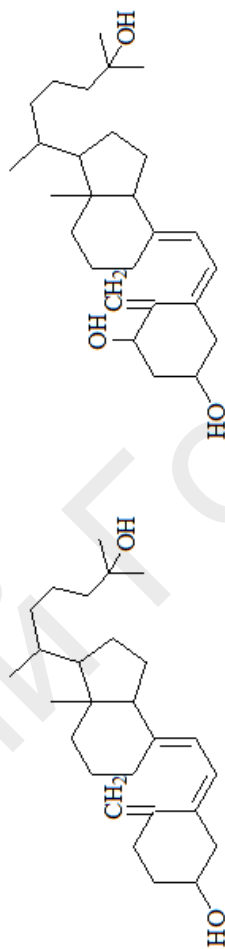
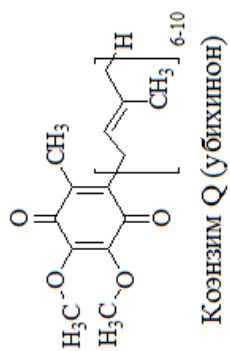


Рисунок 1066 — Производные формы витаминов (коферменты и гормоны)

ГОРМОНЫ-1. ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Гормоны (греч. *hormao* — привожу в движение) — это вещества, вырабатываемые специализированными клетками и регулирующие обмен веществ в отдельных органах и во всем организме в целом (рисунок 107). Для всех гормонов характерна большая специфичность действия и высокая биологическая активность.

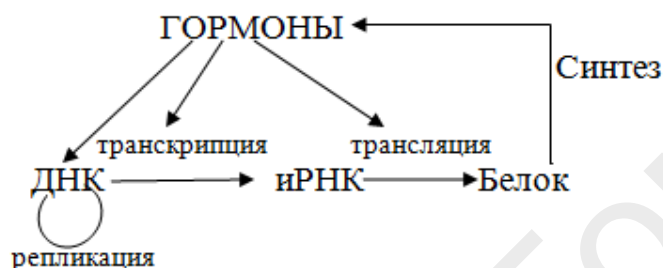


Рисунок 107 — Гормоны регулируют все процессы метаболизма

Классификация гормонов разнообразна:

1. По химическому строению (производные АМК, пептидные и стероидные).
2. По растворимости (гидрофобные и гидрофильные) (рисунок 108).
3. По локализации их рецепторов.
4. По влиянию на обмен веществ (обмен белков, углеводов, липидов; водно-солевой; обмен кальция и фосфора; репродуктивная функция).
5. По месту синтеза (гипоталамус, гипофиз, периферические железы).
6. По механизму передачи сигналов внутрь клетки (1 — через некаталитические рецепторы цитоплазматических мембран поверхности клеток (АЦС, ИФС (см. рисунки 17, 19); 2 — через каталитические рецепторы цитоплазматических мембран поверхности клеток; 3 — через некаталитические внутриклеточные рецепторы, находящиеся в цитозоле или в ядре клеток (рисунок 109).
7. По сигналу, стимулирующему секрецию гормона из эндокринной железы в кровь:
 - 7.1. Классическая схема (рисунок 111) через ЦНС (например, кортизол, половые гормоны, йодтиронины).
 - 7.2. ЦНС — спинной мозг — мозговое вещество надпочечников (например, адреналин).
 - 7.3. Без ЦНС при участии химического сигнала (например, инсулин, глюкагон, кальцитонин).
 - 7.4. При участии физико-химического сигнала (например, антидиуретический гормон, ренин-ангиотензин II).

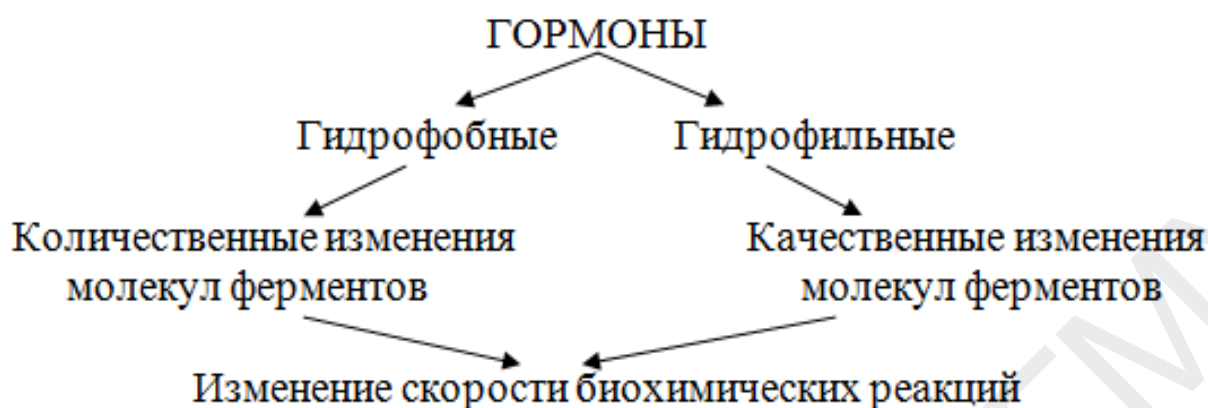


Рисунок 108 — Регуляция гормонами регулируют все процессов метаболизма через их воздействие на ферменты

Гидрофильные гормоны в клетки не проникают и вызывают первично качественные изменения в структуре метаболических ферментов — белков, и уже вторично – изменение их активности. Гидрофобные гормоны (стероидные и йодтиронины) легко пересекают гидрофобную цитоплазматическую мембрану способом простой диффузии и взаимодействуют в клетке со своими внутриклеточными рецепторами. Далее комплексы гормон-рецептор соединяются с регуляторными зонами генов и на уровне транскрипции изменяют количество молекул ферментов в клетке и, следовательно, суммарную ферментативную активность клетки. Однако, инсулин, являясь белковым гидрофильным гормоном, в клетку не проникает, но он изменяет активность ферментов качественно и количественно.



Рисунок 109 — Рецепторы плазматических мембран и внутриклеточные рецепторы гормонов

Рецепторы по своей химической природе являются белками и состоят, как правило, из нескольких доменов (таблица 5).

Таблица 5 – Классификация мембранных и внутриклеточных рецепторов

Мембранные	Внутриклеточные
7-ТМС	Класс I — ядерные и цитозольные рецепторы, связанные с белками теплового шока
1-ТМС	Класс II — ядерные рецепторы, не связанные с белками теплового шока
Ионные каналы: лигандзависимые, потенциалзависимые, щелевые контакты	

Инсулиновый рецептор (IR) — трансмембранный гликопротеид, состоящий из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц (обладают тирозинкиназной активностью) (рисунок 110). IR постоянно синтезируется и разрушается. $T_{1/2}$ рецептора составляет 7–12 ч. При высокой концентрации инсулина в плазме крови, например, при ожирении, число инсулиновых рецепторов может уменьшаться, и клетки-мишени становятся менее чувствительными к инсулину, что может быть одной из причин сахарного диабета II типа. Рецептор инсулина относят к типу рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью. Стимулированное инсулином аутофосфорилирование β -субъединицы IR по остаткам тирозина приводит к фосфорилированию других внутриклеточных белков-субстратов инсулинового рецептора (IRS). Известно несколько таких субстратов.

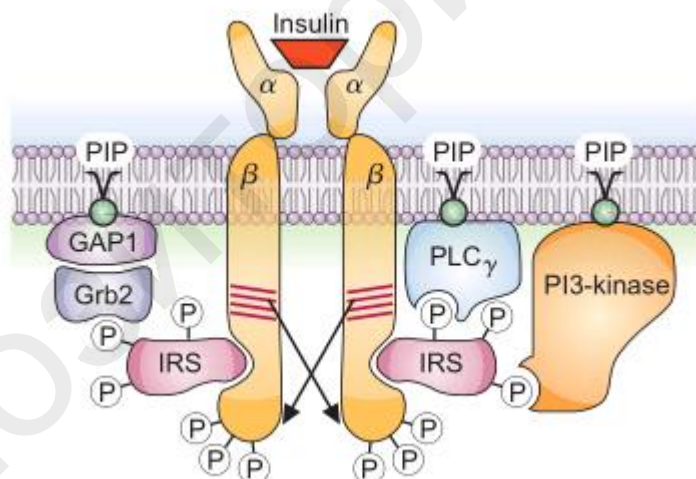


Рисунок 110 — Механизм передачи сигнала инсулиновым рецептором.

Главную роль в формировании ответной реакции клетки на инсулиновый сигнал играет IRS-1. IRS-1 — фосфопротеин, состоящий из более чем 1200 аминокислотных остатков. Часть остатков серина, тирозина и треонина фосфорилирована. При стимуляции инсулином степень фосфорилирования IRS-1 увеличивается и придаёт ему способность соединяться с другими цитозольными белками. Это приводит к активации нескольких

сигнальных путей, представляющих каскад реакций активации специфических протеинкиназ. В результате активации протеинкиназ происходит фосфорилирование ферментов и факторов транскрипции, что составляет основу многочисленных эффектов инсулина.

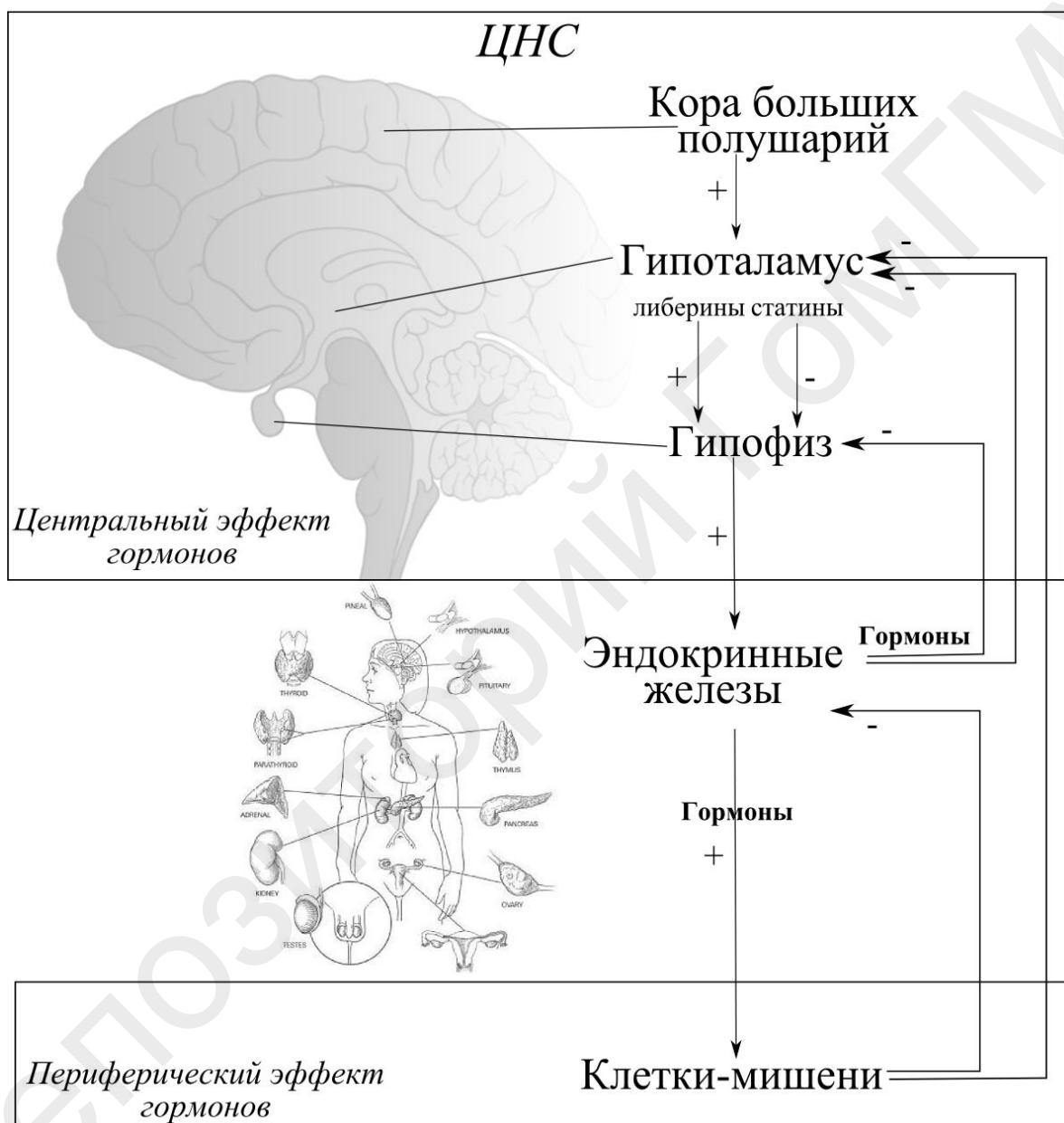


Рисунок 111 — Принципы организации НЭС

1. Иерархичность.
2. Наличие прямых и обратных связей (+ и -).
3. Центральный и периферический эффект гормонов.
4. Наличие порога чувствительности гипоталамуса (ПЧГ).

Обмен Ca/P

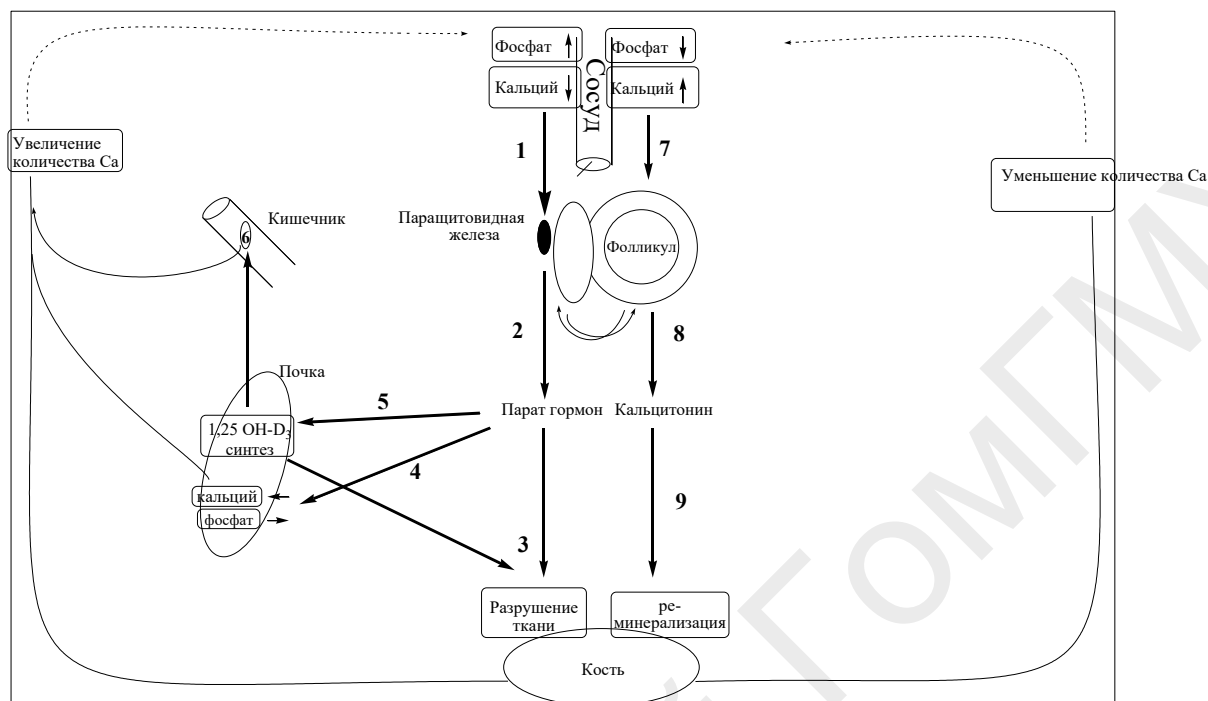


Рисунок 112 — Схема обмена Ca/P

Метаболизм витамина D. В плазме крови здоровых людей постоянно концентрация кальция поддерживается благодаря совместному действию трех гормонов: паратгормон, кальцитриол, кальцитонин (рисунок 112). Эти гормоны регулируют обмен кальцием между двумя основными фондами — кальцием гидроксиапатита костей и кальцием других тканей; кроме того, они регулируют поступление кальция из кишечника и выведение его через почки.

Синтез кальцитриола

В коже под влиянием УФ-излучения из 7-дегидрохолестерола (рисунок 113) образуется большая часть холекальциферола (витамина D₃). Небольшое количество витамина D₃ поступает с пищей. Холекальциферол связывается со специфическим витамин D-связывающим белком (транскальциферином), поступает в кровь и переносится в печень.

В печени 25-гидроксилаза гидроксилирует холекальциферол в кальцидиол (25-гидроксихолекальциферол, 25(OH)D₃). D-связывающий белок транспортирует кальцидиол в почки.

В почках митохондриальная 1α-гидроксилаза гидроксилирует кальцидиол в кальцитриол (1,25(OH)₂D₃), активную форму витамина D₃. Индуцирует 1α-гидроксилазу паратгормон.

Синтез кальцитриола стимулирует паратгормон, низкая концентрация фосфатов и Ca²⁺ (через паратгормон) в крови.

Синтез кальцитриола ингибирует гиперкальциемия, она активирует 24 α -гидроксилазу, которая превращает кальцидиол в неактивный метаболит 24,25(OH) $_2$ D $_3$, при этом соответственно активный кальцитриол не образуется.

Как стероидный гормон кальцитриол проникает внутрь клеток кишечника, костей, почек, в их ядра и на уровне транскрипции индуцирует синтез белков-ферментов для реализации своих эффектов.

Эффекты кальцитриола:

1. В тонком кишечнике кальцитриол индуцирует синтез в энтероцитах белка-транспортера кальция через клеточные мембраны. Пищевой кальций проникает в энтероциты и далее в кровь. Это главный результат действия кальцитриола для детей, при отсутствии которого развивается рахит.

2. В костях ускоряет мобилизацию кальция и фосфатов.

3. В почках усиливает реабсорбцию кальция и фосфатов.

Итог 1,2,3 — увеличение в крови содержания кальция и фосфатов.

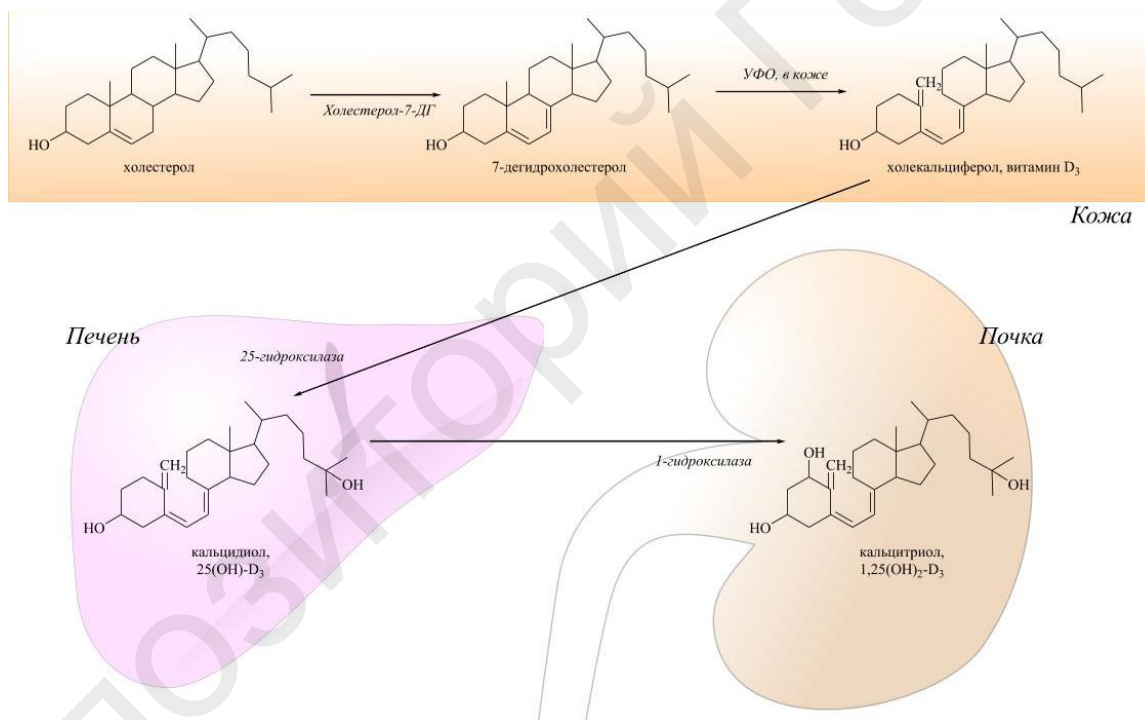


Рисунок 113 — Синтез кальцитриола

ГОРМОНЫ-2. ЧАСТНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ГОРМОНЫ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Йодтиронины. Среди сигнальных веществ, являющихся производными аминокислот, липофильными свойствами обладает только тироксин

(тетрайодтиронин, T_4) и его активное производное трийодтиронин (T_3). Оба вещества образуются в организме из аминокислоты *тирозина* и содержат на один фенольный остаток больше, чем молекула предшественника. Характерным для этих соединений является наличие атомов йода в положениях 3,5,3',5'- (T_4) и 3,5,3'- (T_3) ароматических колец.

Тироксин образуется в щитовидной железе. Он повышает скорость метаболизма и стимулирует развитие эмбриона.

Эстрадиол — важнейший представитель *эстрогенов*. Подобно прогестерону он синтезируется в яичниках, а в период беременности также в плаценте. Эстрадиол регулирует менструальный цикл. Он стимулирует пролиферацию клеток слизистой матки, а также отвечает за развитие вторичных женских половых признаков (развитие молочных желез, характер жировых отложений и т. п.).

Тестостерон — наиболее важный представитель *андрогенов* (мужские половые гормоны). Он синтезируется клетками Лейдига в семенниках и контролирует развитие и функцию половых желез. Этот гормон отвечает также за развитие вторичных мужских половых признаков (развитие мускулатуры, волосяной покров и т. п.).

Важнейший из *глюкокортикоидов*, **кортизол**, образуется в коре надпочечников. Он принимает участие в регуляции белкового и углеводного обмена, стимулируя деградацию белков и конверсию аминокислот в глюкозу. Тем самым он способствует повышению концентрации глюкозы в крови. Синтетические глюкокортикоиды находят применение в качестве лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и иммунодепрессантным действием.

Минералокортикоид альдостерон синтезируется в коре надпочечников. Он влияет на функцию почек, где за счет активации Na^+/K^+ -АТФ-азы обеспечивает удерживание в организме (реабсорбцию) солей натрия. В то же время этот процесс сопровождается выводом из организма K^+ . Следовательно, альдостерон косвенным образом повышает кровяное давление.

Адреналин — гормон коры надпочечников, где он образуется из тирозина. Выброс адреналина находится под контролем центральной нервной системы. Как "аварийный гормон" он воздействует главным образом на кровеносные сосуды, сердце и основной обмен. Адреналин сужает сосуды и тем самым повышает кровяное давление (через α_1 - и α_2 -рецепторы), повышает сердечную функцию (через β_1 -рецепторы), ускоряет расщепление гликогена до глюкозы в печени и мышцах и расширяет бронхи (через β_2 -рецепторы).

Инсулин образуется В-клетками поджелудочной железы и секретируется при повышении уровня глюкозы. **Глюкагон**, пептидный гормон, состоит из 29 аминокислотных остатков, синтезируется А-клетками (α -клетками островков Лангерганса) поджелудочной железы. Глюкагон секретируется в кровь при пониженном уровне глюкозы. Его основная функ-

ция состоит в повышении уровня глюкозы (гипергликемический эффект) прежде всего за счет расщепления гликогена в печени. По своему действию глюкагон является антагонистом инсулина.

Химическая структура и метаболизм некоторых гормонов приведены на рисунках 114–118.

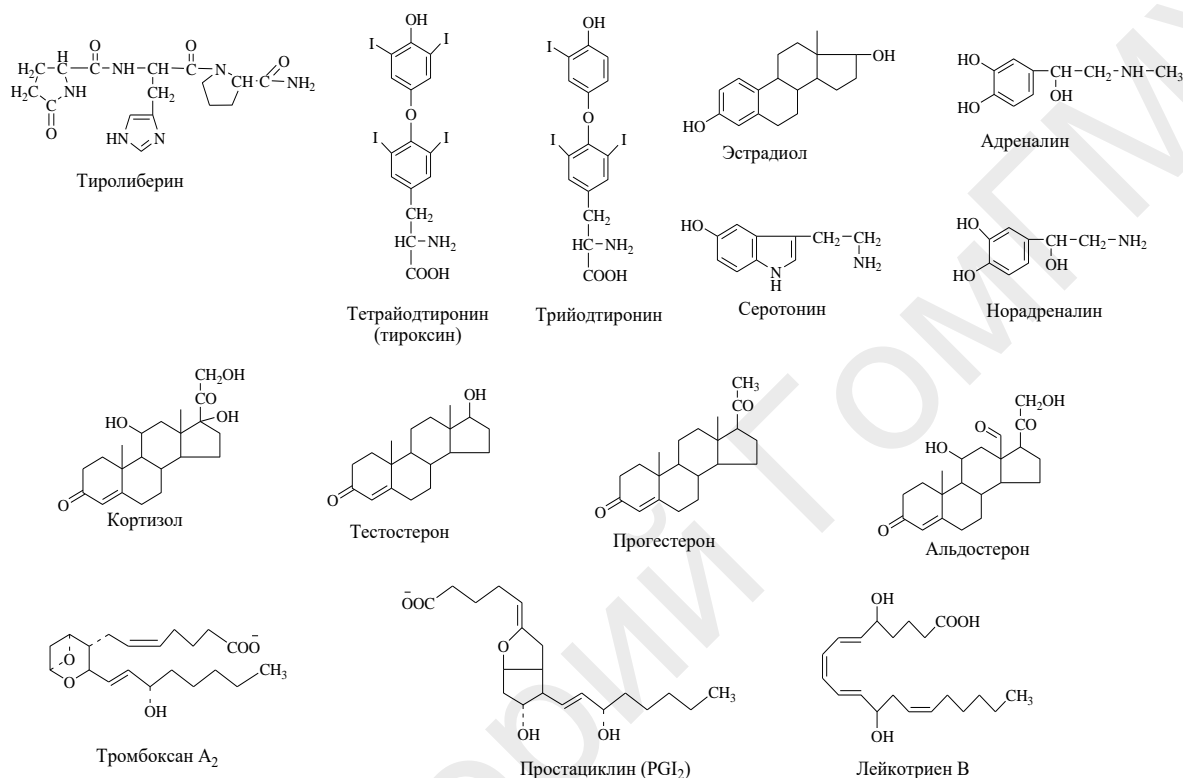


Рисунок 114 — Формулы некоторых гормонов

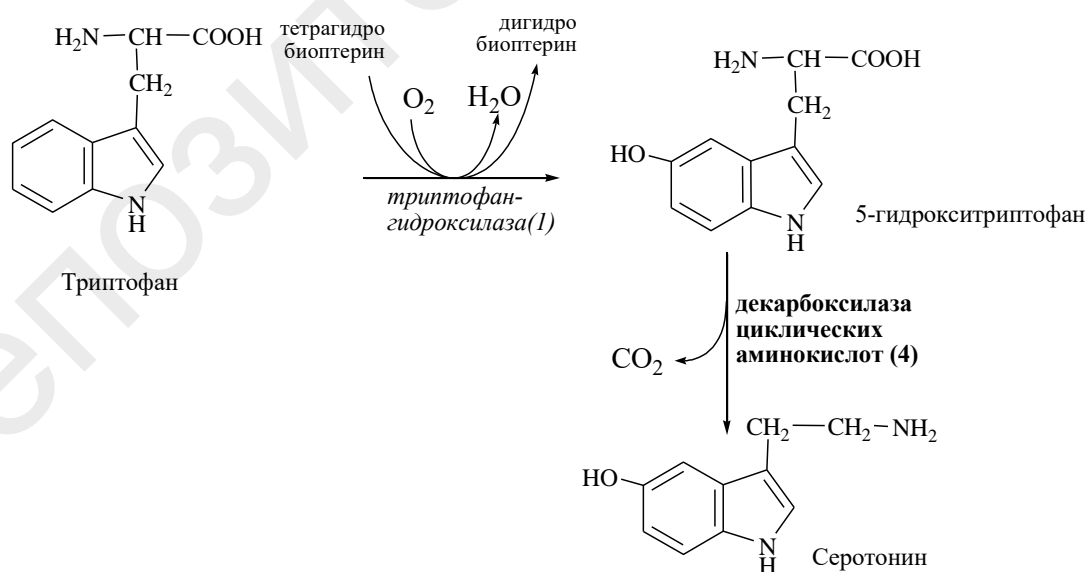


Рисунок 115 — Синтез серотонина

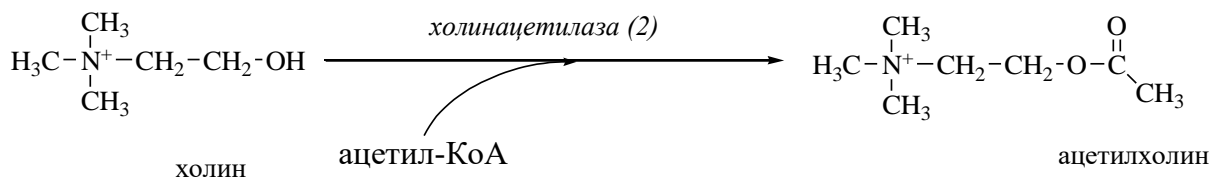


Рисунок 116 — Синтез ацетилхолина

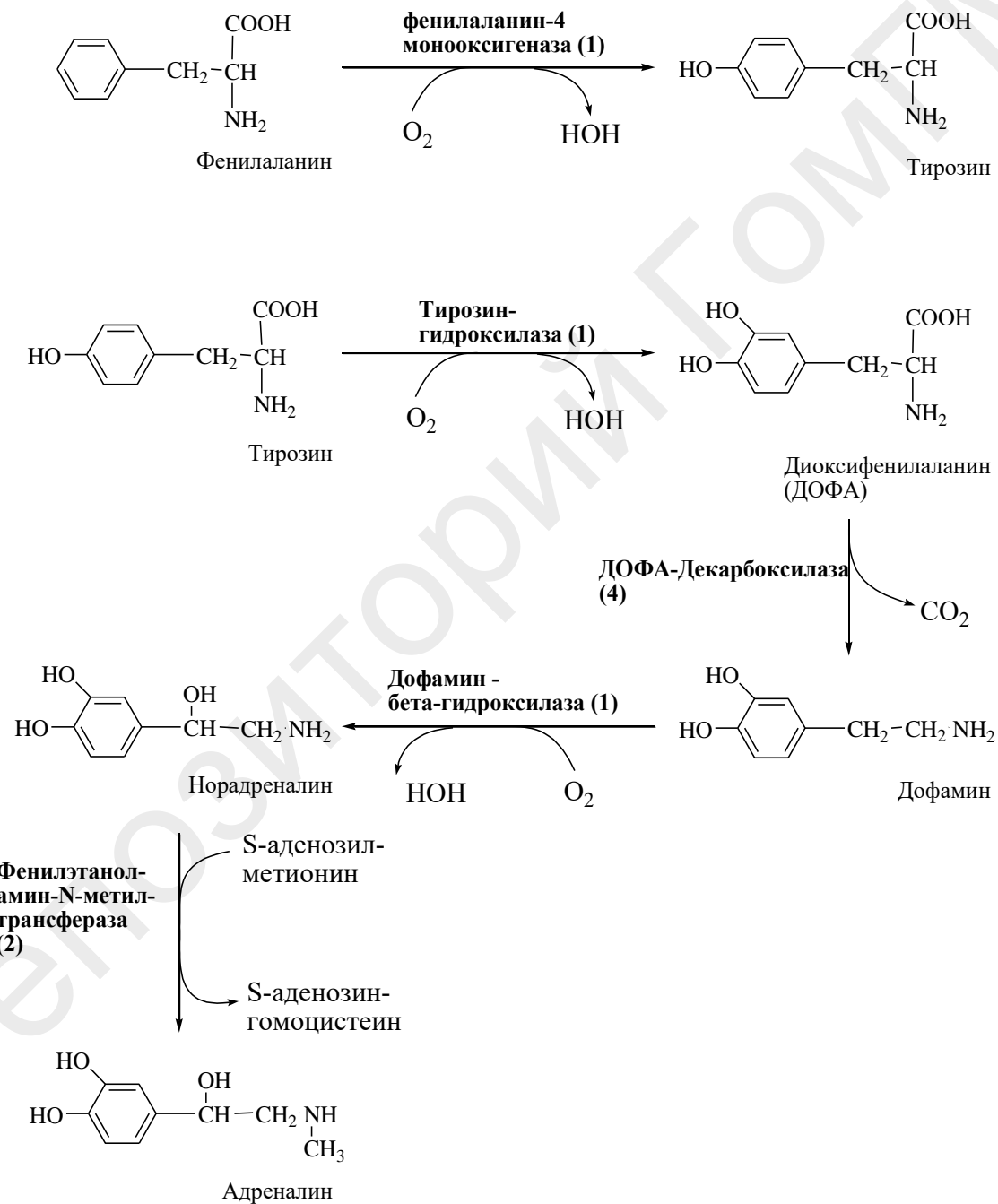


Рисунок 117 — Синтез катехоламинов

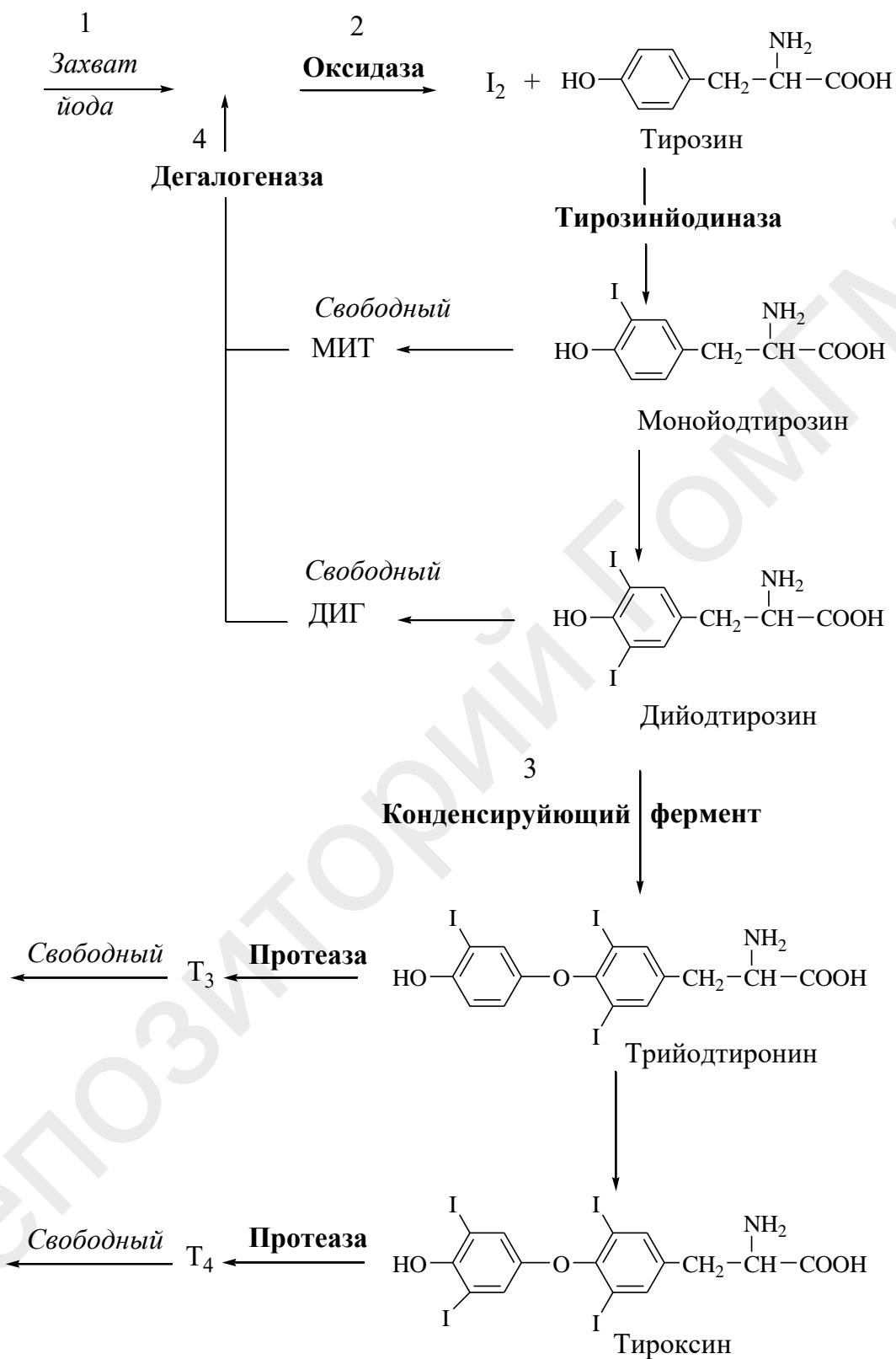


Рисунок 118 — Синтез тиреоидных гормонов

ГЛАВА 8 БИОХИМИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

КРОВЬ-1. ОСНОВЫ РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ. БЕЛКИ КРОВИ

Кислотно-основное состояние (КОС) — относительное постоянство реакции внутренней среды организма, количественно характеризующееся концентрацией H^+ .

Основные принципы регуляции КОС:

1. Постоянство рН. Механизмы регуляции КОС поддерживают постоянство рН.
2. Изоосмолярность. При регуляции КОС, концентрация частиц в межклеточной и внеклеточной жидкости не изменяется.
3. Электронейтральность. При регуляции КОС, количество положительных и отрицательных частиц в межклеточной и внеклеточной жидкости не изменяется.

Буфер — это система, состоящая из слабой кислоты и ее соли с сильным основанием (сопряженная кислотно-основная пара). Принцип работы буферной системы состоит в том, что она связывает H^+ при их избытке и выделяет H^+ при их недостатке: $H^+ + A^- \leftrightarrow AH$. Таким образом, буферная система стремится противостоять любым изменениям рН, при этом один из компонентов буферной системы расходуется и требует восстановления. Буферные системы характеризуются соотношением компонентов кислотно-основной пары, емкостью, чувствительностью, локализацией и величиной рН, которую они поддерживают. К основным буферным системам организма относят бикарбонатный, фосфатный, белковый и его разновидность — гемоглобиновый буфер.

Выделяют два основных вида нарушений КОС — ацидоз и алкалоз:

1. **Ацидоз** — абсолютный или относительный избыток кислот или дефицит оснований.
2. **Алкалоз** — абсолютный или относительный избыток оснований или дефицит кислот.

К нарушению КОС приводят следующие патологические состояния:

1. Нарушение выведения углекислого газа легкими.
2. Избыточная продукция кислых продуктов тканями.
3. Нарушения выведения оснований с мочой, фекалиями.

С точки зрения механизмов развития различают несколько типов нарушений КОС. **Дыхательный ацидоз** — вызывается повышением pCO_2

выше 40 мм рт. ст. за счет гиповентиляции при заболеваниях легких, ЦНС, сердца. **Дыхательный алкалоз** — характеризуется снижением $p\text{CO}_2$ менее 40 мм рт. ст., является результатом повышения альвеолярной вентиляции и наблюдается при психическом возбуждении, заболеваниях легких (пневмонии). **Метаболический ацидоз** — следствие первичного снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови, что наблюдается при накоплении нелетучих кислот (кетоацидоз, лактоацидоз), потере оснований, снижении экскреции кислот почками. **Метаболический алкалоз** — возникает при увеличении уровня бикарбонатов плазмы крови и наблюдается при рвоте, использовании диуретиков. Основные биохимические константы крови приведены в таблице 6.

Таблица 6 — Основные биохимические константы крови

I. Азотсодержащие соединения		
1	Общий белок	65–80 г/л
2	Альбумины	40–50 г/л
3	Глобулины	20–35 г/л
4	Фибриноген	2–4 г/л
5	Остаточный азот	14,3–28,5 ммоль/л
6	Количество гемоглобина	м: 130–160 г/л ж: 115–145 г/л
7	Аминокислоты	4 ммоль/л
8	Мочевина	2,5–8,3 ммоль/л
9	Мочевая кислота	м: 262–452 мкмоль/л, ж: 137–393 мкмоль/л
10	Общий билирубин	8,5–20,5 мкмоль/л
11	Прямой билирубин	0–5,1 мкмоль/л
12	Непрямой билирубин	до 16,5 мкмоль/л
II. Электролиты, показатели рН		
13	Калий (плазмы)	3,6–6,3 ммоль/л
14	Натрий	135–152 ммоль/л
15	Кальций общий	2,2–2,75 ммоль/л
16	Кальций свободный	1–1,15 ммоль/л
17	Магний	0,8–1,0 ммоль/л
18	Железо	9–31 мкмоль/л
19	Хлориды	95–100 ммоль/л
20	Гидрокарбонат ион	19–25 ммоль/л
21	Неорганические фосфаты	0,81–1,55 ммоль/л
22	рН крови артериальной	7,40
23	рН крови венозной	7,35
24	Крайние пределы рН, совместимые с жизнью	7,0–7,8

Окончание таблицы 6

III. Ферментативная активность, гормоны		
25	АСТ (аспартатаминотрансфераза)	0,1–0,45 ммоль/ (л × ч)
26	АЛТ (аланинаминотрансфераза)	0,1–0,68 ммоль/ (л × ч)
27	ЛДГ (лактатдегидрогеназа)	< 7 ммоль/ (л × ч)
28	Альфа-амилаза	24–151 Ед/л
29	Кислая фосфатаза	3–10 Ед/л
30	Щелочная фосфатаза	30–90 Ед/л
31	Холинэстераза	5–12 Ед/мл
32	Альдостерон	<220 нмоль/л
33	Ангиотензин II	10–30 нмоль/л
34	Кальцитонин	<50 нг/л
35	T ₃	1,1–2,9 нмоль/л
36	T ₄	64–154 нмоль/л
37	B ₁₂	180–900 пг/мл
IV. Углеводный и липидный обмен		
38	Глюкоза	3,3–5,5 ммоль/л
39	Общие липиды	3,5–8 г/л
40	Триглицериды	0,5–2,1 ммоль/л
41	Общий холестерин	менее 5,2 ммоль/л
42	ЛПВП	0,9–1,9 ммоль/л
43	ЛПНП	менее 2,2 ммоль/л
44	Жирные кислоты	0,5 ммоль/л
45	Кетоновые тела	0,5 ммоль/л
46	Лактат	0,9–1,7 ммоль/л
V. Физико-химические показатели		
47	Осмотическое давление	7,6–8,1 атм
48	Онкотическое давление	0,03–0,04 атм
49	Вязкость крови	5 г / (см×с)
50	Относительная плотность	1,05–1,06

КРОВЬ-2. ОБМЕН ГЕМОГЛОБИНА

Гемоглобин — сложный железосодержащий белок, относится к классу гемопротеинов.

Молекула гемоглобина взаимодействует с различными лигандами, образуя производные гемоглобина:

1. Дезоксигемоглобин — H₂Nb — не связанный с кислородом и содержащий гем с двухвалентным железом Fe²⁺.

2. Оксигемоглобин — H₂NbO₂ — полностью оксигенированный гемоглобин, связанный с четырьмя молекулами кислорода.

3. Карбгемоглобин — HbCO_2 — гемоглобин, связанный с CO_2 . Выполняет функцию выведения CO_2 из тканей к легким. Соединение нестойкое, легко диссоциирует в легочных капиллярах. Этим путем выводится до 10–15 % CO_2 .

4. Карбоксигемоглобин — HbCO — образуется при отравлении оксидом углерода (II), при этом гемоглобин теряет способность связывать кислород и наступает смерть от удушья.

5. Метгемоглобин — MetHb — образуется при действии окислителей (нитрит натрия, нитробензол). Содержит железо в трехвалентной форме Fe^{3+} и теряет способность к переносу кислорода. В норме образуется небольшое количество метгемоглобина — примерно 0,5 % в сутки.

Синтез гема

Гем является простетической группой многих белков: гемоглобина, миоглобина, цитохромов митохондриальной ЭТЦ, цитохрома P_{450} , ферментов каталазы, пероксидазы, цитохромоксидазы, триптофанпиролазы. Наибольшее количество гема содержат эритроциты, заполненные гемоглобином, мышечные клетки, имеющие миоглобин, и клетки печени, содержащие цитохром P_{450} .

Гем синтезируется во всех тканях, но с наибольшей скоростью в костном мозге и печени. В костном мозге гем необходим для синтеза гемоглобина (рисунок 119), в гепатоцитах — для образования цитохрома P_{450} .

Синтезированный в митохондриях гем индуцирует синтез цепей глобина на полирибосомах. Цепи глобина формируют глобулы и соединяются с гемом. 4 глобулы нековалентно соединяются в гемоглобин.

Порфирии — гетерогенная группа заболеваний, вызванная нарушениями синтеза гема вследствие дефицита одного или нескольких ферментов.

Талассемия — генетическое заболевание, обусловленное отсутствием или снижением синтеза одной из цепей гемоглобина. В зависимости от того, формирование какой глобиновой цепи нарушается, выделяют α , β , γ , ϵ -талассемии. Талассемии делятся так же на гомозиготные и гетерозиготные.

Старые поврежденные эритроциты фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и перевариваются в лизосомах. При распаде гемоглобина образуется жёлчный пигмент билирубин (рисунки 120, 121). Дальнейший катаболизм билирубина в печени, кишечнике и почках приводит к образованию уробилиногенов и уробилина, которые выводятся с калом и мочой. Железо, освобождающееся при распаде гема, снова используется для синтеза железосодержащих белков.

Билирубин — желчный пигмент, продукт восстановления биливердина:

1. **Непрямой** (неконъюгированный, несвязанный) билирубин — фракция сывороточного билирубина, не соединяющаяся в клетках печени с глюкуроновой кислотой.

2. **Прямой** (связанный, конъюгированный) билирубин — фракция сывороточного билирубина, соединяющаяся в клетках печени с глюкуроновой кислотой с образованием диглюкуронида билирубина.

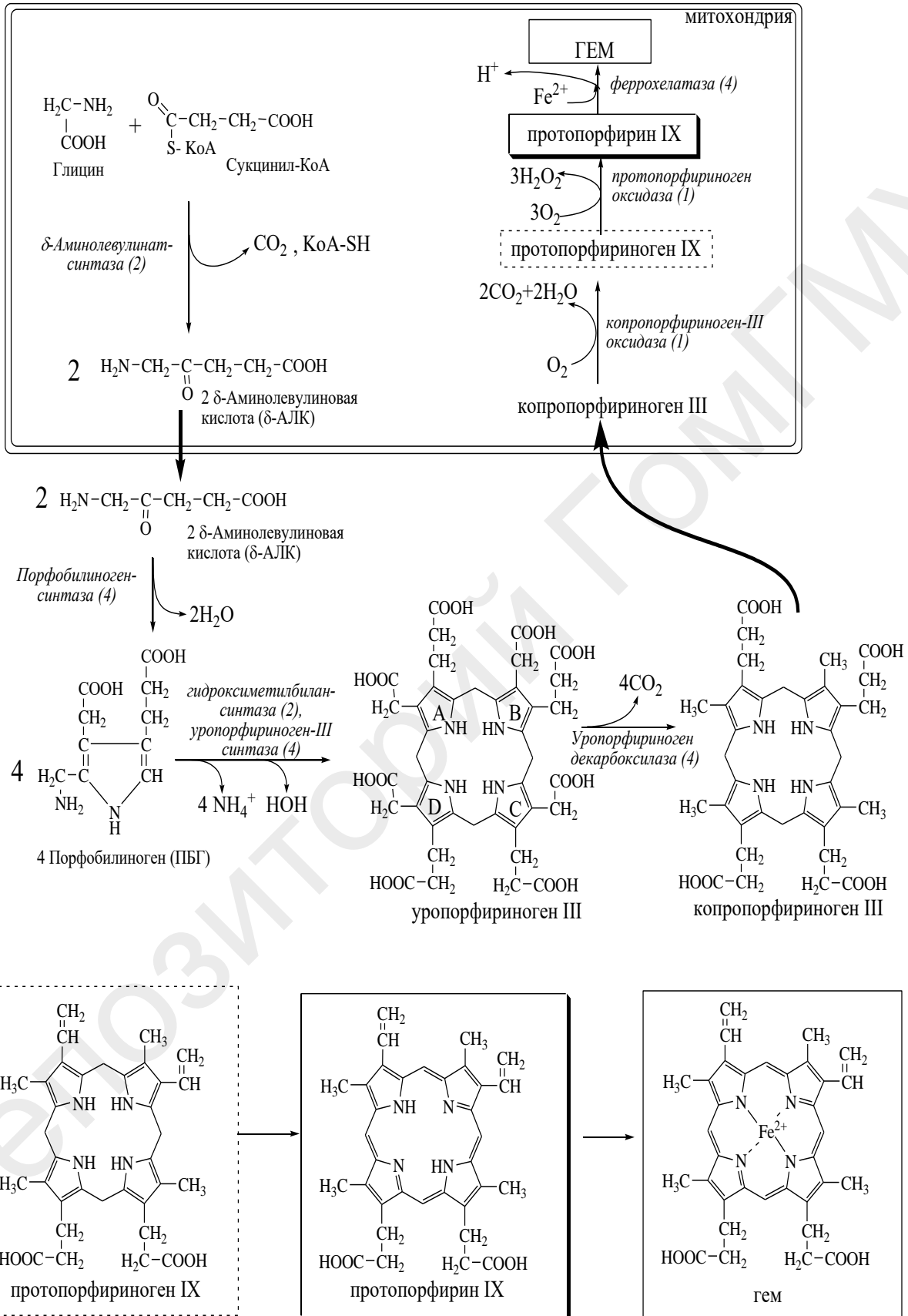


Рисунок 119 — Последовательность реакций синтеза гема

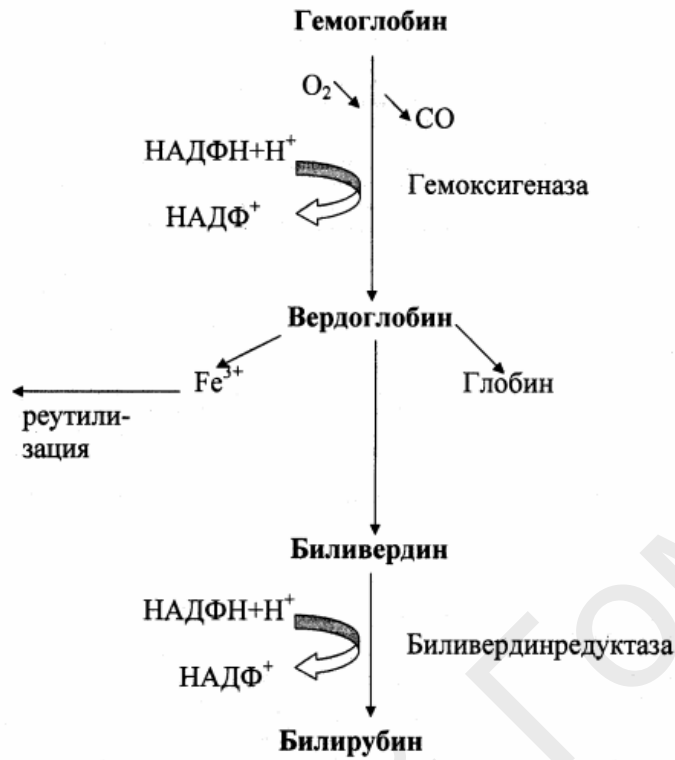


Рисунок 120 — Схема катаболизма гемоглобина

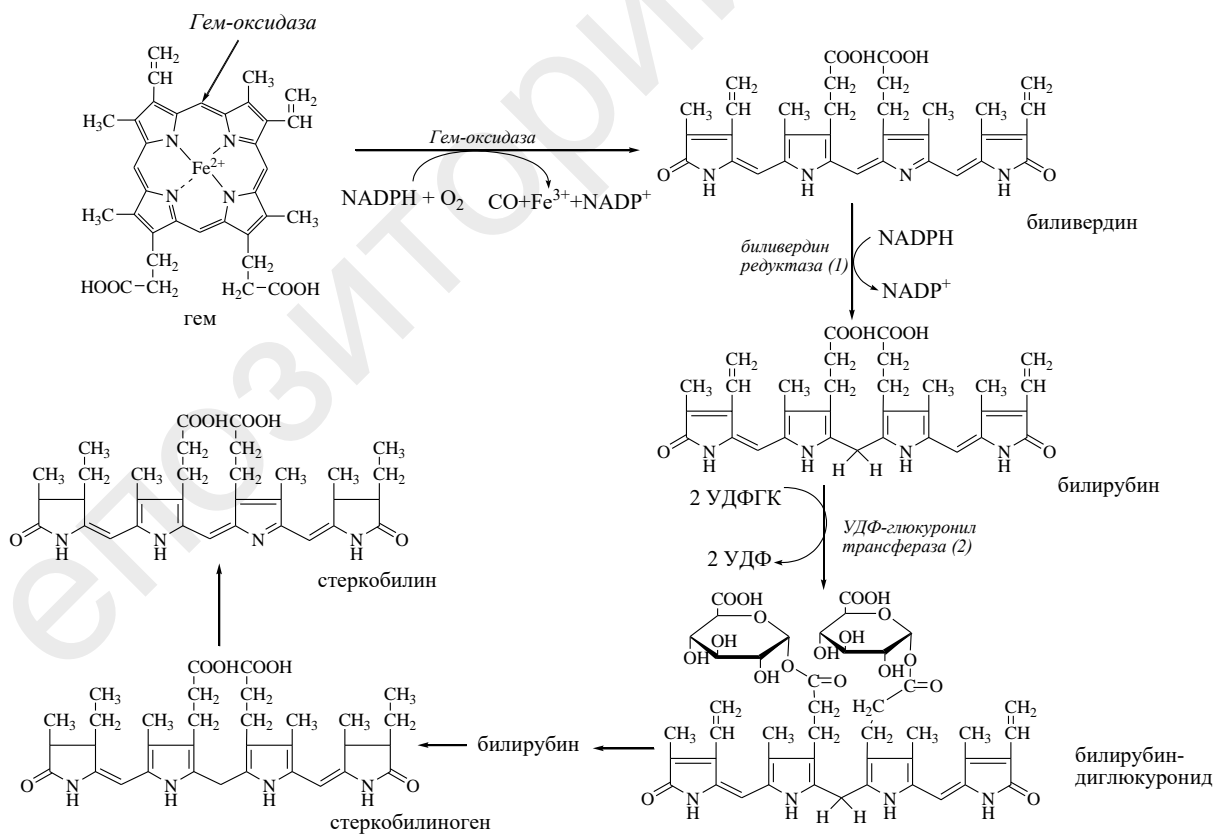


Рисунок 121 — Последовательность реакций катаболизма гема

Метаболизм железа

В организме взрослого человека содержится 3–4 г железа, из этого количества около 3,5 г находится в плазме крови. Гемоглобин эритроцитов содержит примерно 68 % всего железа организма, ферритин — 27 % (резервное железо печени, селезенки, костного мозга), миоглобин (в мышцах) — 4 %, трансферрин (в плазме крови) — 0,1 %. На долю всех содержащих железо ферментов приходится примерно 1 % железа, имеющегося в организме.

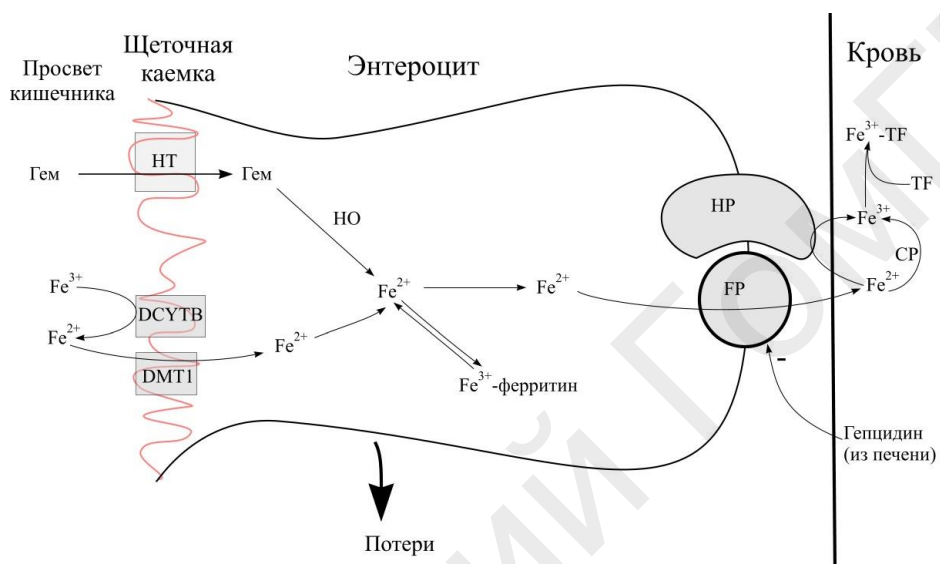


Рисунок 122 — Транспорт железа в энтероците: HT — гемтранспортирующий белок; HO — гемоксидаз; DCYTB — дуоденальный цитохром b; DMT1 — переносчик двухвалентных металлов; FP — ферропортин; HP — гепестин; CP — церулоплазмин, TF — трансферрин

Метаболизм эритроцита

Кроме традиционного ПФП и гликолиза у эритроцитов многих млекопитающих есть свой специфический шунт (рисунок 124) — 2,3-дифосфоглицератный.

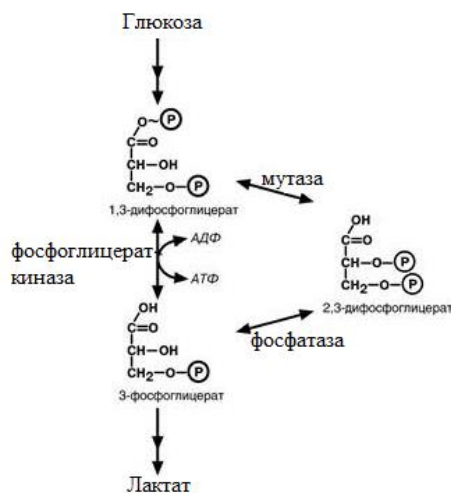


Рисунок 124 — Шунт Раппорта (2,3-дифосфоглицератный шунт)

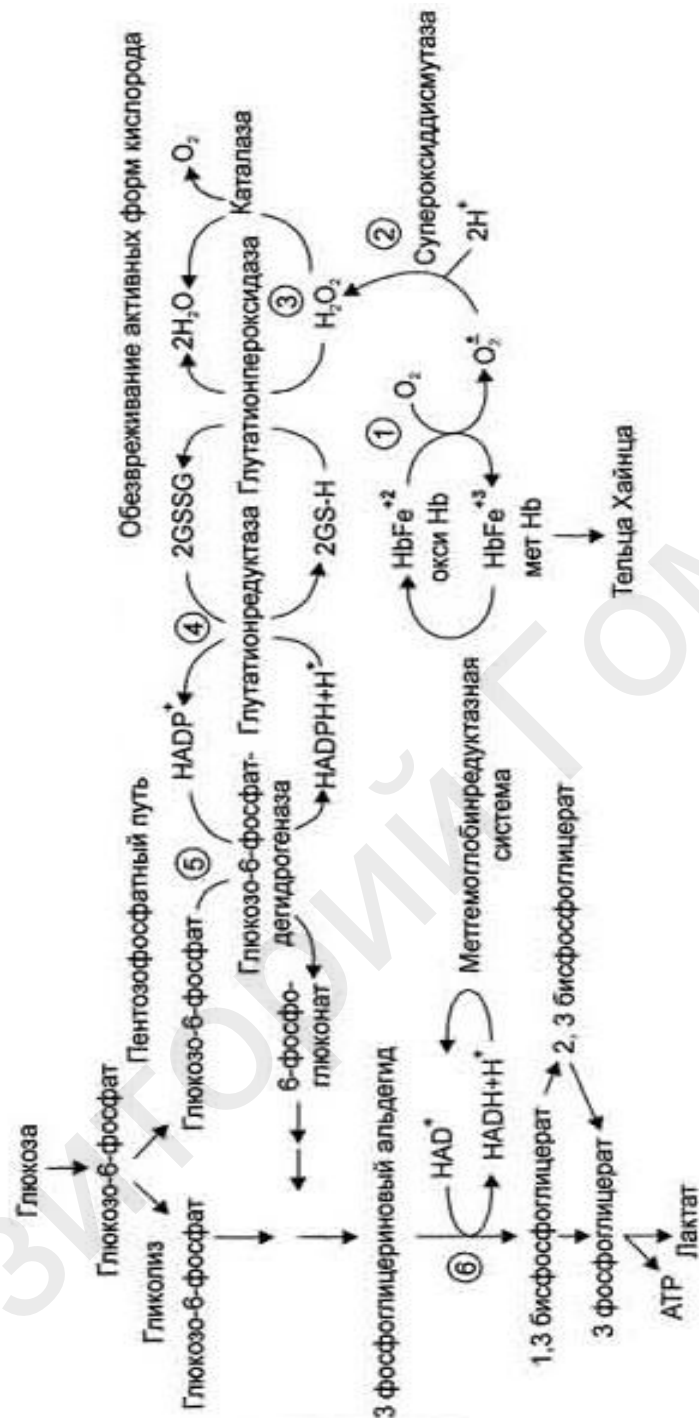


Рисунок 123 — Особенности метаболизма эритроцита: 1 — спонтанное окисление Fe^{2+} в геме гемоглобина — источник супероксидного аниона в эритроцитах; 2 — СОД превращает супероксидный анион в пероксид водорода и воду: $\text{O}_2^- + \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$; 3 — пероксид водорода расщепляется каталазой: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ или глутатионпероксидазой: $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$; 4 — Глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион: $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP}^+$; 5 — NADPH, необходимый для восстановления глутатиона, образуется на окислительном этапе ПФП превращения глюкозы; 6 — NADH, необходимый для восстановления гемоглобина метгемоглобинредуктазной системой, образуется в глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции гликолиза

В эритроцитах присутствует дифосфоглицератмутаза, которая активируется дефицитом кислорода и катализирует превращение 1,3-ДФГ в 2,3-ДФГ в обход фосфоглицераткиназной реакции гликолиза. В условиях гипоксии до 20 % глюкозы идет по этому пути. Образующаяся 2,3-ДФГ уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, что способствует переходу кислорода из гемоглобина в ткани (рисунок 125).

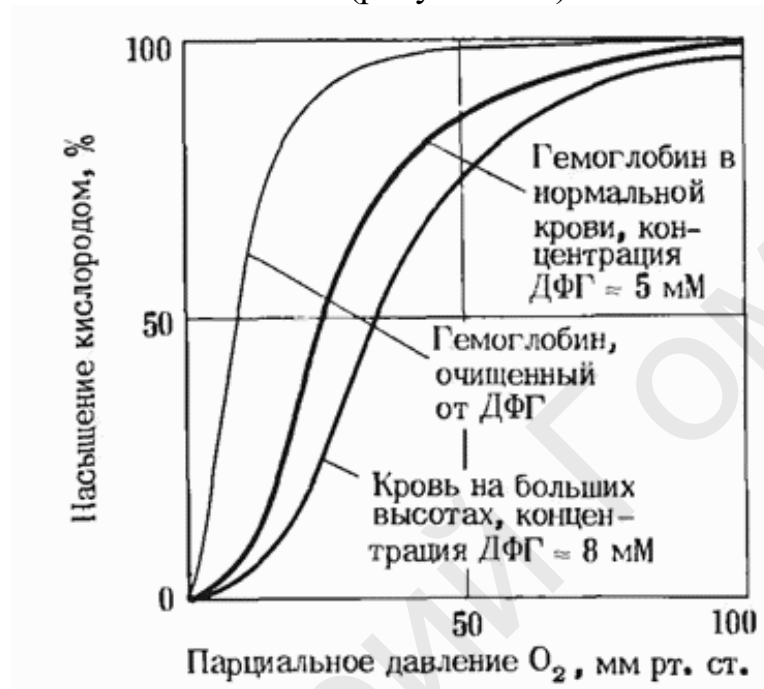


Рисунок 125 — Влияние ДФГ на кривую насыщения гемоглобина кислородом

Далее 2,3-ДФГ под действием 2,3-дифосфоглицератфосфатазы превращается в 3-ДФГ, который возвращается в реакции гликолиза.

При 2,3-дифосфоглицератном шунте в гликолизе не синтезируется АТФ, а свободная энергия 1,3-ФГК, рассеивается в форме теплоты.

БИОХИМИЯ ПОЧЕК В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Почка — парный орган. Ткань почек состоит из 2 зон: внешней (корковой) и внутренней (мозговой). Функциональной единицей почек является нефрон. В нефроне происходят три главных процесса: фильтрация в клубочках, реабсорбция и секреция в канальцах (процесс образования мочи).

Почечный порог реабсорбции равен наименьшей концентрации реабсорбируемого вещества, при которой достигается транспортный максимум реабсорбции (ТМ). ТМ равен скорости транспорта вещества белком-переносчиком в условиях насыщения его переносимым веществом. Для глюкозы почечный порог реабсорбции равен 10–12 ммоль/л.

Функциональную возможность почек в мочеобразовании оценивают с помощью коэффициента очищения — клиренса.

Клиренс вещества — это объем плазмы крови, который полностью очищается от вещества почками за 1 мин.

Гомеостатические функции почек:

1. Экскреторная (удаление продуктов обмена, продукция мочи).
2. Неэксекреторная — регуляция:
 - 2.1. Водно-электролитного баланса и КОС (рисунок 126, 127).
 - 2.2. Объема циркулирующей крови и АД (ренин).
 - 2.3. Эритропоэза (эритропоэтин).
 - 2.4. Са-Р обмена — образование витамина D₅ (кальцийтриола).
 - 2.5. Гормонального баланса (катаболизм гормонов).
 - 2.6. Метаболическая (в коре почки — аэробный метаболизм, в мозговом слое — анаэробный).

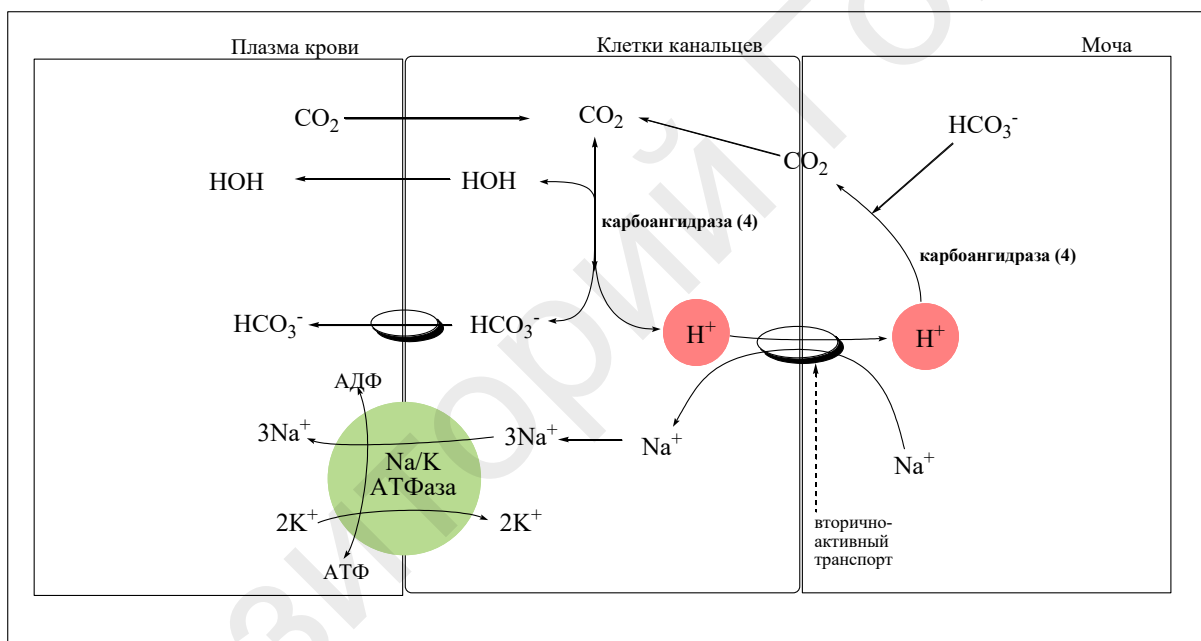


Рисунок 126 — Ацидогенез в почках

В клетках дистального канальца происходит секреция H⁺. Она включает в себя процесс образования CO₂ в метаболических реакциях, который под действием карбоангидразы соединяется с водой с образованием H₂CO₃. H₂CO₃ диссоциирует на H⁺ и HCO₃⁻. H⁺ в обмен на ион Na⁺ секретируется в просвет канальца. А Na⁺ и HCO₃⁻ диффундируют в кровь, обеспечивая ее подщелачивание.

При ацидозе экскреция катиона аммония с мочой увеличивается, т. к. ацидоз активизирует глутаминазу и она активно отщепляет аммиак от ГЛН, который в свою очередь активно захватывает протоны и тем самым ликвидирует ацидоз. При алкалозе экскреция катиона аммония с мочой ниже,

чем при ацидозе. Возможно, экскреция аммиака в виде аммонийных солей служит в большей степени именно для выведения кислот, а не азота.

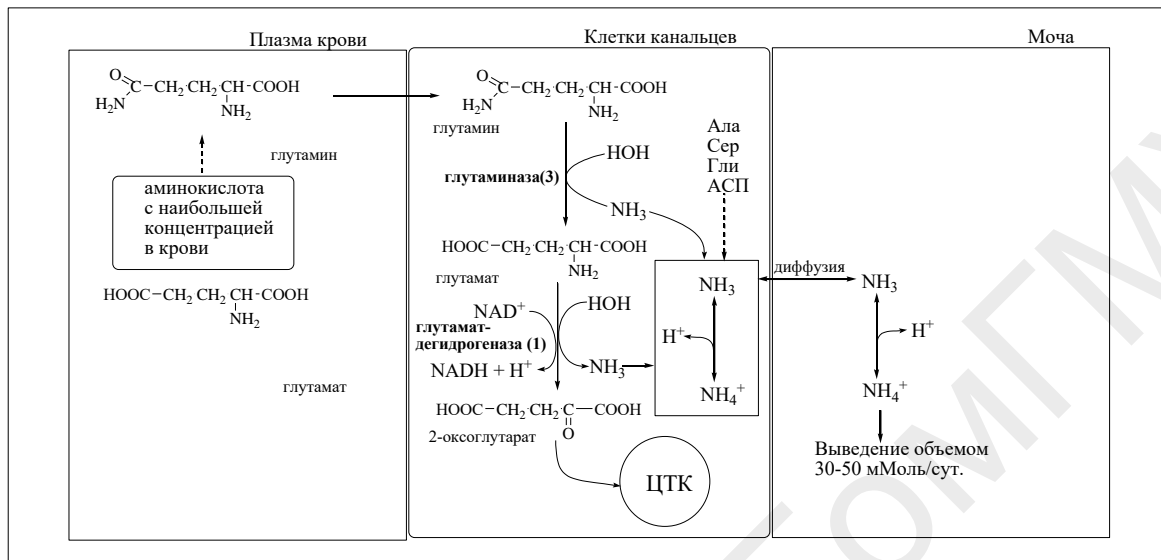


Рисунок 127 — Аммионогенез в почках

Синтез креатинина

1. Гуанидинацетат (рисунок 128) синтезируется в почках, креатин — в печени, креатинфосфат — в мышцах.
2. Креатинин в своем составе выделяет в мочу часть азота распадающихся белков.
3. Креатинфосфат — запасная форма энергии в мышцах наряду с АТФ.
4. Креатинкиназа кардиомиоцитов является самым ранним маркером острого инфаркта миокарда.
5. Креатинин не адсорбируется в почечных канальцах, таким образом можно оценить клубочковую фильтрацию (сравнить креатинин в крови и в моче).

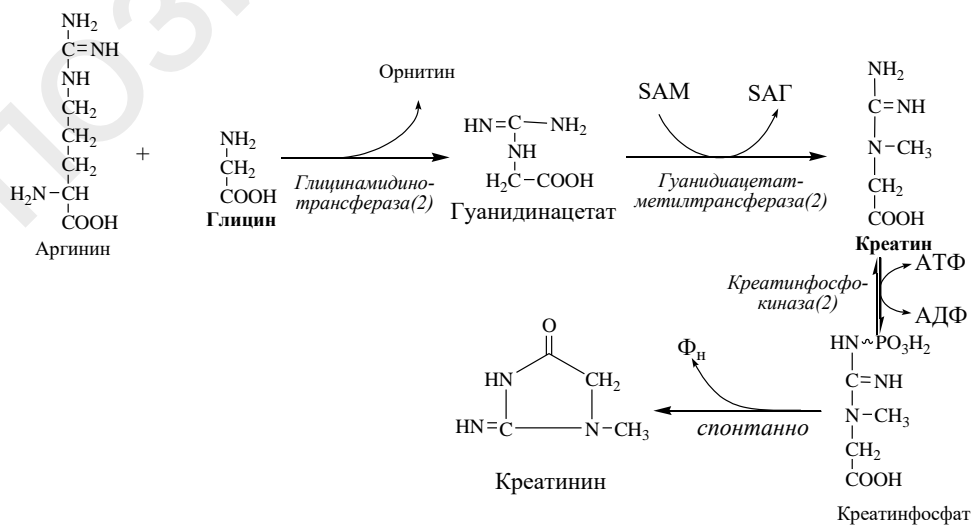


Рисунок 128 — Последовательность реакций синтеза креатинина

БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ. ОБМЕН КСЕНОБИОТИКОВ

Детоксикация ксенобиотиков

Печень играет главную роль в обезвреживании токсических веществ, которые образуются в организме (аммиак, билирубин) и ксенобиотиков, которые поступают из внешней среды (продукты гниения аминокислот, лекарства, тяжелые металлы).

Ксенобиотики — это чужеродные вещества, которые попадают в организм из внешней среды (с вдыхаемым воздухом, пищей и через кожу) и не могут использоваться организмом в качестве строительного материала или источника энергии. По отношению к организму они могут быть безвредными или токсичными.

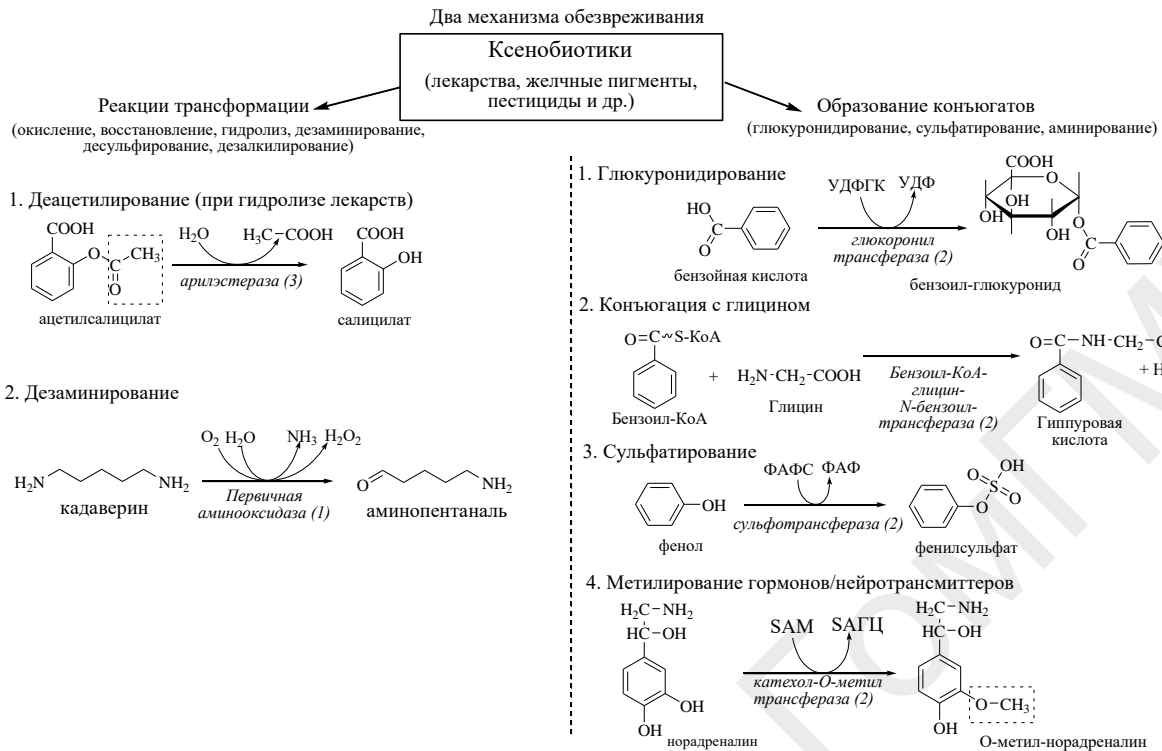
Значительная часть ксенобиотиков, попавших в организм, подвергаются в печени реакциям детоксикации (рисунок 129), в результате которой ксенобиотик увеличивает свою водорастворимость и теряет токсичность. Конъюгированные водорастворимые ксенобиотики выделяются из организма преимущественно с мочой, калом, потом. Летучие ксенобиотики выделяются из организма с выдыхаемым воздухом, гидрофобные — с калом и кожным салом, некоторые гидрофобные ксенобиотики связываются с липидами и белками и накапливаются в различных органах и тканях.

Главной биохимической системой детоксикации является система с участием цитохрома P₄₅₀, которая активно функционирует в печени, почках, слизистой кишечника. Она состоит из трех фаз:

1. ОВР, катализируемые изоферментами цитохрома P₄₅₀.
2. Конъюгация с гидрофильными соединениями при участии ферментов трансфераз.
3. Элиминация модифицированных ксенобиотиков.

БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ И МИОКАРДА

Энергия для процессов сокращения и расслабления поступает в виде АТФ. Некоторый резерв энергии находится в тех небольших количествах АТФ и креатинфосфата, которые есть в мышце. Этого запаса хватает на 10–12 с. Анаэробное расщепление гликогена достигает максимума через 40–50 с непрерывной работы мышцы. Через 60–70 с доминируют уже аэробные процессы благодаря увеличению транспорта O₂ в работающую мышцу (рисунок 130). При аэробном фосфорилировании АТФ образуется в митохондриях, которые в большом количестве окружают мышечное волокно. Сравнительная характеристика белых и красных мышечных волокон приведена в таблице 7, преобразование нервного импульса (электрического) в мышечное (механическое) сокращение — на рисунке 131.



Пример детоксикации фенобарбитала в печени (в 2 стадии)

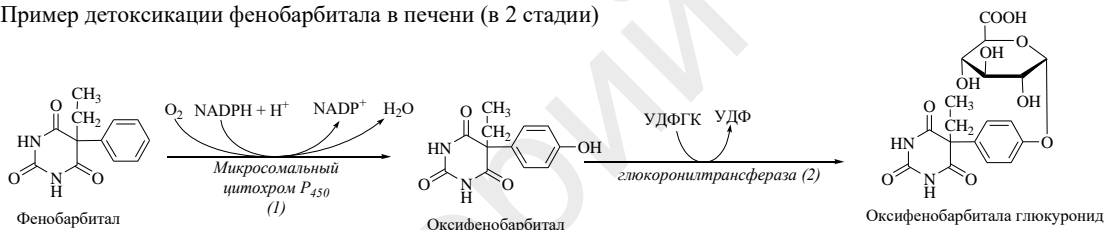


Рисунок 129 — Механизм обезвреживания ксенобиотиков

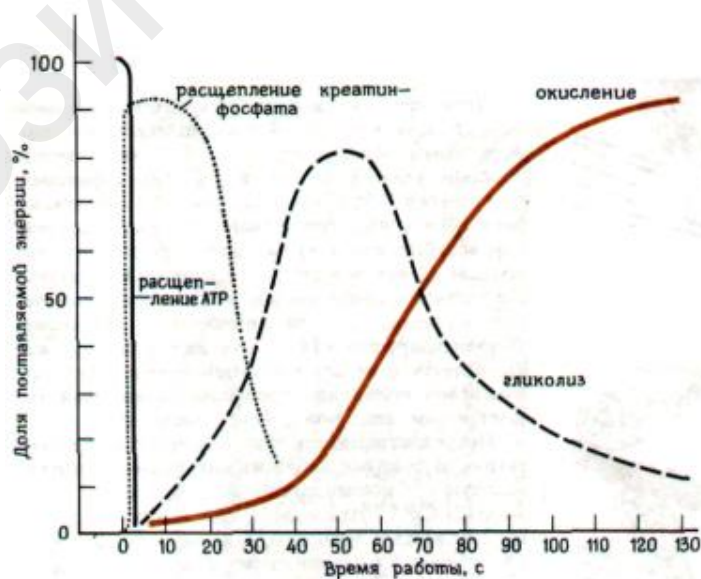


Рисунок 130 — Источники энергии для работы мышц

Таблица 7 — Сравнительная характеристика красных и белых мышечных волокон

Признак	Красные	Белые
Относительный диаметр волокон	Малый	Большой
Тип сокращения	Медленное	Быстрее в 5 раз
Васкуляризация	Высокая	Слабее
Тип обмена	Много (аэробный)	Мало (анаэробный)
Миоглобин	Много	Мало
Главный источник АТФ	Окисление ЖК	Гликолиз
Главный энергорезерв	ЖК (ТАГ, ФЛ)	Гликоген в мышцах
ЭПР	Слабо развит	Хорошо развит
Нервно-мышечный синапс	Слабо развит	Хорошо развит

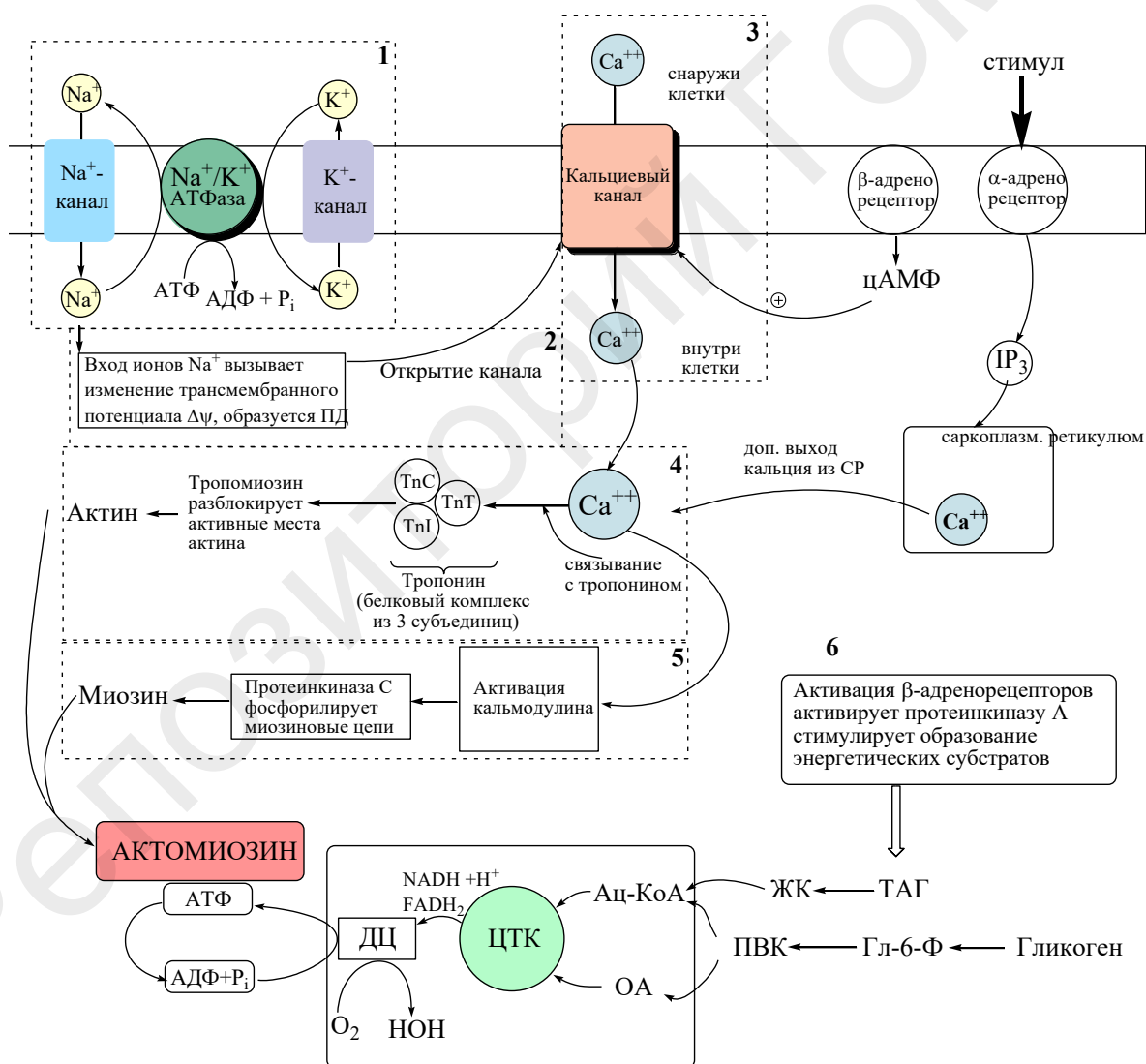


Рисунок 131 — Электромеханическое сопряжение — преобразование нервного импульса (электрического) в мышечное (механическое) сокращение

Буферные дипептиды ансерин и карнозин способствуют стабилизации рН мышечной ткани; β-аланин для их синтеза образуется при катаболизме пиримидинов (рисунок 132). В головном мозге присутствует аналог карнозина — гомокарнозин.

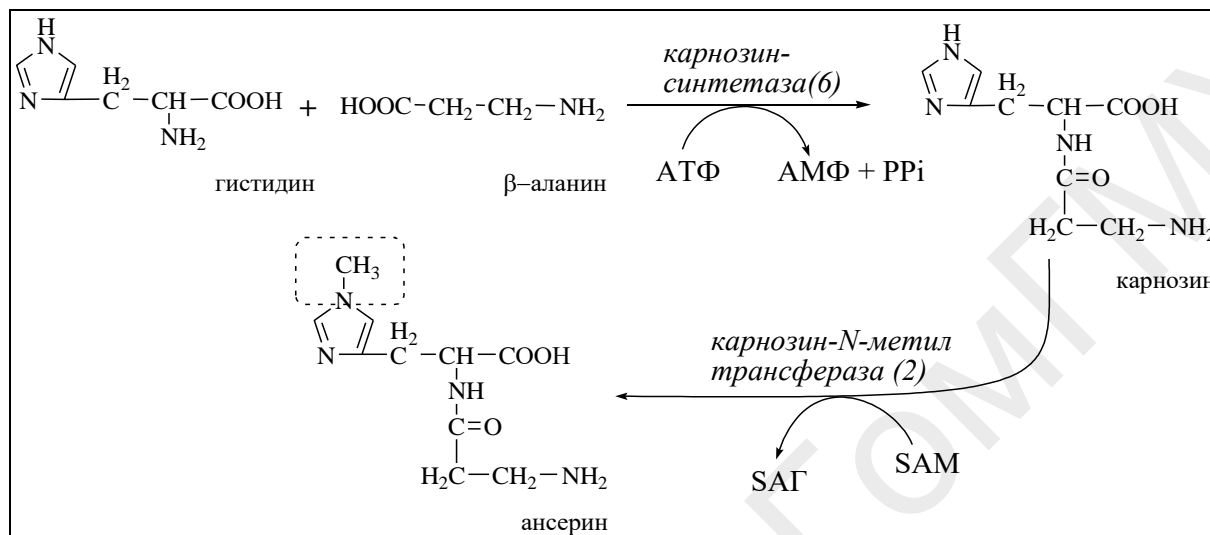


Рисунок 132 — Синтез ансерина и карнозина

Гипокинетический синдром

Гиподинамия — существенное ограничение мышечной силы.

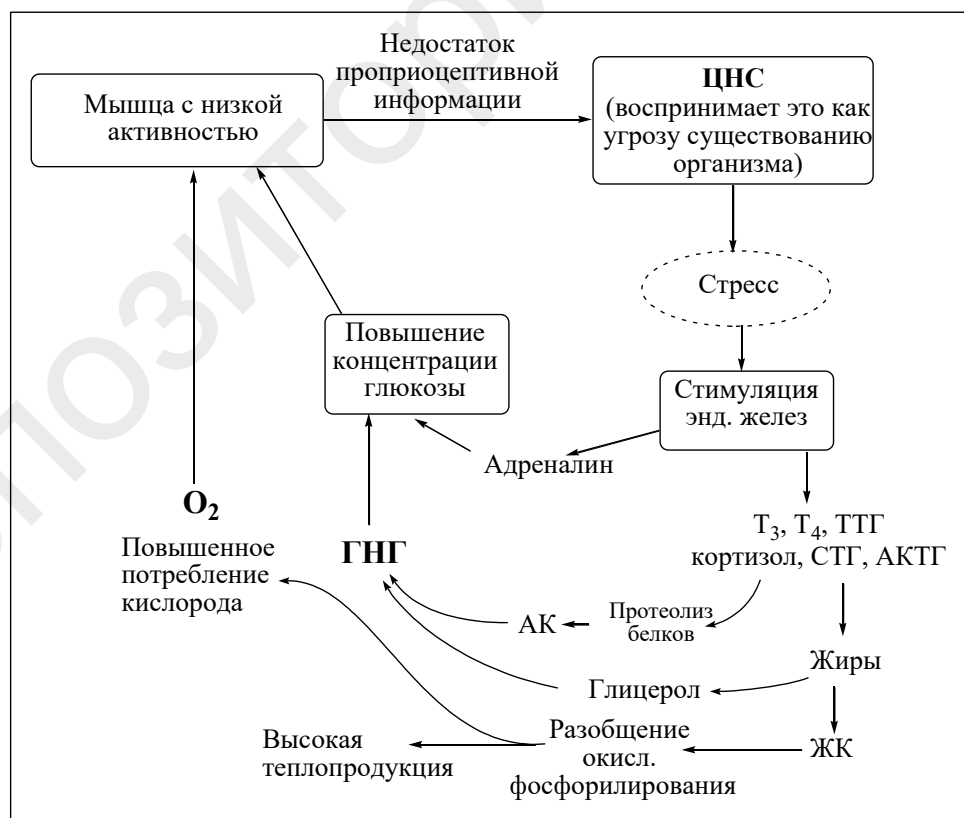


Рисунок 133 — Схема развития гипокинетического синдрома

Гипокинезия — существенное ограничение двигательной активности. Последствия гипокинезии сказываются практически на всех органах — гипокинетический синдром (ГКС).

Гипокинетический синдром (рисунок 133) — диссипативный процесс, вызывающий распад структуры и превращающий ее в тепло, рассеивающееся в окружающей среде. У человека он ассоциирован с развитием 35 групп заболеваний (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, атеросклероз, гипертензия, остеопороз, онкологические заболевания и др.).

БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Передача возбуждения происходит в нервных окончаниях (синапсах), которые являются местом контакта между нейронами, а также между нейронами и мышечными клетками. В концевых пластинках хранятся химические вещества, *нейромедиаторы*, выполняющие сигнальные функции. При поступлении нервного импульса медиаторы выделяются в синаптическую щель, передавая возбуждение нейронам или мышечным клеткам. Для нервных клеток характерно высокое содержание липидов — 50 % от сухой массы. Фракция липидов включает ранообразные фосфо-, глико- и сфинголипиды.

Главный потребитель энергии Na^+/K^+ -АТРаза. Образует потенциал покоя 60 mV. После прохождения импульса (потенциала действия) потенциал покоя вновь восстанавливается (рисунок 134).

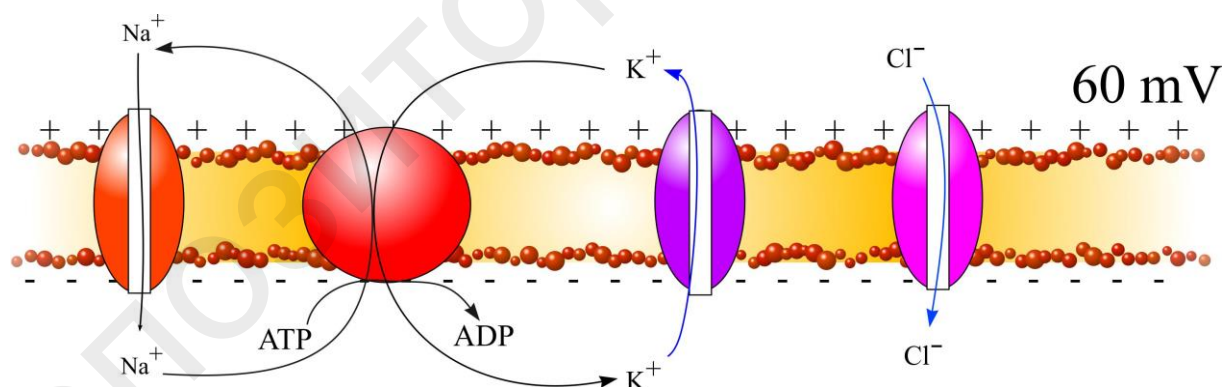


Рисунок 134 — Механизм электрогенеза

Энергетический обмен головного мозга

Головной мозг хорошо снабжается кровью и имеет интенсивный энергетический обмен. Хотя головной мозг составляет около 2 % массы тела, при спокойном состоянии организма он утилизирует около 20 % поглощенного кислорода и 60 % глюкозы, которая полностью окисляется до CO_2 и H_2O в цитратном цикле и путем гликолиза. В клетках головного мозга практически единственным источником энергии, который должен посту-

пять постоянно, является *глюкоза*. Только при продолжительном голодании клетки начинают использовать дополнительный источник энергии — *кетонные тела*. Запасы гликогена в клетках головного мозга незначительны. ЖК, которые в плазме крови транспортируются в виде комплекса с альбумином, не достигают клеток головного мозга из-за *гематоэнцефалического барьера*. АМК не могут служить источником энергии для синтеза АТФ, поскольку в нейронах отсутствует глюконеогенез. Зависимость головного мозга от глюкозы означает, что резкое падение уровня глюкозы в крови, например в случае передозировки инсулина у диабетиков, может стать опасным для жизни. В клетках центральной нервной системы наиболее энергоемким процессом, потребляющим до 40 % производимого АТФ, является функционирование *транспортной Na^+/K^+ -АТФ-азы* (Na^+/K^+ -«насоса») клеточных мембран. Активный транспорт ионов Na^+ и K^+ компенсирует постоянный поток ионов через ионные каналы. Кроме того, АТФ используется во многих биосинтетических реакциях. Энергетический обмен головного мозга представлен на рисунке 135.

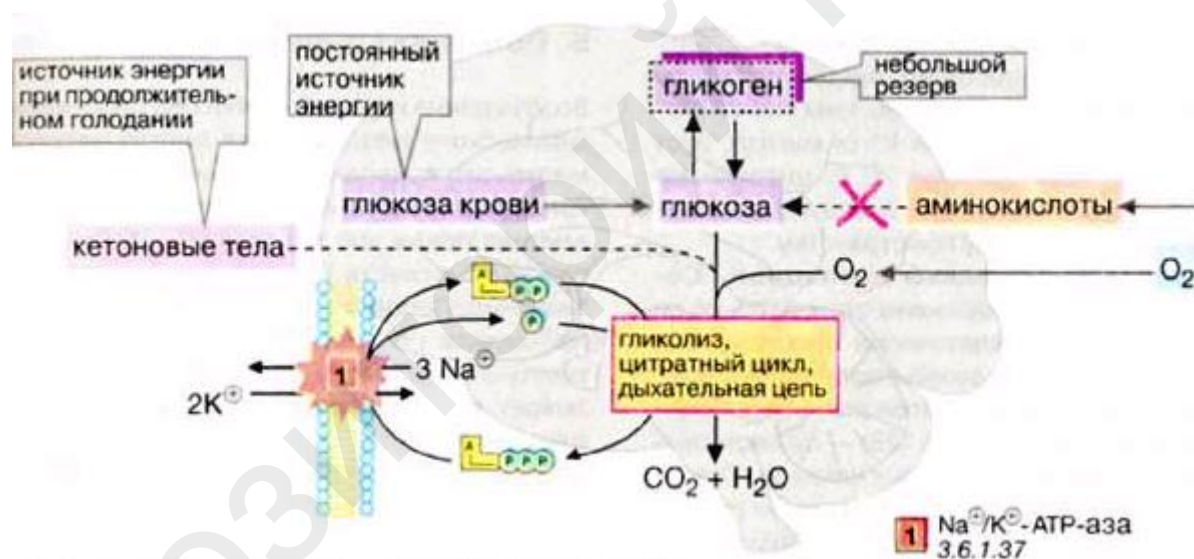


Рисунок 135 — Энергетический обмен головного мозга

В клетках головного мозга идет активный метаболизм АМК. В головном мозге концентрация АМК почти в 8 раз выше, чем в плазме крови, и существенно выше, чем в печени. В особенности высоким является уровень *глутамата* (примерно 5–10 мМ) и *аспартата* (2–3 мМ). Эти АМК образуются в реакции трансаминирования из промежуточных метаболитов цитратного цикла, 2-оксоглутарата и оксалоацетата. В тканях мозга интенсивно протекают метаболические превращения АМК, такие как окислительное дезаминирование, трансаминирование, модификация боковой цепи и др. В особенности важной для нормального функционирования головном-

ЛИТЕРАТУРА

1. Биологическая химия: учеб. / А. Д. Таганович [и др.]; под общ. ред. А. Д. Тагановича. — Минск: Выш. шк., 2016. — 671 с.
2. Биологическая химия: учеб. / В. К. Кухта [и др.]; под ред. А. Д. Тагановича. — Минск: Асар, М.: БИНОМ, 2008. — 688 с.
3. *Николаев, А. Я.* Биологическая химия / А. Я. Николаев. — 3-е изд., перераб. — МИА, 2007. — 568 с.
4. Биохимия: учебник для вузов / Л. В. Авдеева [и др.]; под ред. Е. С. Северина. — 5-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2009. — 768 с.

ISBN 978-985-588-166-8



9 789855 881668

Учебное издание

Грицук Александр Иванович
Свергун Валентина Тимофеевна
Коваль Александр Николаевич и др.

СХЕМЫ И РЕАКЦИИ
ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

Учебно-методическое пособие

3-е издание, стереотипное

Редактор **Т. М. Кожемякина**
Компьютерная верстка **Ж. И. Цырыкова**

Подписано в печать 18.09.2019.

Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 8,13. Тираж 150 экз. Заказ № 415.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.

Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель