

ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ -
филиал федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ю.К. ВАСИЛЕНКО, Е.Г. ДОРКИНА, И.В. СКУЛЬТЕ,
А.М. ТЕМИРБУЛАТОВА

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ
БИОХИМИИ В ФАРМАЦИИ

учебное пособие для самоподготовки студентов, обучающихся
по специальности 33.05.01 «Фармация»

Пятигорск, 2021

УДК 577.1.001.4(07)

ББК 28. 072 я 73

В 19

Рецензент: профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, д-р. биол. наук, В.Е. Погорелый

Ю.К. Василенко, Е.Г. Доркина, И.В. Скульте, А.М. Темирбулатова

В19 Основные понятия и термины биохимии в фармации: учебное пособие для самоподготовки студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация» /Ю.К. Василенко, Е.Г. Доркина, И.В. Скульте, А.М. Темирбулатова. - Пятигорск: ПМФИ - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 2021. - 135с.

Учебное пособие составлено в соответствии с Рабочей программой по биологической химии специальность: 33.05.01 «Фармация» (уровень специалитета). В пособии представлены основные понятия биохимии с использованием схем, таблиц. Учебное пособие предназначено для самостоятельной работы русскоязычных иностранных студентов с целью изучения и понимания основ биохимии.

УДК 577.1 (076.3)

ББК 28.072 я 73

Печатается по решению ЦМК ПМФИ - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

© ПМФИ - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 2021

ПРЕДИСЛОВИЕ

Многолетний опыт преподавания биохимии в медико-фармацевтическом вузе показал необходимость наличия у студента легко доступного и понятного студенту учебного материала, кратко освещающего разделы курса биохимии. В пособии содержатся сведения по фундаментальным вопросам структуры и функции биополимеров, основным путям обмена веществ в организме, молекулярным механизмам хранения и реализации генетической информации, биосинтезу белков, регуляции метаболизма, особенностям обмена в отдельных органах и тканях, по основным вопросам фармацевтической биохимии. Следует подчеркнуть, что пособие, естественно, не может заменить учебник и лекции. Предполагается, что настоящее пособие будет служить студенту, предварительно прослушавшему лекции и проработавшему разделы учебника и специальную литературу, дополнительным справочным материалом, так сказать «скорой помощью», облегчающим самоподготовку в период сдачи зачетов и экзаменов.

РАЗДЕЛ I. ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ.

Биохимия – наука о химическом составе живой материи и химических процессах, протекающих в живых организмах и лежащих в основе их жизнедеятельности.

Задачей биохимии является исследование функционального значения всех веществ и продуктов их превращения в организме, исследование закономерностей перехода физико – химических процессов, совершающихся в живых телах, в физиологические функции.

Цели и задачи исследования определяют уровень исследования: молекулярно – атомный, субклеточный, клеточный, тканевой, органосистемный, организменный, популяционный или уровень биоценоза.

Достижения в биохимии и ее методы использования в медицине, фармации, биотехнологии и в различных отраслях промышленности. Биохимия связана с различными областями естественных наук, служит базисной наукой для медицины фармации, в частности, на ее основе сформировалась биофармация и фармакокинетика.

Основными органическими соединениями, входящими в состав организма, являются белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды.

Органические молекулы, входящие в состав организмов имеют различные размеры и могут достигать по массе многие сотни и миллионов дальтон. Содержание молекул с большой молекулярной массой в живых организмах достигает больших величин. Все виды живых организмов содержат приблизительно 10^{10} - 10^{12} различных белков и около 10^{10} различных нуклеиновых кислот.

Макромолекулы построены из сочетания большого количества небольших, простой структуры молекулы – строительных белков: белки – из различных аминокислот, нуклеиновые кислоты – из различных мононуклеотидов, полисахариды – из моносахаридов, липиды, в основном – из жирных кислот и глицерина.

На уровень макромолекул прослеживается довольно четкая функциональная специализация, тогда как функции их строительных белков – более многогранная. Нуклеиновые кислоты – носители и передатчики генетической информации, обеспечивают воспроизводство организмов. Белки являются главным образом катализаторами химических реакций, с помощью которых реализуется генетическая информация и совершается обмен веществ, а также являются пластическим материалом. Липиды и углеводы – источники энергии и форма хранения энергии, частично – структурный материал клеток.

Молекулярная организация живого начинается с простых молекул предшественников (CO_2 , H_2O , N_2), поступающих из внешней среды. Более высокие уровни молекулярной организации живого осуществляются с помощью ферментов через ряд промежуточных продуктов при нарастающей их молекулярной массе в процессе обмена веществ, приводящего к образованию надмолекулярных комплексов и, наконец, клетки.

Клетка имеет сложную структуру, включающую ядро и цитоплазму с находящимися в ней органеллами: митохондриями, аппаратом Гольджи, лизосомами, эндоплазматической сетью и др. Органеллы и сама клетка окружены липопротеидными мембранами с избирательной проницаемостью. Большинство ферментов в клетке находится внутри тех или иных органелл и лишь частично – в цитоплазме.

Формирование сложной организации живого осуществляется благодаря обмену веществ и энергии. Обмен веществ и энергии есть способность живых организмов использовать из внешней среды энергию и вещества, а в удобной для утилизации форме и одновременно возвращать в среду эквивалентное количество энергии и вещества в удобной для утилизации форме и одновременно возвращать в среду эквивалентное количество энергии и вещества в форме, менее удобной для утилизации.

Обмен веществ и энергии складывается из двух противоположных процессов: ассимиляции (анаболизма) и диссимиляции (катаболизма). Все

химические реакции обмена веществ и энергии связаны друг с другом общими промежуточными продуктами и протекают в организме благодаря наличию ферментов. Движущей силой обмена вещества и энергии являются ферменты.

Поглощаемую из внешней среды энергию живые организмы получают в форме либо солнечного света, либо в виде энергии химических связей. Процесс улавливания, сохранения и реализации поступающей из внешней среды энергии осуществляется благодаря функционированию универсальной для всех видов живых организмов систем АТФ \leftrightarrow АДФ.

Процесс обмена веществ и энергии способен саморегулироваться. Регуляция в организме осуществляется на разных уровнях и особенно сложна у высокоорганизованных организмов, имеющих нервную и гормональную системы. Как нервная, так и гормональная регуляция реализуется путем химических реакций с участием ферментов. На молекулярном уровне регуляция обмена веществ осуществляется в простейшем случае по типу обратной связи. При накоплении метаболитов до некоторой критической величины они выступают как сигнал или ведут себя как ингибиторы, обеспечивающие уменьшение синтеза ферментов клеткой или уменьшение скорости ферментативных реакций, приводящих к образованию этих метаболитов.

РАЗДЕЛ II. ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ КЛЕТКИ. УГЛЕВОДЫ. ЛИПИДЫ. ВОДА И МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА. ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ.

Живое вещество отличается от неживого по элементарному составу и включает более 60 элементов из химических элементов обнаруженных в земной коре. Основными элементами из которых построены живые организмы являются: углерод, сера, кислород, азот, водород, фосфор.

К числу олигобиогенных элементов относятся ионы натрия, калия, магния, кальция. В число микроэлементов живого организма относятся: марганец, железо, медь, цинк и др.

В живых организмах 99% массы большинства клеток состоит из водорода, кислорода, азота, углерода. Их содержание в молекулах живых организмов выше, чем в земной коре. Они наделены важными для жизнедеятельности свойствами, обеспечивающими образование разнообразных химических соединений.

Основными химическими компонентами клетки являются: вода, минеральные вещества, углеводы, липиды, белки, нуклеиновые кислоты.

Вода содержится в разных тканях в количестве от 20% в костной до 85% в ткани головного мозга.

Полярность молекул воды и способность образовывать водородные связи делают воду превосходным растворителем полярных и нейтральных молекул.

Вода также диспергирует вещества, содержащие полярные и гидрофобные группы, которые образуют мицеллы, обращенные к водной среде полярными группами. При этом молекулы воды вокруг мицелл связываются водородными связями. Мицеллы образуют соединения, содержащие как сильно полярные, так и сильно гидрофобные группы. В мицеллах молекулы расположены упорядоченно, гидрофобные группы спрятаны внутрь, а полярные группы располагаются на наружной поверхности.

В воде растворено большинство веществ организма. Биохимические реакции протекают в водной среде. Большая теплоемкость и испарение воды предохраняет организм от чрезмерных колебаний температуры тела.

Важнейшими катионами клеток и жидкостей организма человека являются катионы натрия, калия, магния, а важнейшими анионами – хлорид-, сульфат -, бикарбонат-, фосфат – ионы.

В клетке преобладают ионы калия и фосфат-анион; в клеточной среде – ионы натрия и хлора; концентрация натрия в клеточной среде в 10 раз выше, чем в клетках; концентрация калия внутри клетки в 30 раз выше, чем в внеклеточной жидкости.

Ионы натрия и хлора участвуют в поддержании осмотического баланса и кислотно-щелочного равновесия в жидкостях тела; ионы хлора – важнейшие составные части пищеварительных соков. Ионы меди, цинка, магния входят в структуру ферментов.

Углеводы – это органические соединения, содержащие альдегидную или кетонную группу и гидроксильные группы. Они классифицируются на: а) моносахариды (альдозы, кетозы), б) олигосахариды, в) полисахариды (гомополисахариды, гетерополисахариды).

Важнейшими моносахаридами клеток организма являются α -D-глюкоза, β -D-галактоза, β -D-рибоза, β -D-дезоксирибоза.

Глюкоза выполняет в организме структурную функцию, являясь структурным мономером гликогена и структурным компонентом гликолипидов; выполняет также энергетическую функцию.

Рибоза и дезоксирибоза входят в структуру нуклеиновых кислот; входят в структуру коферментов, построенных по нуклеотидному типу.

Дисахарид сахароза состоит из моносахаридов α -D-глюкозы и β -D-фруктозы.

Дисахарид лактоза состоит из моносахаридов α -D-глюкозы и β -D-галактозы.

Дисахарид мальтоза состоит из двух моносахаридов α -D-глюкозы.

Гомополисахариды имеют структурные мономеры одного типа. К ним относятся крахмал, гликоген.

Гетерополисахариды образованы из мономеров различного строения. К гомополисахаридам относятся гиалуроновая кислота, хондроитинсерная кислота, гепарин.

Крахмал – гомополисахарид. Структурным мономером которого является α -D-глюкоза. Крахмал состоит из двух компонентов: из амилозы (линейная полиглюкоза) и амилопектина (ветвящаяся полиглюкоза). Гликоген – полиглюкоза, ветвящаяся в большей степени, чем амилопектин. Молекулярная масса гликогена больше, чем крахмала. Крахмал, поступающий с пищей, является основным источником углеводов для организма. Гликоген является резервным полисахаридом животных организмов. Синтезируется при избыточном поступлении углеводов в организм и распадается, если снижается содержание глюкозы в крови.

Общим свойством всех липидов является растворимость в органических растворителях и нерастворимость в воде.

Липиды классифицируются на: а) простые (жиры, воски, стериды) и б) сложные (фосфолипиды, гликолипиды).

Триацилглицерины (триглицериды, нейтральные жиры) являются сложными эфирами, образованными трехатомным спиртом, глицерином и высшими жирными кислотами, такими как, например, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая кислоты.

Протоплазматический жир – структурный компонент клетки.

Гицерофосфолипиды подразделяются на лецитины (фосфатидилхолины), кефалины (фосфатидилэтанолламины), серинфосфатиды (фосфатидилсерины). Фосфолипиды входят в структуру клеточных и субклеточных мембран; содержатся в сывороточных липопротеидах.

Холестерин содержит ядро циклопентанпергидрофенантрена и входит в структуру клеточных и субклеточных мембран; является предшественником биологически активных стероидов в организме: витамин Д, стероидных гормонов, желчных кислот.

РАЗДЕЛ III. БЕЛКИ. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ.

Белки - это природные высокомолекулярные соединения, образованные из α - аминокислот, связанных пептидными связями. Они содержат 50% углерода, 7% водорода, 23% кислорода, 16% азота, до 3 % серы. Выполняют в организме функции: каталитическую, структурную, защитную, опорную, сократительную, транспортную, репродуктивную, регуляторную, поддержания кислотно - щелочного равновесия и осмотического давления.

Белки имеют молекулярную массу от 600 до многих миллионов дальтон. Высокая молекулярная масса обуславливает коллоидный характер растворов белков и явление Тиндаля. Аналогичные по строению соединения с меньшей молекулярной массой называют пептидами. Различают ди-, три-, тетра- и т. д. и полипептиды.

Молекулярную массу белков можно определить, используя различные методы: аналитический, электронно-микроскопический, измерения осмотического давления, диффузный, седиментационный, гельфильтрации, электрофоретический.

Молекула белка построена из α -аминокислот. В молекуле белка имеются ковалентные связи (пептидные, дисульфидные) и нековалентные (водородные связи, ионные связи, неполярные связи).

Аминокислоты - это производные карбоновых кислот, у которых один или несколько водородных атомов замещены на аминогруппу. Протеиногенные аминокислоты содержат аминогруппу в α -положении (т.е связанную с первым атомом углерода, считая от карбоксильной группы).

Наиболее рациональной является классификацию аминокислот, основанная на полярности их радикалов при рН7, т.е величине рН, соответствующей внутриклеточным условиям.

Согласно этой классификации аминокислоты подразделяют на 4 класса:

- а) с неполярными радикалами;
- б) с незаряженными полярными радикалами;
- в) с отрицательно заряженными полярными радикалами;
- г) с положительно заряженными полярным радикалами.

Пептидная связь является основной сильной группой и α -связью, которая образуется между α -карбоксильной группой α - аминогруппой соседних аминокислот. Связь между С - и N- атомами в пептидной связи занимает промежуточное положение между одинарной и двойной типами связи, за счет сопряжения электронов, что получило название мезомерия. Мезомерия отличается повышенной стабильностью. Вследствие этого: а) иминогруппа (=NH) пептидной связи не может отщеплять или присоединять протон в диапазоне рН от 0 до 14, б) отсутствует свободное вращение атомов вокруг –С-N-связи, поэтому атомы пептидной связи лежат в одной плоскости, образуя цис- или транс - формы. В нативных белках присутствует транс - форма.

К ковалентным связям в белках относятся пептидная и дисульфидная. Пептидная связь образуется между α -амино и α -карбоксильными группами аминокислот. Дисульфидная связь образуется между радикалами цистеина в результате отщепления водорода от SH- групп двух цистеиновых остатков.

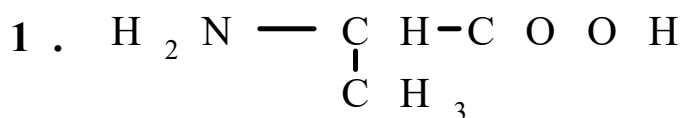
К нековалентным связям в молекулах белка относятся водородная, ионная и неполярная связи. Водородная связь образуется между NH_2 – и OH – группами радикалов или SH – и COOH – группами радикалов аминокислот или внутри одной и той же полипептидной цепи между атомом кислорода карбонильной группы аминокислотного остатка и атомом азота иминогруппы четвертого аминокислотного остатка, считая вдоль полипептидной цепи назад. В последнем случае это происходит за счет повышенной электроотрицательности кислорода CO - группы пептидной

связи и усиленной электроположительности азота NH – группы другой пептидной связи. Водородный атом NH – группы одной пептидной связи притягивается атомом кислорода другой пептидной связи, образуя водородную связь. неполярная связь образуется между неполярными радикалами аминокислот, расстояние между которыми больше 0,31 нм и меньше 0,41 нм, например, фенилаланина и аланина. Ионная связь возникает между карбоксильными группами и аминогруппами (концевыми или в радикалах) остатков аминокислот пептидной цепи, находящимися в ионизированной форме при физиологическом значении pH (pH 7).

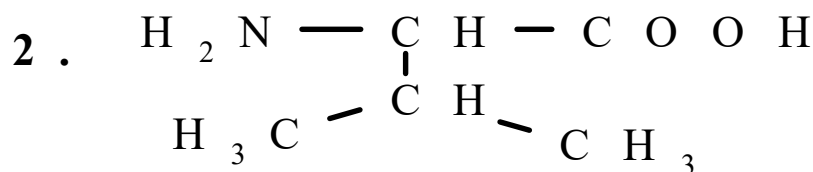
Фолдинг – это процесс спонтанного сворачивания полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную структуру (так называемая третичная структура).

Шапероны – класс белка, главная функция которого состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белка, а также образование и диссоциация белковых комплексов.

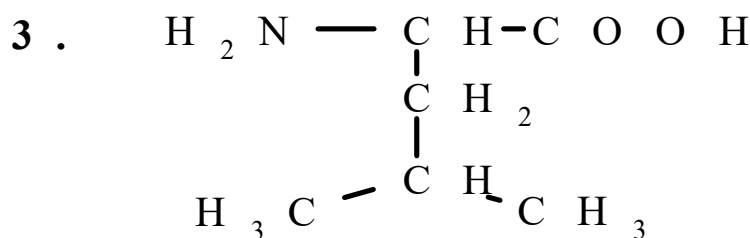
Протеиногенные аминокислоты с неполярными радикалами:



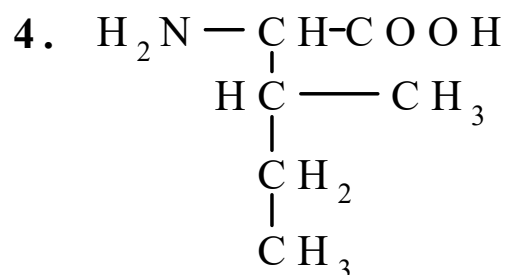
Аланин (α-аминопропионовая кислота)



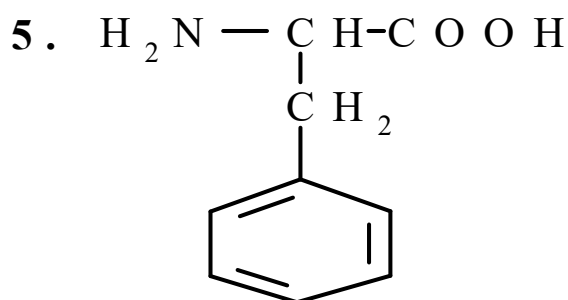
Валин (α-аминоизовалериановая кислота)



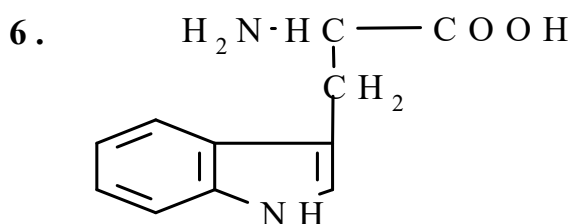
Лейцин (α-аминоизокапроновая кислота)



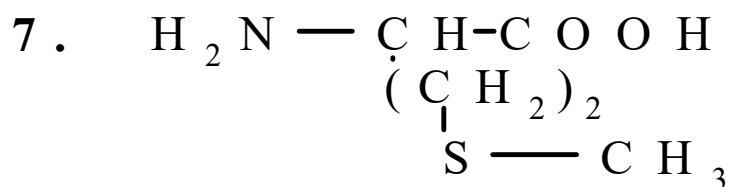
Изолейцин (α -амино- β -метилвалериановая кислота)



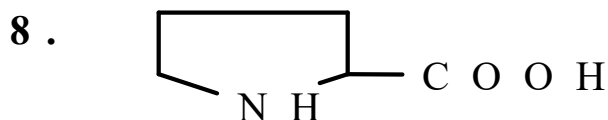
Фенилаланин (α -амино- β -фенилпропионовая кислота)



Триптофан (α -амино- β -индолпропионовая кислота)

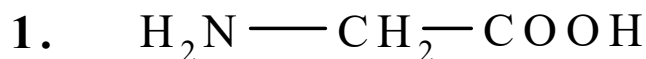


Метионин (α -амино- γ -метил-тиомаслянная кислота)

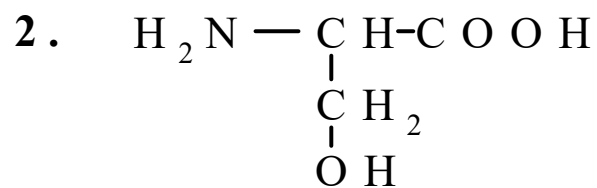


Пролин (пирролидин- α -карбоновая кислота)

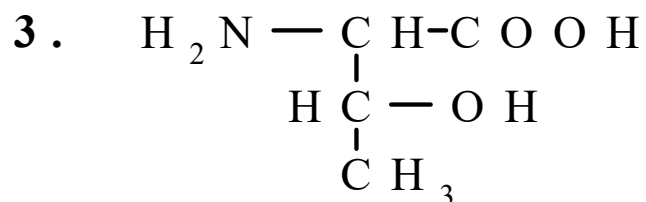
Протеиногенные аминокислоты с полярными незаряженными радикалами:



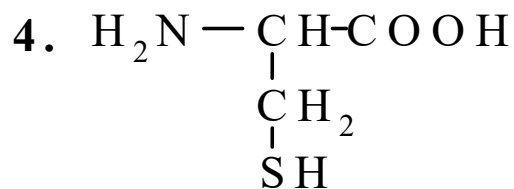
Глицин или гликокол (α -аминоуксусная кислота)



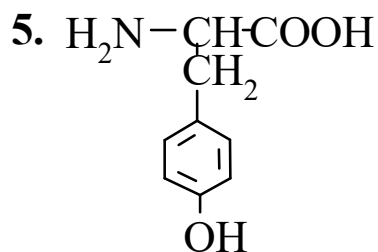
Серин (α -амино- β -гидроксипропионовая кислота)



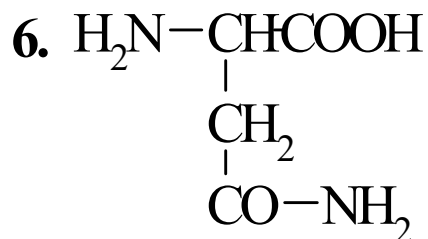
Треонин (α -амино- β -гидроксимасляная кислота)



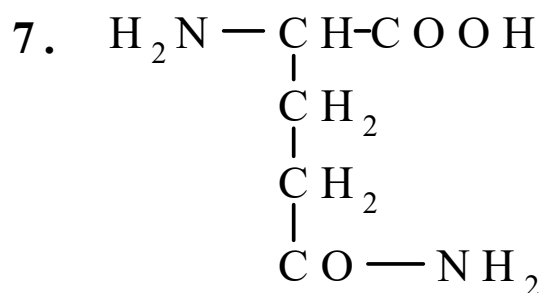
Цистеин (α -амино- β -тиопропионовая кислота)



Тирозин (α -амино- β -парагидроксифенилпропионовая кислота)

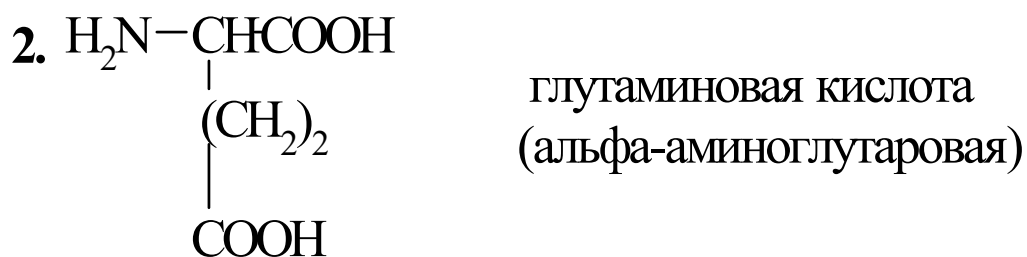
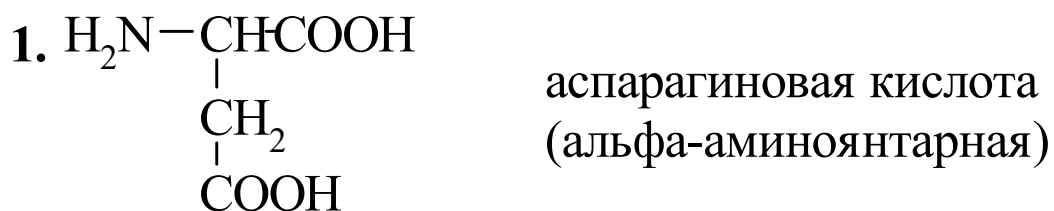


Аспарагин

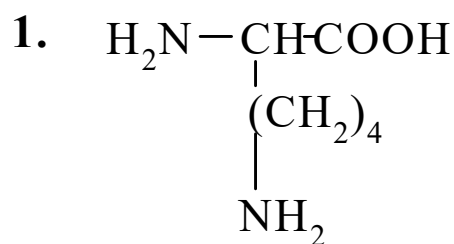


Глутамин

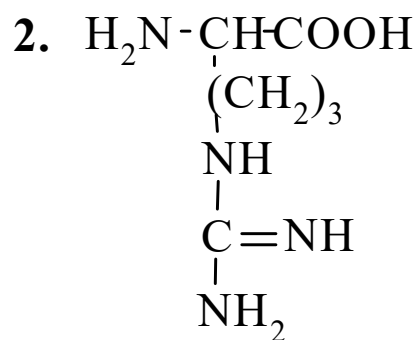
Протеиновые кислоты с полярными отрицательно заряженными радикалами:



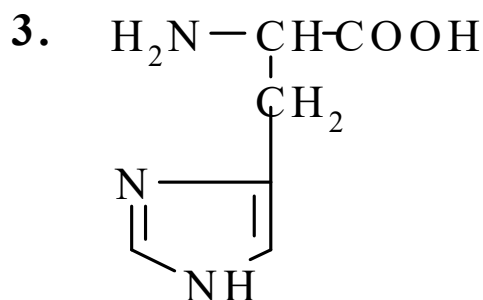
Протеиногенные аминокислоты с полярными положительно заряженными радикалами:



Лизин (α,ε-диаминокапроновая кислота)

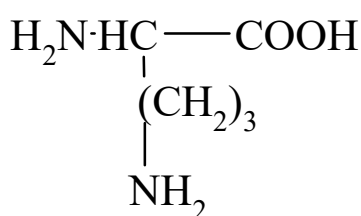


Аргинин (α -амино- δ -гуанидинвалериановая кислота)

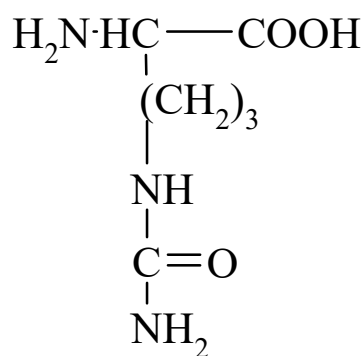


Гистидин (α -амино- β -имидазолпропионовая кислота)

Свободные аминокислоты – это аминокислоты, которые находятся в свободном состоянии. Они являются по преимуществу производными α -аминокислот, но могут быть производными β , γ , δ – аминокислот, например



Орнитин



Цитрулин

Для аминокислот характерны реакции в которых принимают участие аминогруппы, карбоксильные группы и радикалы. Они вступают в реакции солеобразования, окислительно – восстановительные реакции, реакции ацилирования, этерификации, фосфорилирования. Эти реакции приводят к образованию окрашенных продуктов, что позволяет использовать их для

идентификации и количественного определения аминокислот и белков (нингидриновая реакция, ксантопротеиновая проба, реакция Фоля, биуретовая реакция и др.).

Аминокислоты являются амфотерными электролитами, так как содержат одновременно две группы, способные к ионизации: карбоксильную, обладающую кислотными свойствами и аминогруппу. Обладающую основными свойствами. В сильнокислых растворах аминокислоты присутствуют в виде положительно заряженных ионов. А в сильнощелочных – в виде отрицательно заряженных ионов. Восемнадцать аминокислот обладают оптической активностью: 10 – правовращающие аминокислоты, 8 – левовращающие аминокислоты, но все они имеют L – конфигурацию.

Характер строения радикалов аминокислот определяет их растворимость в воде и наличие или отсутствие заряда. Заряд частиц аминокислот и белков в растворе определяет стабильность их растворов.

Изоэлектрической точкой называется то значение рН, при котором суммарный заряд частицы аминокислоты или белка равен нулю.

Факторами, приводящими к нарушению гидратации молекул белка в растворе, служат кипячение, органические растворители, нейтрализация заряда белка.

К числу методов очистки и фракционирования белка относятся: а) осаждение солью, б) изоэлектрическое осаждение, в) осаждение органическими растворителями, г) ионообменная хроматография, д) адсорбционная хроматография, е) электрофорез, ж) молекулярные сита, з) кристаллизация.

Диализ – вид распределения веществ с помощью мембран, не способных пропускать сквозь свои поры высокомолекулярные коллоидные частицы. Применяется для освобождения белков от низкомолекулярных соединений.

Первичная структура белка – это специфическая последовательность

расположения определенного числа аминокислотных остатков в полипептидной цепи белковой молекулы. Первичная структура белковой молекулы определяется сильными ковалентными пептидными связями.

Вторичная структура белка – это регулярная пространственная конфигурация полипептидной цепи в виде α -спирали или β -структуры. Вторичная структура белка стабилизируется главным образом водородными связями между кислородом карбонильной группы и азотом иминогруппы двух пептидных связей. Каждый атом кислорода карбонильной группы аминокислотного остатка связывается водородной связью с атомом азота иминогруппы четверного аминокислотного остатка, считая вдоль полипептидной цепи назад.

Третичная структура белка – это пространственная упаковка чередующихся спиральных и линейных участков полипептидной цепи в компактное тело. Она стабилизируется водородными связями между пептидными группами, водородными связями между боковыми цепями аминокислотных остатков, ионными связями, дисульфидными связями, неполярными (гидрофобными) связями. По форме третичной структуры белки делятся в основном на глобулярные и фибриллярные.

Четвертичная структура белка представляет собой взаимное пространственное расположение субъединиц белка, связанных нековалентными связями в единой белковой молекуле и представляющих единое образование в функциональном и структурном отношении. Четвертичной структурой обладают только белки, состоящие из двух или нескольких полипептидных цепей (протомеров, субъединиц), например, гемоглобин, лактатдегидрогеназа и др.

Конформацию полипептидных цепей в молекуле белка определяет наличие различных ковалентных и нековалентных связей и факторы внешней среды.

Денатурацией белка называется превращение биологически активного нативного белка в форму, теряющую естественные свойства (растворимость,

электрофоретическую подвижность, ферментативную активность). При этом происходит нарушение третичной структуры и частично вторичной при отсутствии изменений первичной структуры. Основными денатурирующими агентами являются: а) физические: нагревание (свыше 50-60°C), повышение давления, замораживание, ионизирующее излучение, ультразвук; б) химические: ионы H^+ и OH^- (при pH выше 10 и ниже 4); органические растворители (ацетон, спирт), мочевины, соли тяжелых металлов; в) биологические (действие ферментов).

Все белки подразделяются на простые и сложные.

Простые белки (т.е. белки, состоящие только из аминокислот) в свою очередь классифицируются на: а) протамины, б) гистоны, в) альбумины, г) глобулины, д) глютелины, е) проламины, ж) протеиноиды.

Протамины и гистоны характеризуются выраженными щелочными свойствами за счет большого содержания основных аминокислот (лизина, гистидина, аргинина) и сравнительно небольшой молекулярной массой (10-20 тыс.) протамины содержатся в сперме и молоках рыб (сальмин, скумбрин, клупеин), гистоны – в ядерном веществе, зубной железе, в белках эритроцитов (глобин).

Альбумины и глобулины составляют основную массу белков крови, избирательно осаждаются раствором сернокислого аммония, разделяются при электрофорезе на фракции альбумины: α_1 -, α_2 -, β -, γ - глобулины. Альбумины принимают участие в осмотическом давлении крови и транспортировке различных веществ. Глобулины участвуют в образовании иммунных веществ - антител и антиоксидантов.

Глютелины – это белки растительного происхождения, нерастворимы в воде и нейтральных солевых растворах, растворимы в разведенных щелочах, входят в состав клейковины зерна.

Проламины – это белки растительного происхождения, нерастворимые в воде и солевых растворах, растворяются 70 % спирте этиловом. Содержат большое количество аминокислоты пролина.

Представителями растительных белков глютелинов и проламинов служат оризенин (из риса); глютеинин (из пшеницы); глиадин (из пшеничных ядер); гордеин (из ячменя); зеин (из кукурузы).

Протеиноиды – это белки не растворяющиеся в обычных растворителях белков, но растворяющиеся в специфических агентах (например, фиброин шелка – в дихлоруксусной кислоте). Для них характерна полная нерастворимость в воде, солевых растворах, разведенных кислотах и щелочах, нерастворимость пищеварительными ферментами. К протеиноидам относятся: коллаген, кератин, фиброин.

В качестве лекарственных средств используется ряд белков и аминокислот: метионин, глутаминовая кислота, гистидин, цистеин, гаммалон, смеси аминокислот и других веществ, как вицеин и церебролизин, а также белки, относящиеся к группе гормонов и ферментов, такие как инсулин, СТГ (соматотропный гормон), АКТГ (адренокортикотропный гормон), окситоцин, пепсин, трипсин и др.

Сложные белки – это соединения, состоящие из белка и небелкового компонента (простетической группы). Они классифицируются на хромопротеины, гликопротеины, липопротеины, фосфопротеины, металлопротеины, нуклеопротеины.

В основе структуры простетических групп хромопротеинов лежит порфирин, изоаллоксазин и β – каротин. Хромопротеинами содержащими производные порфирина, являются гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза. Гемоглобин обладает способностью соединяться с газами: кислородом, двуокисью углерода, выполняя в организме дыхательную функцию. Простетической частью гемоглобина является гем, а белковой – глобин, который состоит из двух α - и двух β - цепей. Цитохромы каталаза, пероксидаза выполняют каталитическую функцию, ускоряя окислительно – восстановительные реакции.

Хромопротеины белки, содержащие производные изоаллоксазина в виде ФМН и ФАД, выполняют ферментативную функцию, ускоряют

окислительно-восстановительные реакции в организме. Производные каротина дают начало зрительного пурпура.

Гликопротеины (углеводосодержащие белки) разделяются на две группы: мукопротеины (протеогликаны) и собственно гликопротеины. Гликопротеины содержат прочно связанные с белковой частью аминополисахариды, содержащие гексозамины, фукозы, сиаловые кислоты или N-ацетилнейраминовые кислоты. Представителями гликопротеинов являются фермент холинэстераза, церулоплазмин и др., гормоны гонадотропин, эритропоэтин и др. фибриноген протромбин и др. сложные белки. Небелковым компонентом протеогликанов являются кислые мукополисахариды (глюкозаминогликаны). Главными представителями протеогликанов – мукоиды и муцины остеомукоиды, хондромукоиды, овомукоиды, муцин слюны. Небелковая часть протеогликанов представлена высокомолекулярными полисахаридами (глюкозаминогликанами или кислыми мукополисахаридами) в составе гиалуроновой кислоты, хондроитинсерной кислоты, гепарина. Основные функции углеродсодержащих белков – опорная функция (входят в состав костной и хрящевой ткани), защитная функция (препятствуют проникновению инфекции в организм), структурная функция (входят в состав клеточных мембран), регуляторная и поддержание осмотического давления (гликопротеинами являются многие сывороточные белки и некоторые ферменты и гормоны).

Липопротеины – это сложные белки, небелковыми компонентами которых являются липиды: триглицериды, фосфолипиды, холестериды, высшие жирные кислоты. Липопротеины входят в состав клеточных и субклеточных мембран, транспортируют липиды крови, гормоны стероидной природы, витамин А, входят в структуры нервной ткани.

Липопротеины сыворотки крови по плотности классифицируются на группы: хиломикроны (содержащие около 98% липидов, главным образом экзогенные триацилглицерин), пре- бета - липопротеины или ЛПОНП

(содержат около 90% липидов главным образом экзогенные триацилглицерины), бета-липопротеины или ЛПНП (содержат около 78% липидов, главным образом холестеролы и его эфиры), альфа-липопротеины или ЛПВП (содержат около 50% липидов, главным образом фосфолипиды и эфиры холестерина).

Основными классами мембранных липидов служат фосфолипиды (фосфоацилглицеролы и сфингомиелины), гликолипиды (производные сфингозина) и холестерол. Они определяют пластинчатую форму мембран и их основные физико-химические свойства.

Характерной особенностью молекул фосфолипидов и гликолипидов является их амфифильность: один конец молекулы гидрофильный, другой гидрофобный, что приводит к построению бимолекулярного липидного слоя мембран, состоящего из гидрофильной и гидрофобной фаз.

Состояние, в котором находятся липиды мембран, называется жидкокристаллическим, поскольку в целом липидная прослойка жидкая, но в ней есть плотные участки похожие на кристаллические структуры.

Холестерин регулирует образование кристаллических структур мембран и влияет на текучесть мембраны.

Текучесть мембраны – это способность молекул липидов сохранять способность к диффузии в бислое параллельно поверхности мембран.

В структуре мембран различают периферические (внешние) и интегральные (внутренние) белки.

В плазматических мембранах различают антигенные белки, структурные белки, рецепторные белки, ферментные и транспортные белки.

Сингер и Николсон в 1972 г. Сформулировали теорию строения мембран, получившую название жидкостно-мозаичной модели.

Белки согласно жидкостно-мозаичной модели могут свободно перемещаться в липидном бислое в латеральной плоскости, образовывать кластеры, что приводит к мозаичному распределению белков в бислое.

Организацию мембранных структур, наличие в них ферментных белков обеспечивает следующие функции мембран: распределительную, метаболическую, регуляторную, энерготрансформирующую, транспортную.

Одна из главных функций мембран – регуляция переноса веществ. Различают следующие способы переноса веществ через мембраны: простую диффузию, облегчённую диффузию, активный транспорт, фильтрацию, эндоцитоз (пиноцитоз и фагоцитоз).

Мембраноподобные структуры возможно создавать искусственным путём, поскольку на поверхности раздела двух фаз (вода-жир) полярные липиды легко и самопроизвольно формируют очень тонкие бислои в виде замкнутых пузырьков, получивших название липосомы. Липосомы используют в качестве контейнеров для доставки лекарственных веществ в пораженные органы и ткани.

Фосфопротеины – сложные белки, небелковым компонентом которых является фосфорная кислота. Остатки фосфорной кислоты связаны фосфоэфирными связями с молекулой белка по месту гидроксильной группы остатков аминокислот серина и треонина. Фосфолипиды являются питательным материалом для растущих организмов, фосфорная кислота необходима для развития скелета. Представителями фосфопротеинов служат казеин – белок молока, овальбумин – белок яичного белка, вителлин, вителлинин, фосвитин – белки яичного желтка.

Металлопротеины содержат в своём составе металлы: железо, медь, магний и др., металлопротеины – это сложные белки, небелковым компонентом которых являются ионы железа, меди, магния, и др. металлов. Они осуществляют транспорт железа в организме (трансферрин) или его депонирование (ферритин), являются ферментами (карбоангидраза, алкогольдегидрогеназа, карбоксипептидаза и др.).

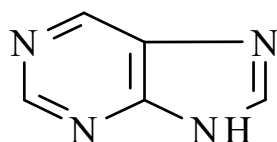
Нуклеопротеины – это сложные белки, небелковыми компонентами, которых являются нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК). Рибонуклеопротеиды образуют рибосомы, участвуют в биосинтезе белка.

Дезоксирибонуклеопротеины входят в структуру хромосомного аппарата, участвуют в делении клеток, в хранении и передаче наследственных свойств. Молекулярная масса нуклеопротеинов составляет от нескольких тысяч до десятков и сотен миллионов дальтон. У большинства организмов белковой составляющей нуклеопротеинов являются простые белки – протамины и гистоны, которые содержат большое количество основных аминокислот (соответственно до 80% и 30% аргинина, лизина и гистидина).

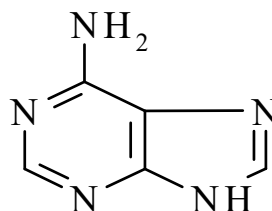
РАЗДЕЛ IV. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ.

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) являются полинуклеотидами, состоящими из большого количества мономеров, связанных между собой фосфодиэфирными связями.

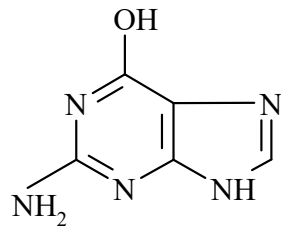
Нуклеотиды – структурные единицы нуклеиновых кислот. При гидролизе нуклеотидов образуются азотистые основания, фосфорная кислота и пентозы (рибоза или дезоксирибоза). Наиболее важными пуриновыми азотистыми основаниями служат аденин и гуанин, а пиримидиновыми – урацил, цитозин, тимин, встречаются также в небольшом количестве метилированные производные азотистых оснований (минорные азотистые основания). Структуры компонентов представлены ниже:



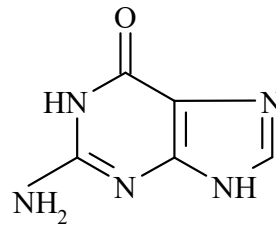
пурин



аденин (6-аминопурин)

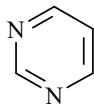


енольная форма
(лактимная)

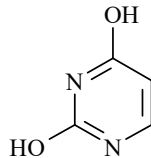


кетотформа
(лактаманная)

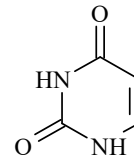
гуанин



пиримидин

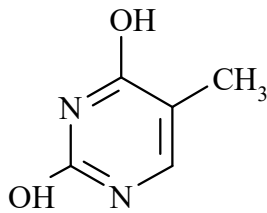


енольная форма
(лактимная)

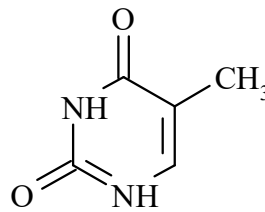


кетотформа
(лактаманная)

урацил

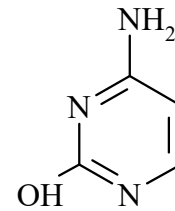


енольная форма
(лактимная)

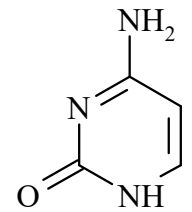


кетотформа
(лактаманная)

тимин (5-метилурацил)

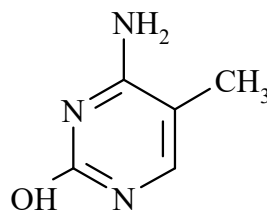


енольная форма
(лактимная)

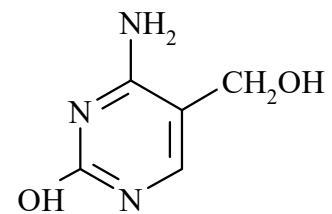


кетотформа
(лактаманная)

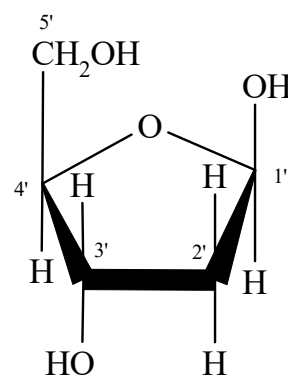
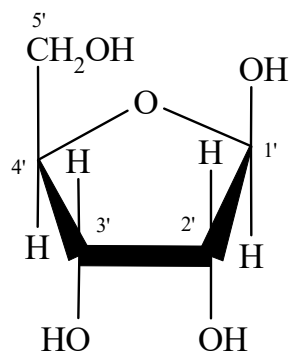
цитозин



5-метилцитозин



5-гидроксиметилцитозин



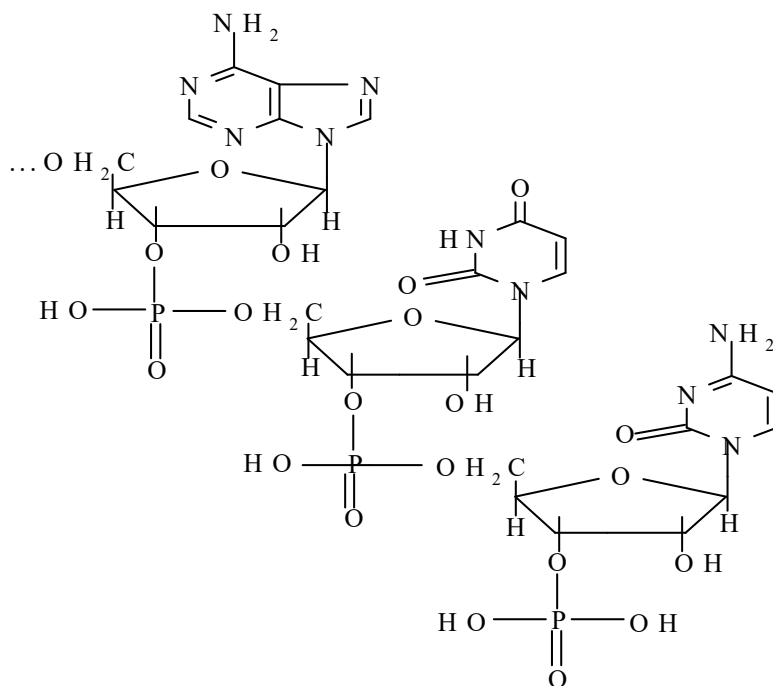
Нуклеозиды – соединения, образованные азотистым основанием и пентозой, связанных бета-гликозидной связью.

В состав рибонуклеиновых кислот (РНК) входят: азотистые основания (аденин, гуанин, урацил, цитозин), рибоза и фосфорная кислота.

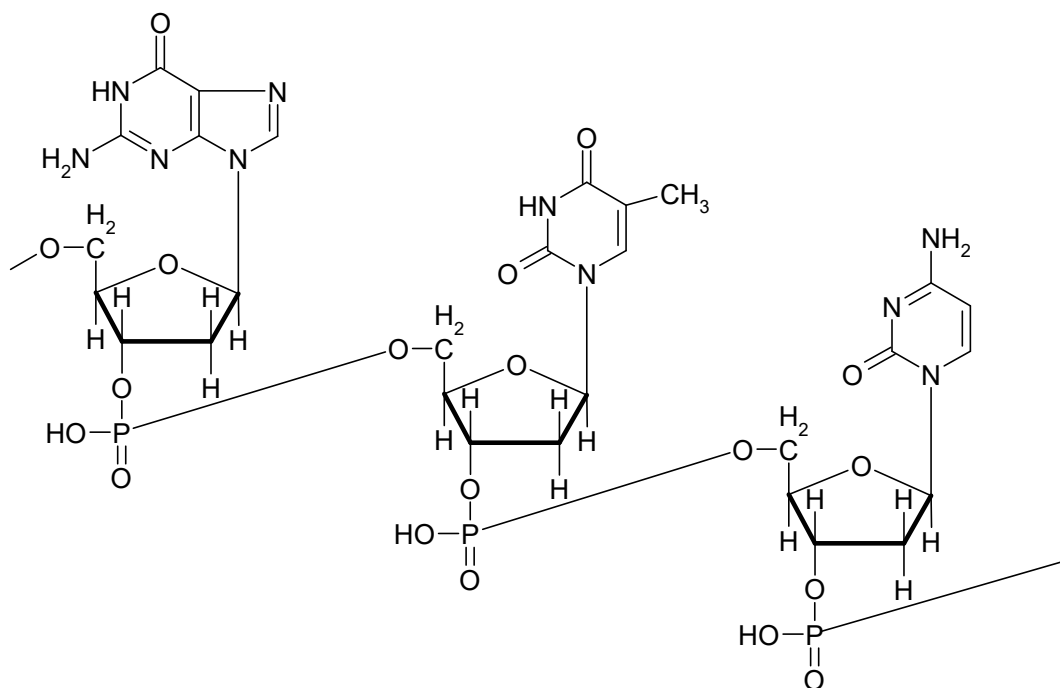
В состав дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) входят: азотистые основания (аденин, гуанин, цитозин и тимин), дезоксирибоза и фосфорная кислота.

ДНК построена из сочетания дезоксирибонуклеотидов, дезоксиаденозинмонофосфата или дезоксиадениловой кислоты, дезоксиаденозинмонофосфата или дезоксигуаниловой кислоты, дезоксицитидинмонофосфата или дезоксицитидиловой кислот, дезокситимидинмонофосфата или дезокситимидиловой кислоты.

РНК построена из сочетания рибонуклеотидов, аденозинмонофосфата или адениловой кислоты, гуанозинмонофосфата или гуаниловой кислоты, уридинмонофосфата или уридиловой кислоты, цитидинмонофосфата или цитидиловой кислоты.



Отрезок цепи РНК



Отрезок цепи ДНК

Молекула ДНК имеет две цепи, они комплементарны и антипараллельны. Они комплементарны, так как они образованы нуклеотидами, содержащие комплементарные азотистые основания, между которыми возникают водородные связи. Они антипараллельны, т.е. имеют противоположную полярность, фосфодиэфирная связь между нуклеотидами в одной цепи идет в направлении $3' \rightarrow 5'$, а в другой цепи в направлении $5' \rightarrow 3'$.

Азотистые основания, которые могут избирательно взаимодействовать друг с другом и являются дополняющими друг друга называются комплементарными.

Первичная структура нуклеиновых кислот – это последовательность расположения мономеров в полинуклеотидной цепи ДНК и РНК, которая стабилизируется $3'$, $5'$ фосфодиэфирными связями.

Вторичная структура ДНК – это двойная спираль. Две полинуклеотидные комплементарные цепи ДНК образуют спираль вокруг одной оси. Структура стабилизируется водородными связями, образующимися между комплементарными основаниями этих цепей,

которые в биспиральной молекуле ДНК находятся внутри, тогда как остатки фосфорной кислоты и пентозы – снаружи.

Закономерности химического состава ДНК определены правилами Чаргаффа. Эти правила гласят:

а) молярное содержание в ДНК пуриновых оснований равно молярному содержанию пиримидиновых оснований, а именно содержание аденина равно содержанию тимина, гуанина – цитозину.

б) количество 6-аминогрупп аденина и цитозина равно количеству 6-кетогрупп гуанина и тимина.

Третичная структура ДНК заключается в дальнейшем спирализации двойной спирали с образованием суперспирали кольцевой формы, структуры компактного клубка и др.

Молекулярная масса РНК составляет от 17 тыс. до 2 млн., а ДНК – достигает многих десятков и сотен млн. дальтон.

ДНК - основной строительный материал генов, в которых заложена наследственная информация о строении белка ДНК, находится в ядре клетки, ядрышках, в небольших количествах в митохондриях.

Различают информационную РНК, транспортную РНК и рибосомную РНК. В нуклеотидной последовательности и-РНК содержится информация, переписанная с ДНК, выполняющая матричную функцию при синтезе белков р-РНК, связываясь с белками, образует нуклеопротеид, составляющий массу рибосомы, т-РНК выполняет адапторную функцию, перенося отдельные аминокислоты на рибосому. т-РНК имеет трехмерную структуру, названную конформацией клеверного листа, что связано с образованием полинуклеотидной цепи петель.

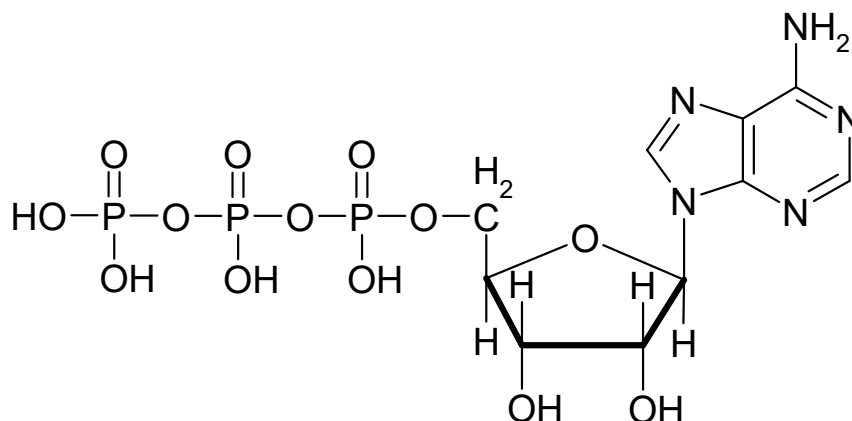
Нуклеиновая кислота – это вещество белого цвета, волокнистого строения, плохо растворимое в воде в свободном состоянии, но хорошо растворимое в виде солей щелочных металлов, хорошо растворимое в солевых растворах РНК неустойчива к щелочам, тогда как ДНК стабильна.

Молекулярная гибридизация нуклеиновых кислот заключается в том, что при совместной денатурации различных ДНК бактерий и последующей их денатурации могут возникнуть «гибридные» молекулы ДНК, составленные из фрагментов различных первоначальных молекул ДНК.

Принципы геносистематики распределительного и животного мира основаны на видовой специфичности ДНК, на установлении факта высокой variability нуклеотидного состава у эволюционно древних таксонов и сравнительно малой у молодых на наличии различия в распределении метилированных оснований у бактерий, растений и животных Основателем геносистематики был советский биохимик А.Н. Белозерский.

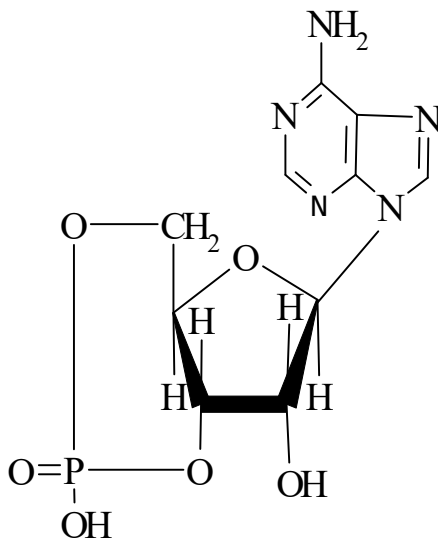
Нуклеотиды, не входящие в состав нуклеиновых кислот имеют особенности строения: фосфорная кислота присоединена к пятому углеродному атому пентозы, имеется нередко несколько остатков фосфорной кислоты. Эти нуклеотиды зачастую выполняют коферментную функцию, служат макроэргическими соединениями.

Свободные нуклеозид -5' - трифосфаты АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ являются исходными веществами для синтеза нуклеотидных кислот, являются коферментами, переносящие вещества, являются носителями химической энергии в клетке. Структура аденозин-5-трифосфата (АТФ) имеет вид:



К числу свободных нуклеотидов относятся циклические нуклеотиды (цикло-АМФ, цикло-ГМФ), которые учувствуют в молекулярных

механизмах гормональной регуляции, выполняя роль вторичных посредников в клетке. Структура ц-АМФ (3', 5'-АМФ) имеет вид:



Аденозин-3'-5'-фосфорная кислота
(циклическая адениловая кислота)

РАЗДЕЛ V. БИОХИМИЯ ВИТАМИНОВ.

Витамины – сборная в химическом отношении группа низкомолекулярных органических веществ. Витамины в организме участвуют в обмене веществ, выполняя, в основном, каталитические функции, т.к. большинство витаминов входят в группу коферментов.

Антивитамины – это соединения структуроподобные или структуроразличные витамины, которые частично или полностью включают витамины из обменных реакций организма путём их разрушения, инактивирования или препятствия их ассимиляции. По характеру действия различают конкурентные и неконкурентные антивитамины. Конкурентный антивитамины витамина В₁ – окситиамин, антивитамины, разрушающий структуру витамина В₁ – фермент тиаминазы. Ряд антивитаминов используют с лечебной целью, например, антивитамины витамина К – дикумарин, антивитамины витамина РР – изониазид, антивитамины витамина В₆ – аминоптерин, антивитамины ПАБК – сульфаниламиды.

Существует несколько видов классификации и номенклатуры витаминов, так, временная классификация витаминов по Смирнову основана на растворимости витаминов.

Витамины подразделяются согласно этой классификации на 3 группы:

- а) витамины растворимые в воде,
- б) витамины растворимые в жирах,
- в) витаминоподобные вещества.

Зачастую для обозначения витаминов используют буквенную, химическую и физиологическую номенклатуру, например, В₁ - (тиамин, антиневритный), витамин В₅ - (никотиновая кислота и никотинамид, антипелларгический), витамин В₁₂ - (цианокобаламин, антианемический), витамин С - (аскорбиновая кислота, антискорбутный).

Гиповитаминоз, авитаминоз - это заболевания, возникающие при недостатке или при отсутствии в организме витаминов, связанные с расстройством в обмене веществ.

Гипервитаминоз - это заболевание, возникающее при чрезмерном потреблении витаминов. Наиболее токсичными являются жирорастворимые витамины, особенно витамин Д, а из водорастворимых витаминов наиболее токсичен витамин В₁.

Гиповитаминозы могут развиваться от различных причин: недостаточного поступления витаминов с пищей, нарушения процессов всасывания витаминов, подавления жизнедеятельности кишечной микрофлоры в результате применения ряда лекарств, введения антивитаминов, нарушения образования коферментной формы витамина или соответствующего ей апофермента.

К витаминам, используемым в качестве препаратов, повышающих общую реактивность организма, относятся витамины В₁, В₂, В₃, В₅, А и С. Они регулируют функциональное состояние нервной системы, обмен веществ и трофику тканей.

К витаминам, использующимся в качестве антигеморрагических препаратов, относятся витамин С, Р и К. Они обеспечивают нормальную проницаемость и устойчивость кровеносных сосудов, повышают свертываемость крови.

К витаминам, использующимся в качестве антианемических препаратов, относятся витамины В₁₂, В_с и С. Они нормализуют и стимулируют кроветворения.

К витаминам, использующимся в качестве антиинфекционных препаратов, относятся витамины С и А. Они повышают устойчивость организма к инфекциям путем стимулирования выработки антител и усиления защитных свойств эпителия.

К витаминам, использующимся в качестве препаратов, регулирующих зрение, относятся витамины А, В₂, и С. Они усиливают остроту зрения, расширяют поле цветного зрения.

Характеристика водорастворимых и жирорастворимых витаминов

Название витамина	Источники получения	Нарушение баланса витамина в организме		Биологическое действие
		Гиповитаминоз	Гипервитаминоз	
Вит. В ₁ (тиамин, антиневритный)	Хлеб и крупы (с оболочками и зародышами)	Полиневрит: Дегенерация нервных окончаний и проводящих пучков, потеря кожной чувствительности, нарушение сердечной деятельности моторной и секреторной функции желудочно-кишечного тракта, нарушение водного обмена, паралич, смерть.	Аллергические реакции, крапивница, кожный зуд, отек, одышка, кровоизлияния, анафилактический шок.	Входят в состав кофермента тиаминдифосфата, который входит в состав пируватдегидрогеназного и альфа-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов и транскетолазы. Способствует окислению пирувата альфа-кетоглутарата в митохондриях, превращению углеводов, белков, азотистых оснований, нуклеиновых кислот. Участвует в переносе богатых энергией фосфатных групп в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе полиненасыщенных жирных кислот, в обмене катехоламинов.
Витамин В ₂ (рибофлавин, витамин роста)	Печень, почки, яйца, творог, молочные продукты, дрожжи	Авитаминоз: кома и смерть. Гиповитаминоз: задержка роста, дерматиты на коже головы, выпадение волос, стоматиты, кератины, конъюнктивиты, васкуляризация роговицы помутнение хрусталика, анемия, нарушение регенерации, трофические язвы.	Нет	Входит в состав ФАД, ФМН и участвует в лимоннокислом цикле, β-окислении жирных кислот, биосинтезе пуриновых оснований, участвует в образовании макроэргов.
Вит. В ₃ (пантотеновая кислота, антидерматит-)	Печень, почки, мясо, яичный желток, икра, цветная	Дерматиты, потеря волос, депигментация, глоссит, стоматит, гастроэнтероколит, язвы	Нет	Входит в состав коэнзима А, участвует в лимоннокислом цикле, окислении жирных кислот, окислительном декарбоксилировании кетокилот, синтезе стероидов, стероидов, триглицеридов,

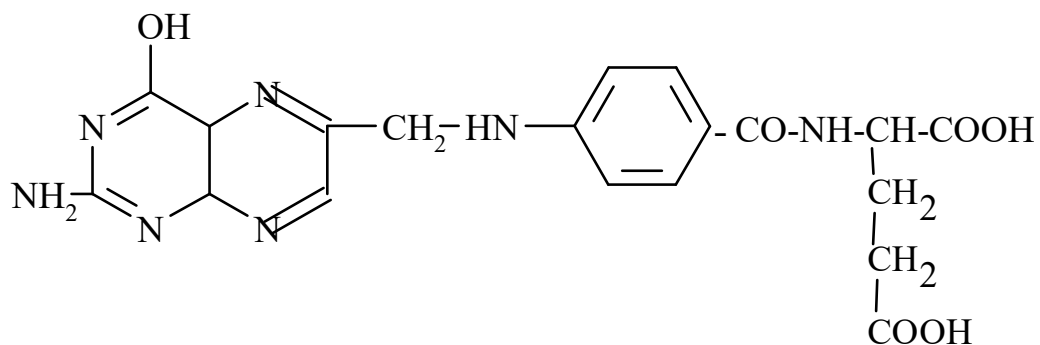
ный)	капуста, картофель, помидоры, дрожжи	кишечника, дегенерация миелиновой оболочки спинного мозга, поражения ЦНС, дегенерация внутренних органов (размножения и надпочечников), анемия, снижение образования антител, потеря веса, кома.		фосфолипидов, ацетилтихолина, ацилировании глюкозамина и синтезе мукополисахаридов и др.
Вит. В ₅ (ниацин, никотиновая кислота и никотинамид, витамин РР, анипеллагрический)	Печень, почки, сердце, мясо, рыба, зерновые продукты, бобовые, овощи, отруби, дрожжи	Пеллагра (полигиповитаминоз В ₅ -В ₆ и триптофана): Воспаление слизистых рта, языка, желудочно-кишечного тракта, дерматиты на симметричных участках, анемии, нарушение ЦНС вплоть до потери памяти и др.	Токсические явления, аллергия с рвотой, поносом, судорогами, жировая инфильтрация печени.	Входит в состав НАД, НАДФ, участвует в окислительно-восстановительных реакциях, НАД участвует в качестве субстрата ДНК-лигазной реакции, участвует в регуляции матричных синтезов нуклеиновых кислот, в состав входит алкогольдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, фосфоглицеринальдегиддегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы в форме кофермента
Вит. В ₆ (пиридоксин, антидерматитный)	Кишечные бактерии, дрожжи, печень, сердце, почки, мясо, зерновые и бобовые, рыба	Повышенная возбудимость ЦНС, полиневриты, поражения кожи, стоматит, глоссит, конъюнктивит, анемия, остановка роста.	Кожные высыпания, головокружение, судороги, повышенная свертываемость крови.	Входит в состав кофермента пиридоксальфосфата, который входит в состав оксидаредуктаз, трансфераз (в т.ч. аминотрансфераз), изомераз, лиаз (в т.ч. декарбоксилаз аминокислот).
Вит. В ₁₂ (цианкобаламин, антианемический)	Говяжья печень, почки, мышечная ткань, сыр, рыба, образуется	Анемия пернициозная (транскоррин отсутствует), снижение кислотности желудочного сока, дегенерация спинного мозга,	Аллергические реакции : крапивница, отёк, воспаление слизистой рта.	Участвует в реакциях трансметилирования, переносе водорода и образования новых углеводородных связей (метилмалонил-КоА -> сукцинил-КоА, рибонуклеотиды -> дезоксирибонуклеотиды), переносе одноуглеродных фрагментов для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований.

	кишечными бактериями	нарушение функций кишечника, поражения слизистой рта, языка, одышка, нарушения эритропоэза, гипопротеинемия.		
Вит. В ₉ (фолацин, птероилглутаминовая кислота, фолиевая кислота, антианемический)	Овощи: салат, капуста, шпинат, морковь, помидоры, лук; печень, почки, яичный желток, сыр, дрожжи	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения, снижение альбуминов в крови, нарушение органов пищеварения, половых органов.	Аллергические вегетативные реакции (сыпь, покраснение лица, головокружение, тахикардии)	Входит в состав тетрагидрофолиевой к-ты, участвует в переносе одноуглеродных фрагментов (CH ₃ , -CH ₂ OH, -COH и др.) и атомов водорода, образовании углерод-водородной связи, участвует в синтезе метионина, тимицина, пуриновых оснований.
Вит. Р (биофлавоноиды, рутин, капилляроукрепляющий)	Гречиха, цитрусовые, шиповник, черная смородина и др. фрукты и ягоды	Снижение резистентности и повышение проницаемости капилляров, что ведёт к кровоизлияниям при сдавливании тканей, болям в конечностях слабости и др.	Нет	Участвует в тканевом дыхании, воздействует на ферменты пролиноксидазу и др. Влияет на функции эндокринных желёз (надпочечников, поджелудочной железы). Антиоксидантное действие.
Вит. С (аскорбиновая кислота, антискорбутный)	Черная смородина, шиповник, лимоны, капуста	Цинга: ломкость капилляров, кровоточивость десен, кариес зубов, гингивит, выпадение зубов, язвы десен, геморрагические высыпания, кровоизлияние во внутренние органы, кровотечение (маточное и др.)	Гипервитаминоз не известен, но есть побочные явления при применении вит. С в больших дозах: тахикардия, глюкозурия, повышенная свертываемость крови.	Участвует в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе соединительной ткани (коллагеновых волокон, мукополисахаридов), в обмене тирозина, ферритина, образование окисленных форм НАД и НАДФ, предохраняет от окисления адреналин, участвует в гидроксигировании и окислении кортикостероидов, в обмене холестерина, активирует аргиназу, катепсины.

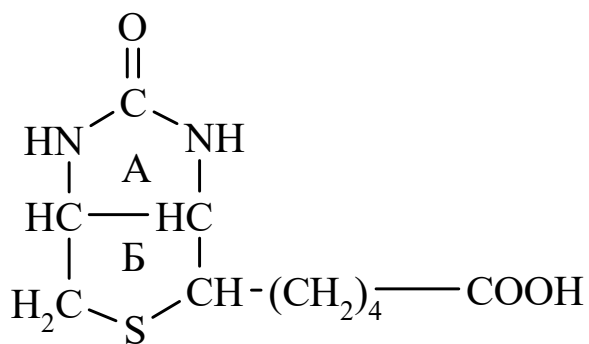
Вит.Н (биотин, антисеборрейный)	Биосинтез кишечными бактериями, свиная и говяжья печень, почки, сердце, яичный желток, бобы, отруби, мука, цветная капуста	Себоррея: воспаление кожных покровов, выпадение волос, прекращение роста, усиленное выделение жира сальными железами.		Образует карбоксибиотин (коферментная форма), способствует усвоению тканями углекислоты, участвует в реакциях карбоксилирования и транскарбоксилирования (синтез жирных кислот, мочевины и др.)
Витамин К (филлохинон, антигеморрагический).	Шпинат, капуста, тыква, печень	Нарушение свёртывания крови. Наблюдается кровоточивость при травме, кровоизлияния во внутренние органы, снижение резистентности капилляров, падение биосинтетических процессов	Повышение свёртываемости крови, снижение гемоглобина и эритроцитов, анемия, цианоз, рвота, поражение печени и почек.	Участвует в механизме свёртывания крови (участие на генетическом уровне в образовании протромбина). Участвует в тканевом дыхании, фотосинтетическом фосфорилировании. Анаболическое действие за счет обеспечения энергией процесса синтеза. Входит в состав мембран. Активирует кору надпочечников, гипофиз, щитовидную железу.
Вит. А (ретинол, антиксерофтальмический).	Рыбий жир, масло, печень, овощи	Ослабление зрения, ороговение и слущивание эпителия, сухость и воспаление роговицы, нарушение формирования скелета, торможение роста, падения веса, снижение устойчивости к инфекциям.	Кахексия, остановка роста, переломы трубчатых костей, воспаление глаз, выпадение волос. Кровоизлияния во внутренние органы.	Участвует в окислительно-восстановительных реакциях (образования перекисей), влияет на проницаемость мембран, синтез кортикостероидов, мукополисахаридов, участвует в фоторецепции (в виде цис-ретинала + опсин → родопсин). Производные вит. А выполняют коферментную функцию в процессе синтеза гликопротеинов и полисахаридов, перенося через липофильные мембраны гидрофильные остатки моно- и олигосахаридов к эндоплазматическому ретикулуму, где происходит их присоединение к белку, синтезированному на рибосомах.
Витамин Д	Рыбий жир,	Рахит у детей и взрослых	Деминерализация	Регулирует транспорт ионов кальция и фосфора

(кальциферол, антирахитический).	печень рыб и животных, сливочное масло, яичный желток, молоко, дрожжи	остеомалаяция и остеопороз, нарушение фосфорно-кальциевого обмена заторможены процессы всасывания ионов кальция и фосфатов в кишечнике, реабсорбция их в почках, наблюдается деформация костей конечностей, черепа, грудной клетки.	костей, гиперкальциемия, гиперкальцинурия, кальцификация внутренних органов.	через клеточные мембраны: метаболит вит. Д в виде 1,25-диоксихолекальциферола участвует в регуляции образования белковых компонентов кальциевого насоса мембран.
Витамин Е (токоферол, антистерильный).	Растительное масло	Патология мембран, повышенная их проницаемость, наблюдается атрофия семенников, рассасывание плода при беременности, мышечная дистрофия, дегенерация спинного мозга, паралич конечностей, жировое перерождение печени, анемия.	Крапивница, тошнота, гипертонический криз.	Антиоксидант регулирует интенсивность свободнорадикальных реакций в живых клетках.

Структурная формула витамина В₉ (фолиевой кислоты, антианемического):

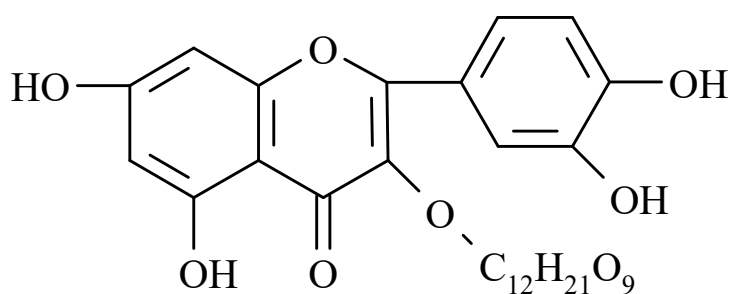


Структурная формула витаминов Н (биотина, антисеборрейного):



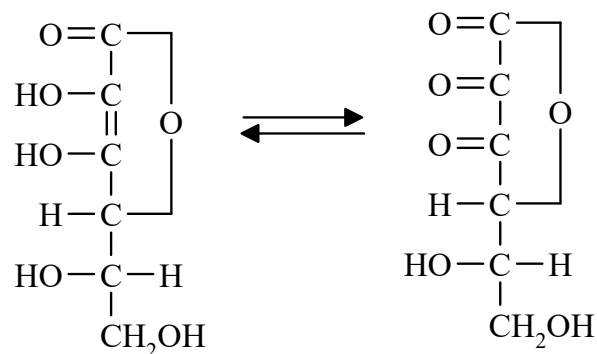
биотин

Структурная формула витамина Р (рутина, капилляроукрепляющего):



рутин

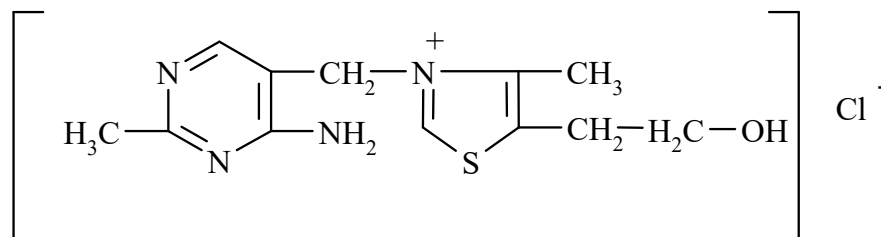
Структурная формула витамина С (аскорбиновой кислоты, антискорбутного):



L-аскорбиновая кислота

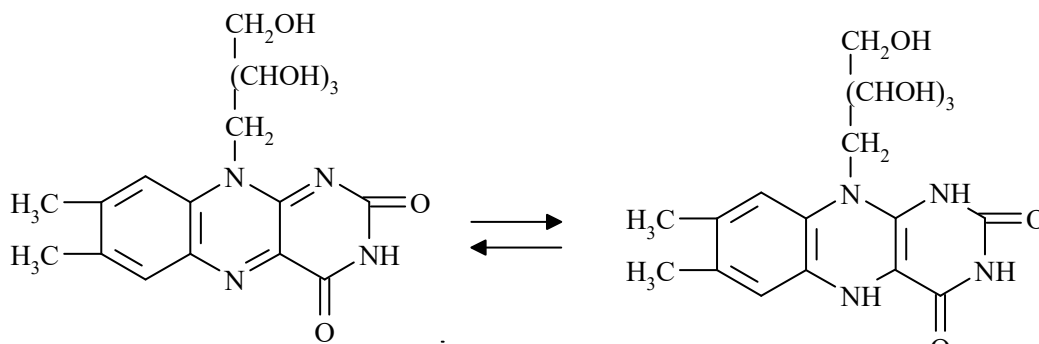
дегидроаскорбиновая кислота

Структурная формула витамина В₁ (тиамина, антинеуритного):



ВИТАМИН В₁(ТИАМИНХЛОРИД)

Структурная формула витамина В₂ (рибофлавина, витамина роста):

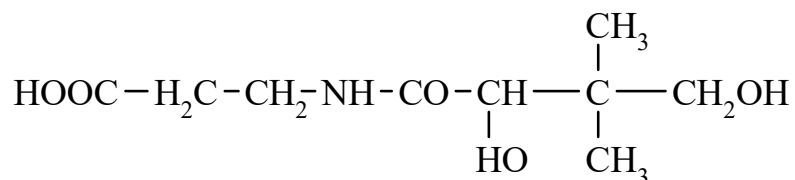


окисленная

восстановленная

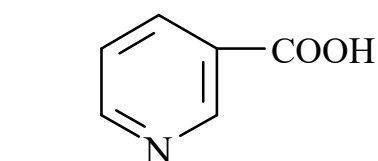
ФОРМЫ ВИТАМИНА В₂

Структурная формула витамина В₃ (пантотеновой кислоты, антидерматитного):

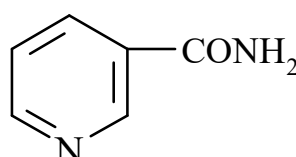


пантотеновая кислота (витамин В₃)

Структурная формула витамина В₅ (никотиновой кислоты и никотинамида, антипеллагрического):

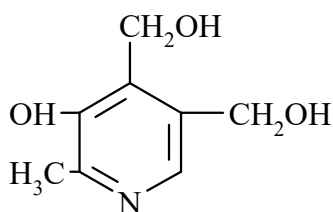


никотиновая кислота

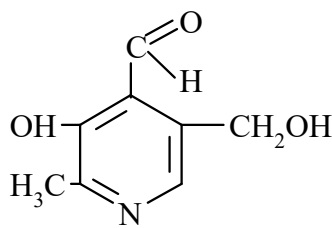


никотинамид

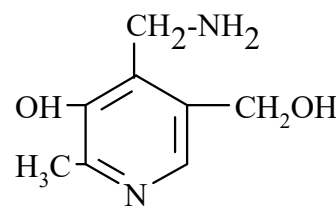
Структурная формула витамина В₆ (пиридоксола, пиридоксала, пиридоксамина, антидерматитного):



пиридоксин
(пиридоксол)

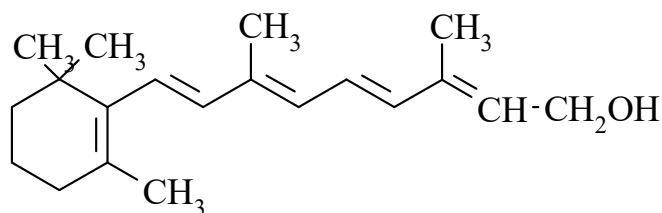


пиридоксаль



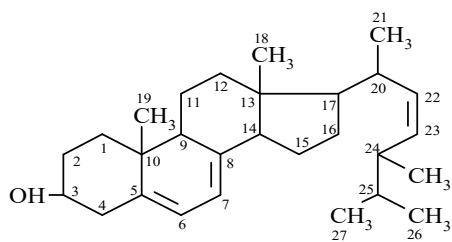
пиридоксамин

Структурная формула витамина А (ретинола, антиксерофтальмического):

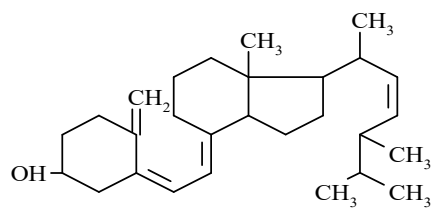


ретинол

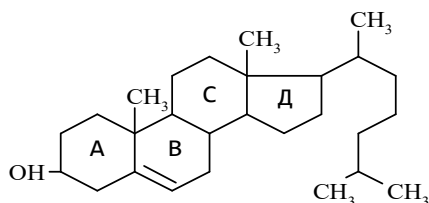
Структурная формула витамина D (кальциферола, антирахитического):



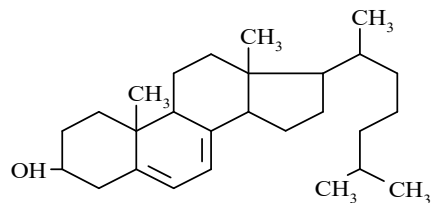
эргостерол



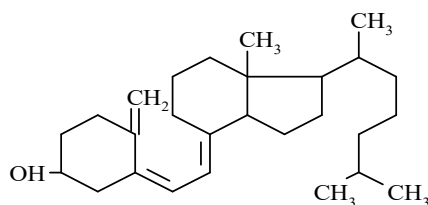
витамин Д₂ (эргокальциферол)



холестерол

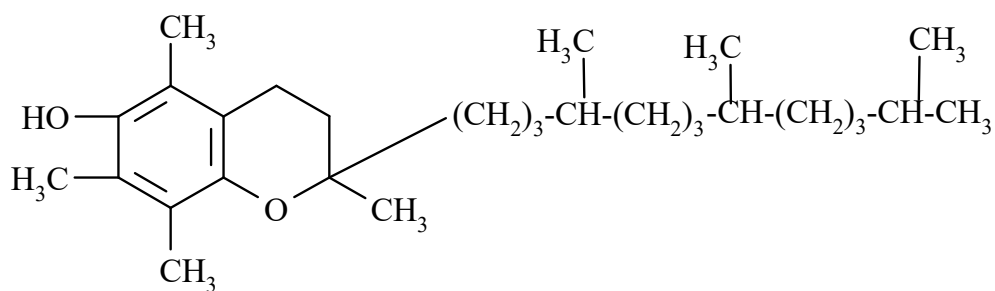


7-дегидро-холестерол



витамин Д₃ (холекальциферол)

Структурная формула витамина Е (α-токоферола, антистерильного):

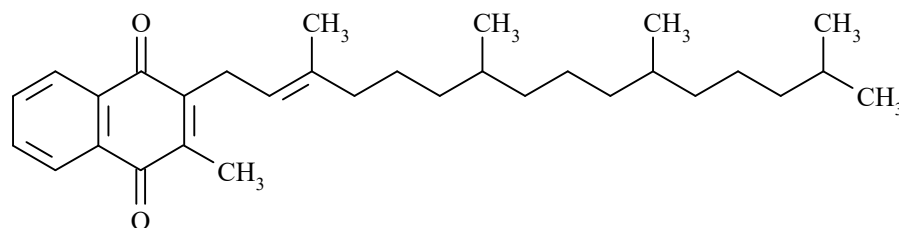


остаток бензопирана

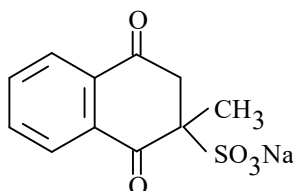
остаток гексадекана

ВИТАМИН Е (АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛ)

Структурная формула витамина К₁ (филлохинона антигеморрагического)



ВИТАМИН K₁(ФИЛЛОХИНОН)

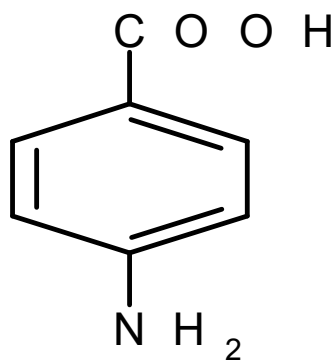


ВИКАСОЛ

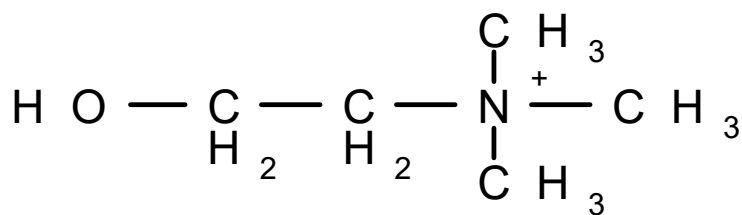
Витаминоподобные вещества представляют по строению разнообразные вещества, обладающие сходным с витаминами действием. Основными сторонами их биологического действия являются:

- а) для парааминобензойной кислоты (ПАБК) - стимулирующее влияние на синтез фолиевой кислоты;
- б) для холина - участие в липидном обмене и свертывании крови;
- с) для инозита - участие в обмене фосфатидов и регуляции жирового обмена;
- д) для липоевой кислоты - участие в окислительно-восстановительных реакциях;
- е) для оротовой кислоты - участие в синтезе пиримидиновых нуклеотидов;
- ф) для карнитина – участие в окислении жирных кислот;
- г) для пангамовой кислоты – участие в утилизации кислорода тканями;
- h) для S-метилметионина сульфоний хлорида (витамин U)
 - участие в регенеративных процессах как донатора свободных метильных групп.

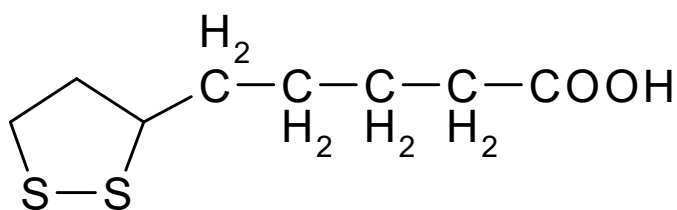
Структурные формулы витаминоподобных веществ:



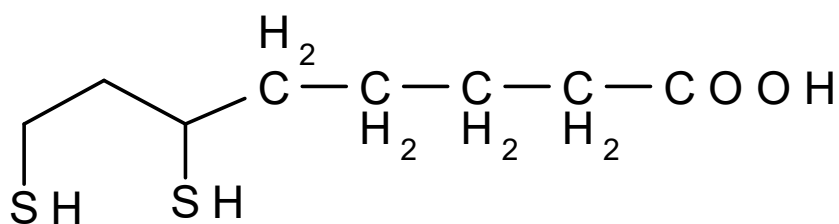
ПАБК



Холин

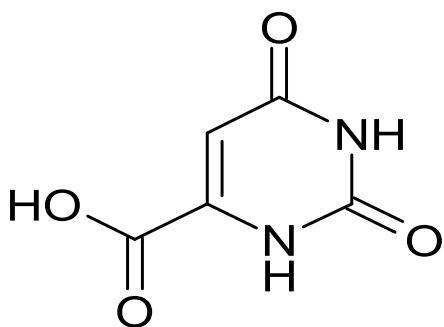


Липоевая кислота
окисленная

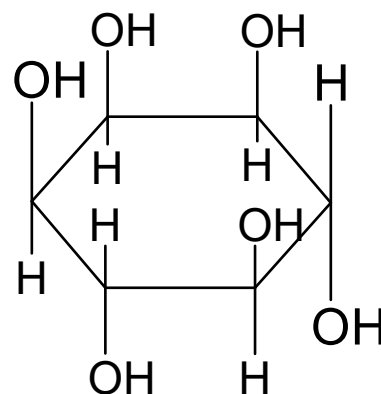


Липоевая кислота

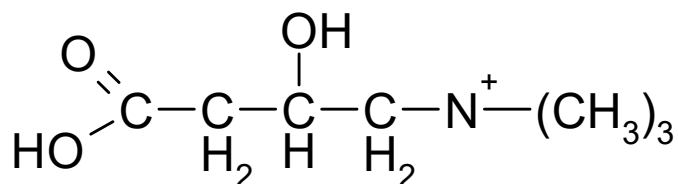
восстановленная



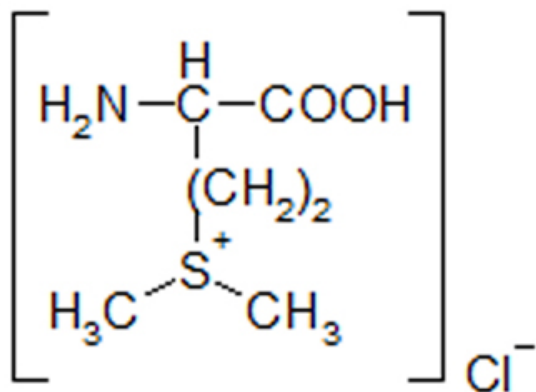
Оротовая кислота



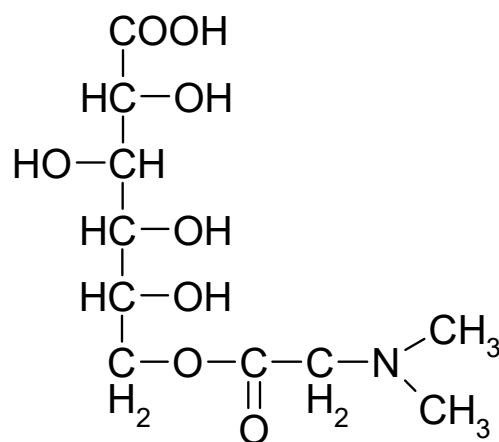
Инозит



Карнитин



S-метилметионин сульфоний хлорид
(витамин U)



пангамовая кислота

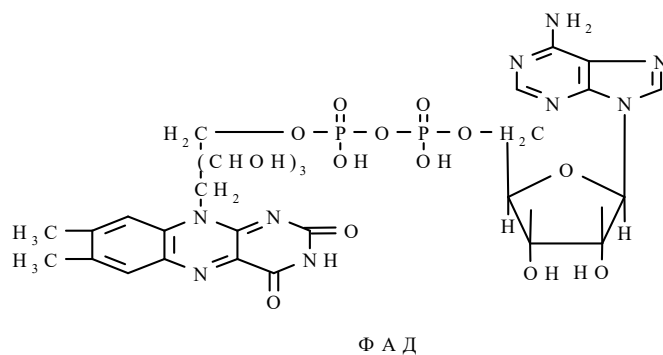
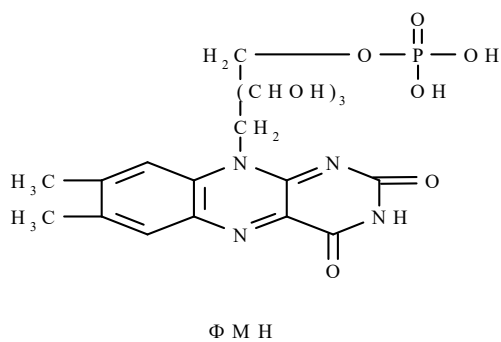
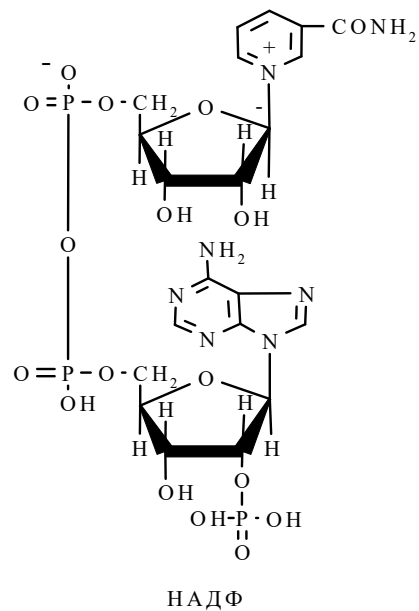
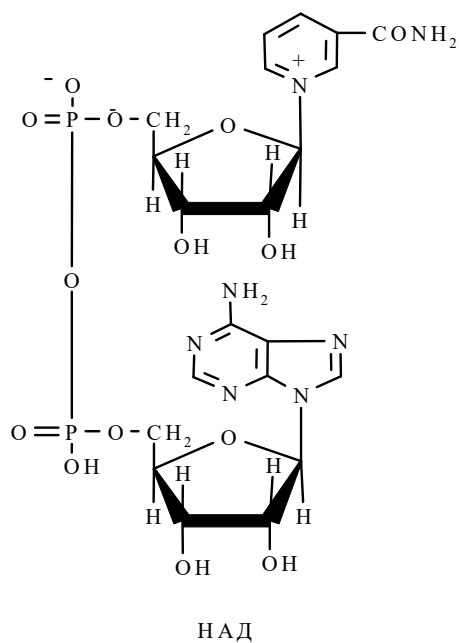
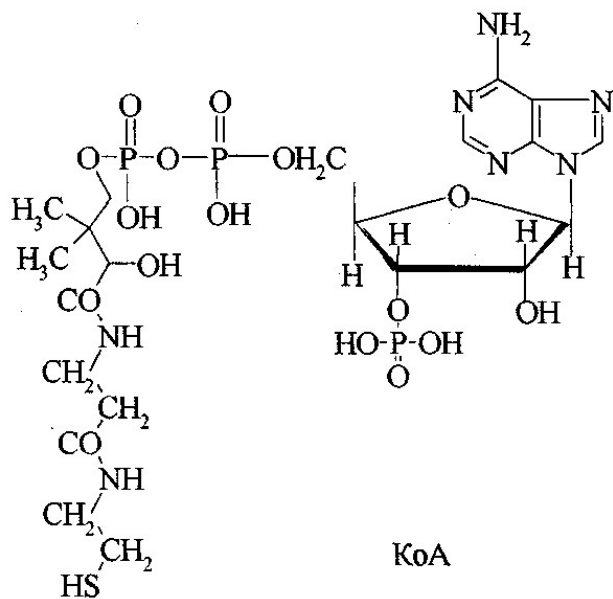
РАЗДЕЛ VI. ФЕРМЕНТЫ.

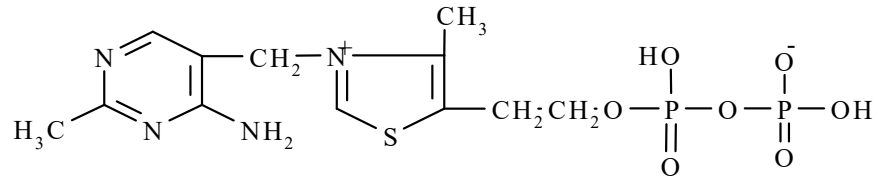
Ферментами называются специфические белки, входящие в состав всех клеток и тканей живых организмов и играющие роль биологических

катализаторов. Наличие фермента распознается по проявлениям катализируемой реакции, а их количество определяется путем измерения скорости этой реакции. Известно более 2 тыс. ферментов, из которых около 200 получено в кристаллическом виде. Ферменты являются двигателями всех жизненных процессов. Ферментативные реакции преобразования веществ составляют материальную и энергетическую основу жизнедеятельности организмов, с помощью ферментов реализуется генетическая информация и протекает обмен веществ и энергии.

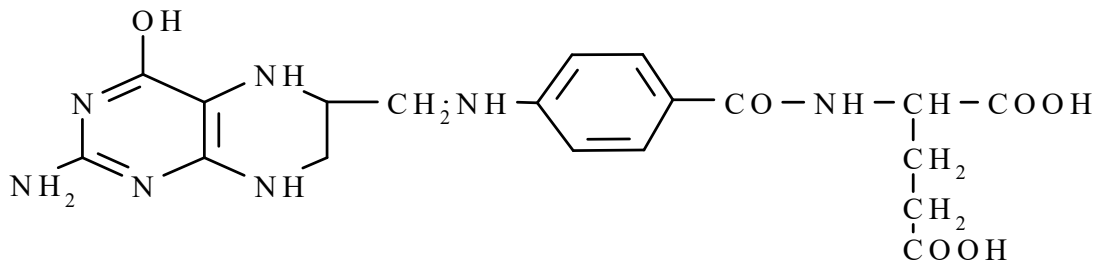
Существуют ферменты-протеины (простые белки) и ферменты-протеиды, содержащие кроме белковой части дополнительную небелковую группу (кофактор).

Термолабильная белковая часть сложного фермента (фермента-протеида) получила название апофермента, а небелковая термостабильная кофермента. В целом фермент-протеид именуется холоферментом. Под коферментом подразумевается добавочную группу, легко отделяющуюся от апофермента, обслуживающую два или несколько ферментов и способную к самостоятельному существованию (например, НАД). Добавочная группа, прочно связанная апоферментом, получила название простетическая группа. Непосредственным исполнителем каталитической функции является кофермент. Апофермент резко повышает каталитическую активность кофермента и определяет специфичность реакции на этапе фиксации субстрата. Кофермент повышает устойчивость апофермента к денатурирующим факторам. Только комплекс кофермент-апофермент проявляет полностью ферментативные свойства. Коферменты образуются из витаминов, пептидов, нуклеотидов и их производных, т-РНК, фосфорных эфиров моносахаридов, липоевой кислоты, ионов металлов.

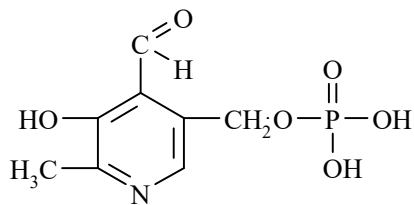




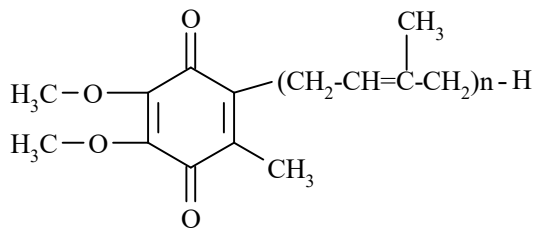
ТПФ



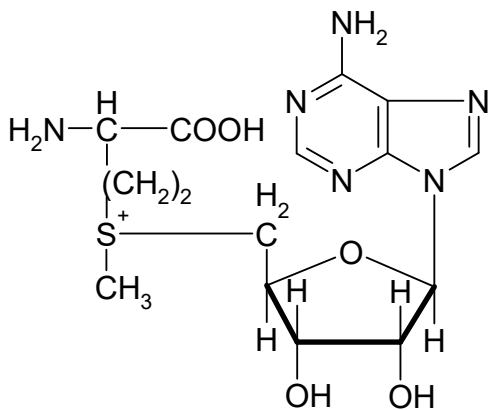
ТГФК



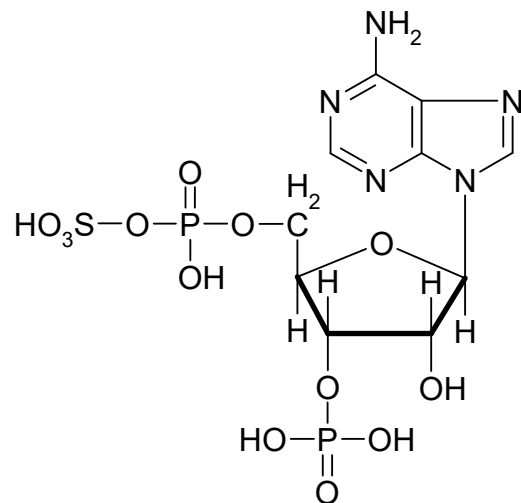
Пиридоксальфосфат.



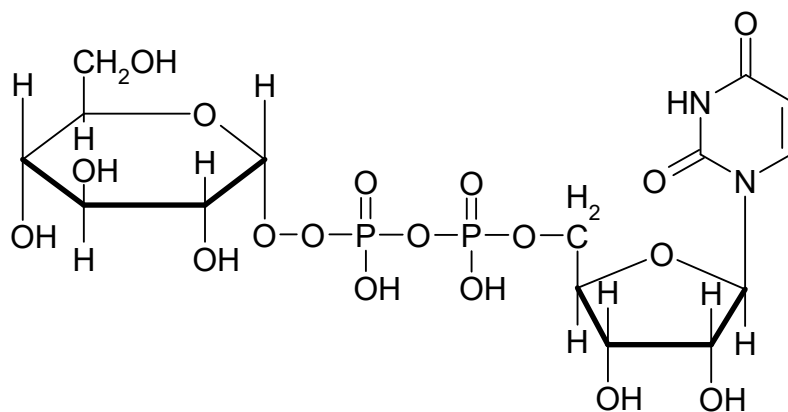
Кофермент Q (убихинон).



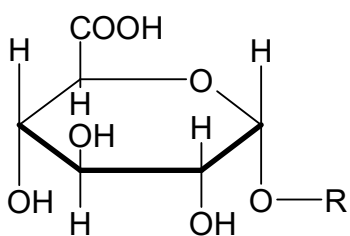
S-аденозилметионин



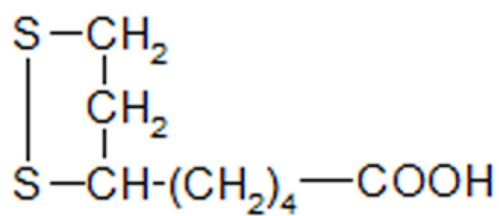
ФАФС



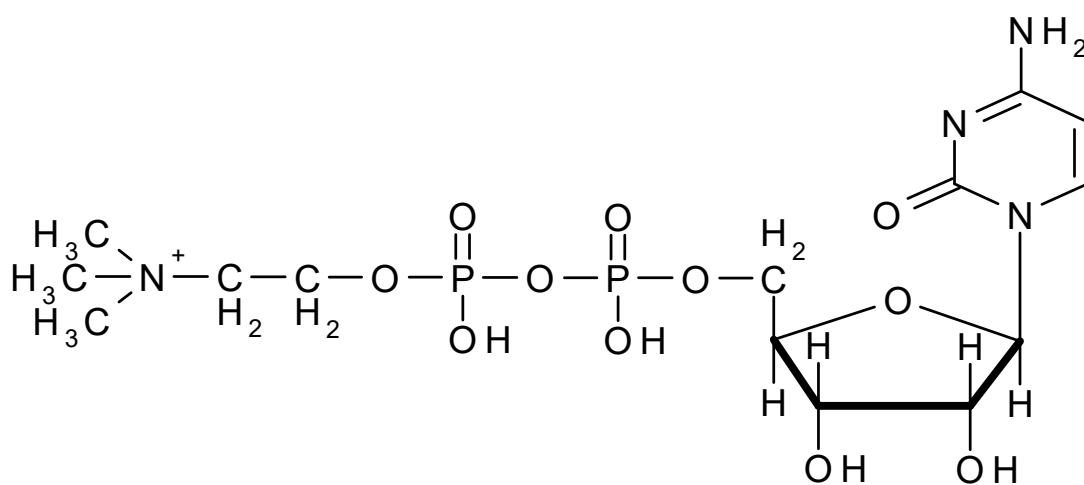
УДФГ



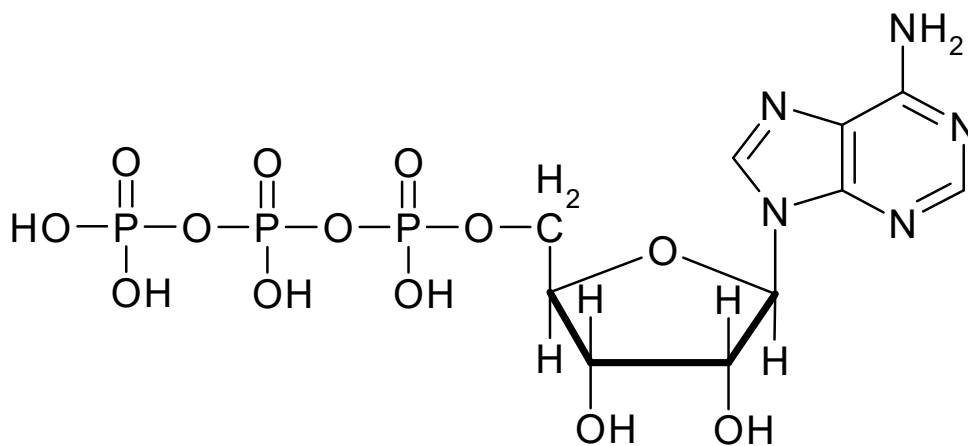
УДФГК



Липоевая кислота



ЦДФХ



АТФ

В молекуле фермента различают активный (каталитический), субстратный и аллостерический центры. В качестве **активного центра** у ферментов - протеидов выступает кофермент простетическая группа, а у ферментов протеинов уникальное сочетание аминокислот в полипептидной цепи молекулы фермента (серина, триптофана, гистидина, цистеина, аргентина, лизина, аспарагиновой и глутаминовой кислоты, тирозина), принимающих участие в катализе. Участок молекулы ферментного белка, к которому присоединяется субстрат при образовании фермент субстратного комплекса, получил название **субстратного центра**. Он состоит из аминокислот: цистеина, лизина, глутаминовой кислоты. Каталитический и субстратный центры могут совпадать или перекрываться. **Под аллостерическим центром** понимают участок молекулы фермента, присоединение к которому низкомолекулярного лиганда вызывает изменения третичной структуры белковой молекулы и, следовательно, активности фермента.

Различают фермент мультимер (состоит из протомеров) и мультиэнзимную систему. Фермент мультимер катализирует одну реакцию, а мультиэнзимная система, состоящая из нескольких ферментов, катализирует определенные последовательности реакций. Примером мультиэнзимной системы служит дыхательная цепь ферментов.

Ферменты обладают как общими для всех катализаторов свойствами, так и свойствами, характерными только для ферментов:

а) свойства общие для всех катализаторов: не расходуется в процессе катализа, действует в малых количествах, одинаково ускоряют обратимые реакции в обоих направлениях (обратимость действия);

б) свойства характерные только для ферментов: зависимость активности ферментов от pH среды, от температуры, от действия активаторов и ингибиторов; специфичность действия, высокая скорость катализирующего действия, кооперативность и запрограммированность этапов действия.

Свойство ферментов изменять активность при изменении температуры получило название термолабильность ферментов.

Температура, при которой каталитическая активность фермента максимальна, называется его температурным оптимумом. Для ферментов животного происхождения он лежит между 37 - 40°C, а для ферментов растительного происхождения между 50—60°C. Для большинства ферментов повышение температуры выше 70°C ведет к денатурации ферментного белка и потере каталитической активности.

Активаторами ферментов являются вещества, увеличивающие активность ферментов: Mn, Mg, Ca, K, Co, Cl - неорганические активаторы ферментов, органические активаторы - желчные кислоты, SH-соединения, белковые модуляторы. Ингибиторами ферментов являются вещества, понижающие активность ферментов. Они подразделяются на конкурентные и неконкурентные. В случае конкурентного ингибирования происходит присоединение к ферменту ингибитора, близкого по структуре к субстрату, с образованием комплекса фермент-ингибитор, что приводит к снижению ферментативной активности. При неконкурентном ингибировании ферментов происходит связывание отдельных функциональных групп фермента, имеющих значение для катализа. Это связывание прочное. Неконкурентное ингибирование не снимается добавлением в среду

субстрата. К неконкурентным ингибиторам относятся соли тяжелых металлов.

Под специфичностью ферментов подразумевается возможность их действия только на определенные вещества - субстраты или на определенные типы катализируемых реакций. Различают абсолютную, абсолютную групповую, относительную групповую, стереохимическую специфичность. Специфичность ферментов определяется наличием в молекуле фермента определенных функциональных групп, которые могут участвовать в образовании фермент-субстратных комплексов. Абсолютной специфичностью называют свойство фермента катализировать одну химическую реакцию строго определенного вещества. Абсолютной групповой специфичностью называют свойство ферментов действовать на определенный тип химических реакций. Относительной групповой специфичностью называют свойство ферментов действовать на определенный тип связей (эфирную, гликозидную). Стереохимической специфичностью называют свойство ферментов катализировать реакции, идущие с определенными стереоизомерами.

Зависимость действия фермента от величины рН среды связано с тем, что изменения рН среды меняет заряд белковой молекулы фермента и её пространственную конфигурацию, что изменяет сродство фермента к субстрату и его каталитическую активность. Наибольшая активность для большинства ферментов наблюдается в нейтральной зоне, а максимальная — обычно в их изоэлектрической точке.

Регуляторным или аллостерическим ферментом является первый фермент мультиферментной системы, активность которого зависит от действия на него отрицательного модулятора (конечного продукта реакции) или положительного модулятора (субстрата данного фермента).

Определение активности ферментов производится с помощью методов: спектрофотометрического, флюориметрического, полярографического, колориметрического, манометрического и др. Абсолютное количество

фермента определяют с помощью спектрофотометрического и флюориметрического методов.

Механизм действия ферментов. Ускорение ферментативного процесса происходит за счет обхода энергетического барьера прямой реакции с помощью образования нестойкого фермент-субстратного комплекса, в процессе образования и распада которого промежуточные реакции имеют более низкий энергетический барьер, чем прямая реакция (гипотеза Михаэлиса — Ментена).

Энергия активации - это энергия, необходимая для запуска химической реакции, без которой она не начинается, несмотря на термодинамическую вероятность.

Ферменты вызывают уменьшение энергии активации (энергетического барьера) реакции путем образования фермент-субстратного комплекса, что приводит к ослаблению определенных связей в субстрате, что связано с поляризацией и деформацией связей.

Реакция между субстратом S и ферментом E идет в несколько стадий: $S+E \leftrightarrow SE$ (фермент-субстратный комплекс) $\rightarrow P+E$ (продукт реакции + фермент). Этим достигается прохождение реакции в мягких условиях в обход энергетического барьера.

Скорость ферментативной реакции при низкой концентрации субстрата зависит от концентрации его и пропорциональна ей. С повышением концентрации субстрата пропорциональность нарушается и при высокой концентрации исчезает. При высокой концентрации субстрата в среде скорость ферментативной реакции зависит только от концентрации фермента.

Активность ферментативного процесса определяется уровнем биосинтеза ферментов в клетке, наличием факторов, изменяющих скорость ферментативной реакции (активаторы, ингибиторы, pH и др.).

Единицей каталитической активности ферментов служит катал. Катал есть каталитическая активность, способная осуществлять реакцию со скоростью, равной 1 моль в сек в заданной системе измерения активности.

Для проявления своего действия фермент должен пространственно соответствовать субстрату. Согласно гипотезе Кошланда субстрат при взаимодействии с ферментом меняет конфигурацию его активного центра таким образом, чтобы обеспечить наилучшую адаптацию активного центра к субстрату. Согласно гипотезе топохимического соответствия, специфичность действия фермента объясняется узнаванием в первую очередь, той части субстрата, которая не изменяется при катализе.

Изоферменты - это ферменты, катализирующие одни и те же реакции, но различающиеся по аминокислотному составу и аминокислотной последовательности, некоторым физико-химическим свойствам (электрофоретической подвижности, молекулярной массе и др.), локализации в органах и тканях, ферментативной активности. Существование изоферментов обусловлено различием первичной структуры белковых субъединиц и различным сочетанием этих субъединиц в молекулах ферментов мультимеров. Известны изоферменты гексокиназы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, альдолазы и др.

Иммобилизованные ферменты - это ферменты, связанные на различных носителях (стекло, целлюлоза, полиакриламид и др.). В результате создаются нерастворимые катализаторы, которые превышают стойкостью и длительностью действия обычные ферменты. Применяются в химической промышленности, медицине и др. областях. Пример, стрептодеказа для лечения инфаркта миокарда.

Профермент - химический предшественник фермента, не обладающий каталитической активностью.

Компартментарность ферментов - это строгая упорядоченность распределения ферментов в клетке, гидролазы и лиазы локализованы преимущественно в лизосомах, окислительно-восстановительные ферменты -

в митохондриях, ферменты биосинтеза белка - в рибосомах, ферменты синтеза липидов и гидроксилирования чужеродных веществ - в эндоплазматическом ретикулуме, ферменты синтеза нуклеиновых кислот :- в ядре, ферменты гликолиза - в гиалоплазме.

Для выделения и очистки ферментов используются экстракция, адсорбция, ионно-обменная хроматография, электрофорез. О степени чистоты фермента судят по его активности.

Классификация ферментов

№	Название класса	Катализируемые реакции	Подклассы
1	Оксидоредуктазы	Окислительно-восстановительные реакции	17 подклассов
2	Трансферазы	Реакции переноса атомных групп и молекулярных остатков от одного субстрата к другому	8 подклассов (аминотрансферазы, фосфотрансферазы, гликозилтрансферазы, ацилтрансферазы и др.)
3	Гидролазы	Реакции расщепления различных связей при участии воды	11 подклассов (эстеразы, гликозидазы, пептидгидролазы, амидазы и др.)
4.	Лиазы	Реакция распада органических соединений по связи С-С, С-О, С-N, С-S, Р-О, без участия воды.	7 подклассов (С-С-лиазы, С-О-лиазы, С-N-лиазы и др.).
5.	Изомеразы	Реакция внутримолекулярных превращений.	6 подклассов (мутазы, изомеразы, эпимеразы и др.).
6.	Лигаза (синтетаза)	Реакция синтеза органических веществ, сопряженные с распадом, донаторов энергии для осуществления биосинтеза.	5 подклассов (С-С-лигазы, С-О-лигазы, С-N-лигазы, С-S-лигазы, Р-О-лигазы).

В основу номенклатуры ферментов положены следующие принципы:

- а) названия ферментов с окончанием – «аза» следует использовать только для индивидуальных ферментов, для мультиферментных комплексов предлагается термин «система» (например, пируватдегидрогеназная система);
- б) за основы номенклатуры принимается суммарная реакция; определенное название относится ко всем белкам с одинаковым каталитическим действием;
- в) ферменты подразделяются на группы в соответствии с типом катализируемой реакции и этот тип реакции в сочетании с названием субстрата служит основой для построения названий отдельных ферментов. На типе реакций базируется также классификация и кодовая нумерация (шифры) ферментов. Например, лактатдегидрогеназная имеет систематическое название L-лактат-НАД-оксидоредуктаза (шифр 1.1.1.27).

Энзимотерапия – это лечение с использованием ферментов (например, применение пепсина в виде ацединпепсина и др.). Энзимодиагностика – это определение отдельных ферментов для распознавания отдельных заболеваний (например, определение аланин- и аспаратаминотрансфераз при заболеваниях печени). В основу лечебного применения ферментов положена их способность сохранять ферментативную активность вне организма.

С лечебной целью используют не только ферменты, но и некоторые коферменты. Например, тиаминпирофосфат, липоевую кислоту, рибофлавина мононуклеотид и др.

РАЗДЕЛ № VII. ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ.

БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ И ПИЩЕВАРЕНИЯ.

Под обменом веществ и энергии понимается способность организма поглощать вещество и энергию из окружающей среды в удобной для утилизации форме и одновременно выделять из организма в эквивалентном количестве вещество и энергию в окружающую среду в форме менее пригодной для утилизации. Обмен веществ и энергии – основной признак жизни. Обмен веществ обеспечивает восстановление теряемых организмом веществ тела, обеспечивает энергией, необходимой для образования веществ организма и выполнения процессов жизнедеятельности. Ход обмена веществ и часто сам его характер зависит от условий внешней среды, так как реакции обмена могут протекать в определенных параметрах температуры, давления, радиации и т.д. Та часть общего процесса обмена веществ, которая выражается в поглощении, накоплении, усвоении организмом веществ окружающей среды, в создании, синтезе за их счет структурных единиц своего тела, называется анаболизмом. Анаболизм совершается за счет ферментативных реакций синтеза сравнительно крупных молекул из простых предшественников, что связано с потреблением энергии. Та часть общего процесса обмена веществ, которая состоит в разрушении веществ, составляющих организм, и выделении продуктов этого распада из организма, называется катаболизмом. Катаболизм совершается преимущественно за счет ферментативных реакций гидролиза и окисления, что сопровождается выделением энергии. Обмен веществ есть диалектическое единство противоположных процессов питания и выделения, усвоения и разрушения, синтеза и распада.

Обмен веществ связан с превращением энергии. На некоторых этапах катаболизма химическая энергия, выделяясь, запасается (обычно в форме АТФ), а на определенных этапах синтеза она расходуется, используется.

Энергетические отношения обуславливают тесную взаимосвязь анаболизма и катаболизма: наряду с процессами синтеза сложных веществ, требующих затраты энергии, должны одновременно идти процессы, поставляющие энергию – процессы распада веществ.

Каждое органическое вещество, входящее в состав организма, обладает определенными запасами потенциальной энергии, за счет которой может быть совершена работа. Эту энергию называют свободной энергией. Главным материальным носителем свободной энергии в органических веществах являются химические связи между атомами. Поэтому при преобразовании химических связей в молекуле уровень свободной энергии соединения изменяется. Нормальным энергетическим уровнем для большинства химических связей 3 ккал/моль (или 12,5 кдж/моль).

Связи, при преобразовании которых наступают крупные изменения в энергетическом балансе веществ (более 25 кдж/моль), называются макроэнергетическими. Эти связи представлены преимущественно сложноэфирными (в т.ч. тиоэфирными), ангидридными, фосфоамидными химическими связями.

Макроэнергетическими соединениями называются соединения, молекулы которых содержат высокоэнергетические связи, отдающие при гидролизе значительное количество энергии (более 25 кдж/моль). Например, АТФ, ацетилфосфат, аргининфосфат, креатинфосфат и др.

В живых организмах макроэнергетические соединения выполняют функции донора, акцептора и трансформатора энергии.

Система АТФ – АДФ выполняет функцию посредника, переносчика богатых энергией фосфатных групп высокоэнергетических фосфолированных соединений (фосфоенолпирувата, 1,3-дифосфоглицерата, креатинфосфата, ацетилфосфата) к менее богатым энергией соединениям, которые акцептируя фосфат активируются.

С точки зрения термодинамики живые организмы представляют собой неравновесную открытую систему, находящуюся в стационарном состоянии,

систему, извлекающую из внешней среды утилизируемую в процессе жизнедеятельности свободную энергию, в результате чего происходит возрастание энтропии среды.

В природе существует тесная взаимосвязь между растениями (автотрофами) и животными (гетеротрофами). Автотрофы – организмы, способные создавать органические вещества своего тела из неорганических путем фотосинтеза. Энергия поступает в эти организмы в виде квантов света. Гетеротрофы – организмы, нуждающиеся в готовых органических веществах. Они используют энергию химических связей органических соединений, поставляемых с пищей. Образование веществ тела гетеротрофов происходит путем химиосинтеза, т.е. синтеза, энергия для которого черпается за счет энергии химических связей органических веществ, в процессе расщепления, которых и выделяется необходимая для синтеза энергия.

Различают внешний (или общий) обмен веществ и промежуточный (или межклеточный). Внешний обмен веществ учитывает поступление веществ и их выделение, межклеточный обмен веществ охватывает превращение этих веществ в организме с момента поступления до образования конечных продуктов обмена. За исключением процесса переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, образования некоторых межклеточных жидкостей, процессы межклеточного обмена протекают внутриклеточно.

Промежуточный обмен выполняет 4 функции:

- а) извлечение энергии из окружающей среды, поступающей в организме либо в форме химической энергии органических веществ (энергии химических связей), либо в форме энергии солнечного света (энергии квантов света);
- б) превращение экзогенных веществ (т.е. веществ пищи) в простые низкомолекулярные вещества;
- в) образование из этих простых веществ высокомолекулярных веществ, присущих организму;
- г) распад и синтез биомолекул, которые необходимы для выполнения различных специфических функций клеток.

Первым этапом обмена веществ является превращение веществ пищи в желудочно-кишечном тракте. Пищеварение является биологически необходимым процессом превращения питательных веществ в простые, легко всасываемые и усвояемые вещества. В его основе лежит ферментативный гидролиз, обеспечивающий расщепление полимеров пищи в усвояемые организмом мономеры. Различают пищеварение в полости рта, желудка и кишечника. Пищеварение в полости рта в основном характеризуется гидролизом углеводов под влиянием альфа-амилазы и мальтазы. Пищеварение в полости желудка в основном присуще белкам (под влиянием пепсинов, гастриксина и химозина) в небольшой степени липидам – жирам молока (под влиянием липазы). В полости тонкого кишечника происходит пищеварение углеводов (под влиянием поджелудочных альфа-амилазы и мальтазы и кишечных альфа-амилазы, мальтазы, сахаразы, лактазы и декстриназы), белков (под влиянием поджелудочных трипсина, химотрипсина, эластазы, коллагеназы, карбоксипептидазы и кишечных аминопептидаз и дипептидаз), липидов (под влиянием липаз), нуклеиновых кислот (под влиянием нуклеаз).

Организм взрослого человека массой 70 кг расходует для поддержания основного обмена (т.е. обмена в покое) примерно 7500 кДж энергии. Суточная потребность в белках у взрослого человека 80-100 г, из них половина должна быть животного происхождения, в углеводах – 400-500 г, в липидах – 80-100 г, из них 20-25 г растительных липидов. Суточная потребность в витаминах и минеральных веществах колеблется. Суточная потребность в воде - 1750-2200г. Соотношение белков, жиров, углеводов в питании должно быть 1:1:4, что рассматривают как сбалансированное питание.

Промежуточный обмен включает в себя сотни различных взаимосвязанных реакций, так как продукты одной ферментативной реакции служат субстратом другой реакции. В реакциях происходит перенос определенных функциональных групп: аминных, ацетильных, фосфатных, метильных, формильных, карбоксильных, атома водорода. Все реакции промежуточного обмена взаимосвязаны.

На первой стадии катаболизма белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы расщепляются путем гидролиза на сравнительно низкомолекулярные составные части: белки – на аминокислоты, нуклеиновые кислоты – на нуклеотиды, липиды – на жирные кислоты, глицерин, другие компоненты, полисахариды – на моносахариды.

На второй стадии катаболизма продукты образовавшиеся на первой стадии путем анаэробного окисления, превращаются в более простые молекулы: жирные кислоты, глицерин, моносахариды расщепляются до ацетил-КоА, а аминокислоты – до ацетил-КоА и альфа-кетоглутарата, сукцината, фумарата, оксалоацетата.

На третьей стадии катаболизма, общей для всех веществ, продукты распада, образовавшиеся на второй стадии, распадаются путем аэробного окисления до конечных продуктов. Третья стадия катаболизма является одновременно первой стадией анаболизма и представлена реакциями лимоннокислого цикла сопряженными с цепью дыхательных ферментов.

На второй стадии анаболизма из субстратов лимоннокислого цикла образуются простые соединения: глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты и др.

На третьей стадии анаболизма из продуктов, образовавшихся на второй стадии, образуются высокомолекулярные соединения.

На первой стадии катаболизма выделяется незначительное количество энергии (менее 1%), на второй – значительно большее количество, 2/3 всей энергии окисления веществ высвобождается на третьей стадии, около 40% выделившейся энергии аккумулируется путем синтеза макроэргических веществ, главным образом АТФ. Молекулы АТФ являются источником энергии для реакции синтеза веществ. Кроме передачи энергии в форме энергии фосфатных связей существует форма передачи энергии в виде электронов, богатых энергией (НАДФ Н₂).

Для распада веществ на второй стадии катаболизма существуют специфические для каждого вещества пути.

Общими путями метаболизма (третьей стадией катаболизма и первой стадией анаболизма) являются лимоннокислый цикл, сопряженный с дыхательной цепью. Стадия метаболизма веществ, представленная лимоннокислым циклом, сопряженным с тканевым дыханием обозначается как центральные метаболические пути (амфиболические пути).

РАЗДЕЛ № VIII. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ.

Биологическое окисление – это совокупность окислительно-восстановительных реакций, совершающихся в организме под влиянием ферментов. Эти ферменты (оксидоредуктазы) включают три вида: пиридинзависимые дегидрогеназы с коферментами НАД и НАДФ, флавинзависимые дегидрогеназы с коферментами ФАД и ФМН и цитохромы с простетической группой - гемом.

Сущность окислительно-восстановительных реакций состоит в отщеплении атомов водорода или электронов от окисляемого субстрата и в присоединении водорода или электронов к восстанавливаемому субстрату.

Биологическое окисление характеризуется величиной редокс-потенциала биологических окислительно-восстановительных систем, которое определяет направление переноса протонов и электронов. Чем выше отрицательный потенциал, тем больше способность системы отдавать электроны чем выше положительный потенциал, тем больше способность системы присоединять протоны и электроны. Наибольший отрицательный редокс-потенциал у системы $\text{H}_2 \rightarrow 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$. Наибольший положительный в системе $\text{H}_2\text{O} - 1/2\text{O}_2$.

Если акцептором водорода или электронов является не кислород, а другое вещество, то такое окисление обозначается как анаэробное окисление, если акцептором водорода или электронов является кислород, то – как аэробное.

Процесс окисления в клетке осуществляется в три стадии. На первой стадии образуется ацетил-КоА из первичных субстратов биологического окисления (глюкозы, жирных кислот, аминокислот и др. продуктов гидролиза полимеров). На второй стадии происходит расщепление ацетил-КоА в реакциях лимоннокислого цикла, в которых в результате дегидрирования субстратов образуются восстановленные пиридин- и флавинзависимые дегидрогеназы (НАД•Н₂, НАДФ•Н₂ и ФАД•Н₂). Третья стадия включает окисление НАД•Н₂, НАДФ•Н₂ и ФАД•Н₂ в дыхательной цепи с образованием воды и энергии.

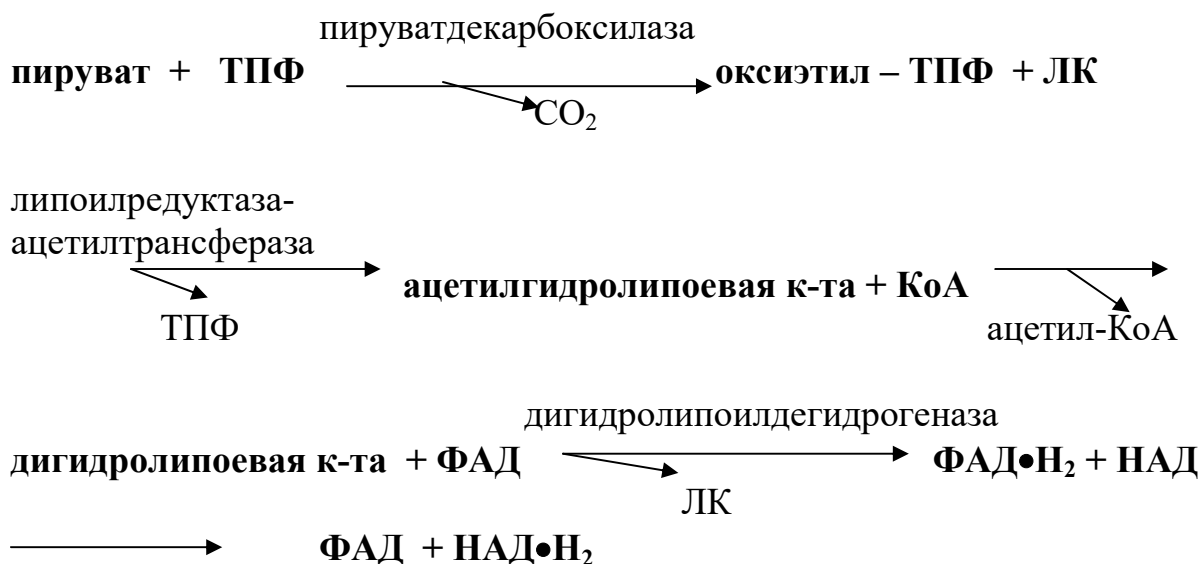
Образование ацетил-КоА из первичных субстратов биологического окисления происходит в результате функционирования специфических путей катаболизма (гликолиза, бета-окисления и др.). Реакция лимоннокислого цикла и сопряженной с ним дыхательной цепи образуют центральные пути метаболизма.

Началом общих путей метаболизма принято считать окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, так как в пировинат могут превращаться 5 аминокислот (продукты катаболизма белков), глюкоза (продукт катаболизма углеводов), глицерин (продукт катаболизма жиров). Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты поставляют ацетил-КоА лимоннокислому циклу в результате пятиэтапного превращения пировината под влиянием ферментативной пировинатдегидрогеназной системы, включающей три фермента (пировинатдекарбоксилазу, липоилредуктазу-ацетилтрансферазу и дигидролипоилдегидрогеназу) и пять коферментов (ТПФ, КоА, ЛК, ФАД, НАД), катализирующих как дегидрирование, так и декарбоксилирование пировината.

На первом этапе пировинат через образование фермент-субстратного комплекса декарбоксилируется с образованием оксиэтилтиаминпирофосфата. На втором этапе оксиэтильный остаток, окисляясь, переносится на липоевую

кислоту с образованием ацетилгидролипоевой кислоты. На третьем этапе ацетильный остаток присоединяется к КоА с образованием ацетил-КоА и высвобождением дигидролипоевой кислоты. Ацетил-КоА далее поступает в лимоннокислый цикл. На четвертом этапе дигидролиполевая кислота дегидрируется с образованием ФАД•Н₂, а на пятом этапе происходит перенос атомов водорода с ФАД•Н₂ на НАД.

Суммарное уравнение окислительного декарбоксилирования пирувата сводится к образованию ацетил-КоА, НАД•Н₂, СО₂, а весь процесс можно представить в виде следующей последовательности реакций:



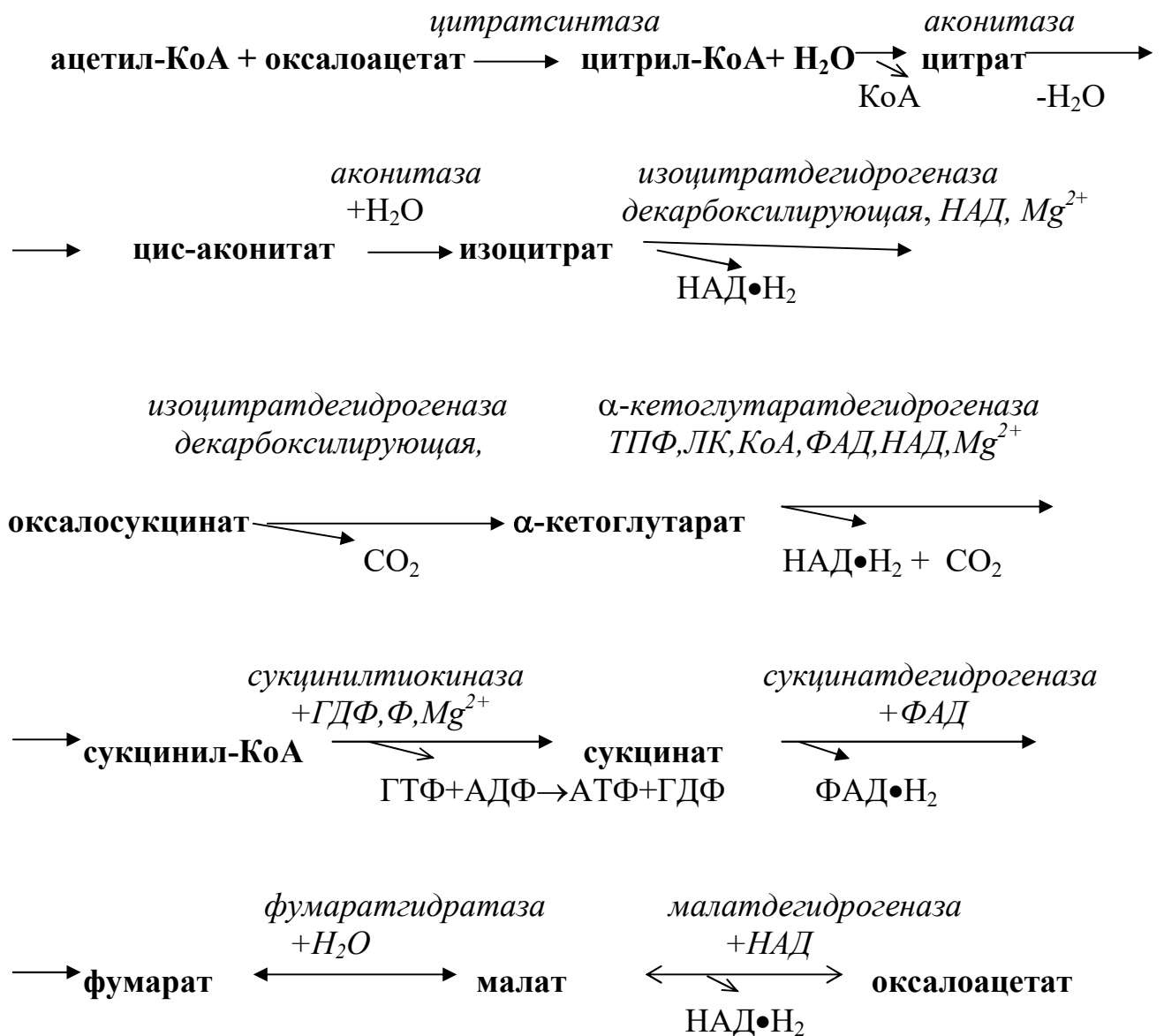
Лимоннокислый цикл (цикл Кребса) занимает особое место в обмене веществ, так как является общим путем окислительного катаболизма всех видов веществ в аэробных условиях. Его главная функция заключается в дегидрировании уксусной кислоты, поступающей в форме ацетил-КоА, что в конечном итоге приводит к образованию четырех пар атомов водорода и образованию двух молекул СО₂.

При помощи лимоннокислого цикла осуществляется полное окисление не только ацетил-КоА и всех соединений, способных его образовать, но также любого соединения, способного превратиться в один из компонентов

цикла. Цикл включает четыре реакции дегидрирования, две реакции декарбоксилирования, две реакции гидратирования. Продукты четырех реакций дегидрирования (НАД•Н₂ и ФАД•Н₂) поступают в цепь дыхательных ферментов, где окисляются.

В результате окисления одной молекулы ацетил-КоА в реакциях лимоннокислого цикла, сопряженного с цепью дыхательных ферментов, продуцируется 12 молекул АТФ, из которых 11 молекул АТФ – путем окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи, 1 молекула АТФ – путем субстратного фосфорилирования в лимоннокислом цикле.

Весь процесс лимоннокислого цикла можно представить в виде схемы:



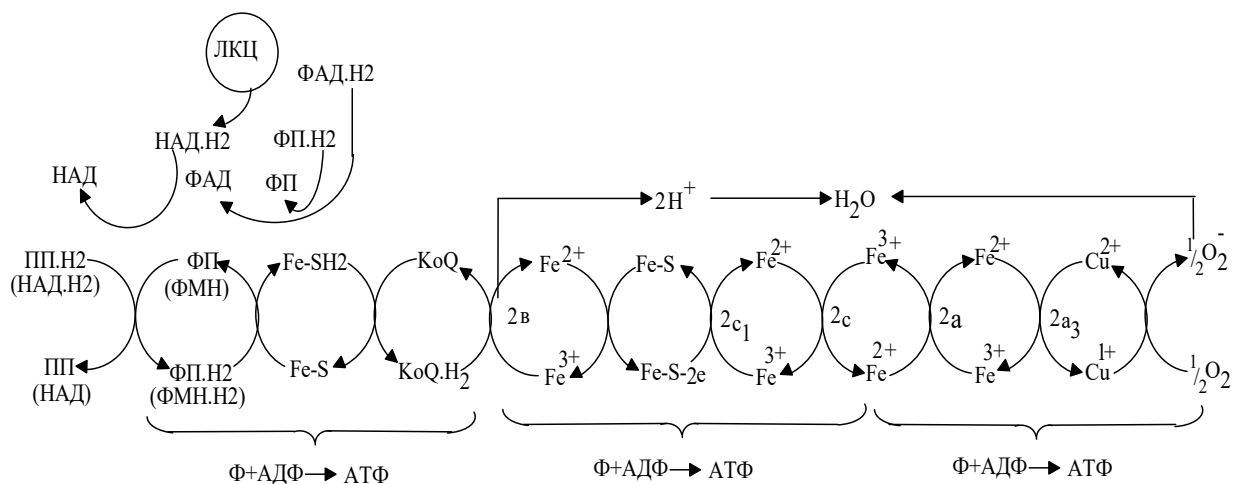
Суммарное уравнение цикла имеет вид:



Основным аллостерическим ферментом, определяющим скорость всего лимоннокислого цикла, является изоцитратдегидрогеназа декарбоксилирующая.

Дыхательная цепь ферментов, сопряженная в своей деятельности с реакциями лимоннокислого цикла, локализована на внутренней мембране митохондрий и состоит из флавопротеида (ФП), содержащего в качестве кофермента ФМН, кофермента Q (убихинона), двух железосерных белков, содержащих негеминовое железо, и цитохромов b , c_1 , c , a , a_3 . Флавопротеид акцептирует протоны и электроны от НАД•Н₂ дегидрогеназ лимоннокислого цикла, а также дегидрогеназ отдельных реакций, не входящих в лимоннокислый цикл (окисления жирных кислот, пирувата, глутамата, глицерофосфата и др.). Протоны и электроны от восстановленного ФП (НАД•Н-дегидрогеназы), а так же от восстановленных флавинзависимых дегидрогеназ как лимонного цикла, так и функционирующих вне его поступают на убихинон. Дыхательная цепь затем с помощью системы цитохромов транспортирует электроны на кислород (протоны поступают в среду), в результате чего образуется вода и выделяется энергия. При этом различают водородпереносящую часть цепи (от ФП через железосерный белок к убихинону) и электронпереносящую часть (от убихинона до молекулярного кислорода, включающую второй железосерный белок и систему цитохромов). Перенос электронов цитохромами совершается с помощью изменения валентности железа их гемов, а цитохромоксидазой - валентности атомов железа и меди.

Дыхательную цепь можно представить в виде следующей схемы:



Процесс переноса протонов и электронов по дыхательной цепи к конечному акцептору электронов - молекулярному кислороду сопровождается большим уменьшением свободной энергии (220 кДж на каждую пару электронов). При этом наибольшее изменение стандартной свободной энергии, превышающее величину стандартной свободной энергии образования АТФ из АДФ и фосфата, происходит на участках между ФП и убихиноном, между цитохромами *b* и *c*, между цитохромом *a* и молекулярным кислородом. На этих участках дыхательной цепи высвобождающаяся энергия трансформируется в энергию фосфатной связи АТФ, что получило название окислительного фосфорилирования.

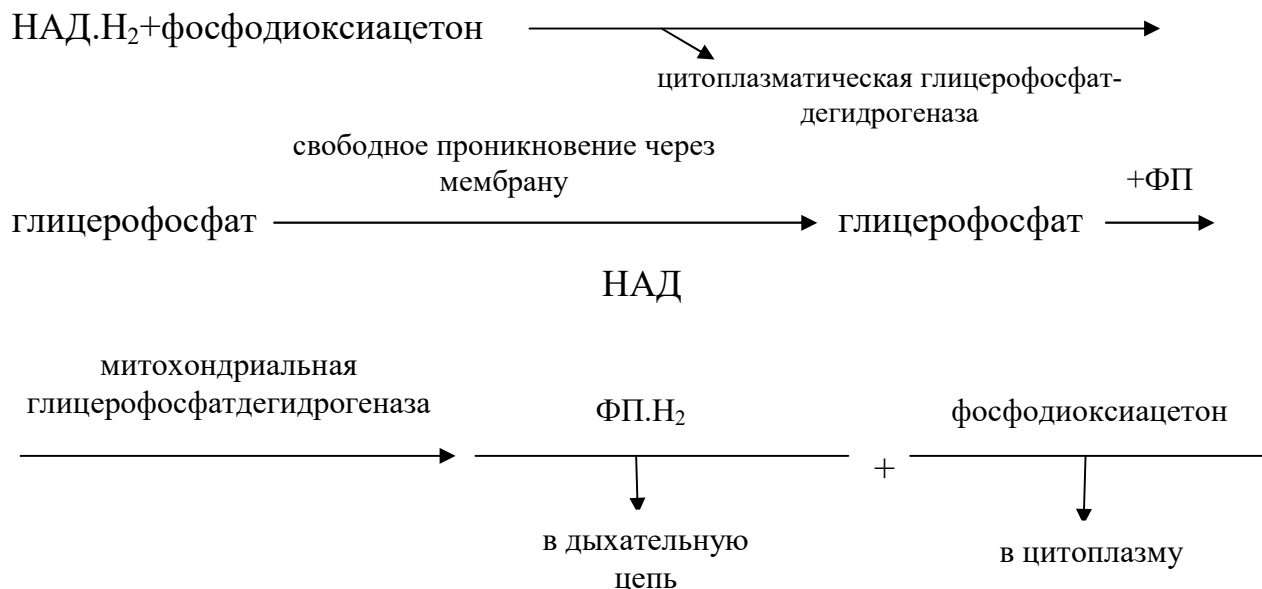
Величина окислительного фосфорилирования выражается коэффициентом фосфорилирования, который равен 3 в случае окисления НАД•Н₂ и субстратов пиридиновых дегидрогеназ и 2 в случаях окисления ФАД•Н₂ и субстратов флавиновых дегидрогеназ, что соответственно обуславливает образование 3 и 2 молекул АТФ в процессе переноса протонов и электронов по дыхательной цепи на кислород.

Механизм окислительного фосфорилирования наиболее обоснованно объясняется гипотезой хемиосмотического сопряжения, предложенной Митчелом и получившей дальнейшее развитие в работах В. П. Скулачева. В основе гипотезы лежит представление, что движущей силой образования АТФ служит протонный градиент, возникающий на внутренней мембране митохондрий в процессе транспорта электронов по дыхательной цепи в силу непроницаемости мембраны для протонов и обеспечивающий работу АТФ-синтетазы.

Митохондрии - органоиды, имеющие форму палочек, овала и др. формы, длина их 1,5-10 мкм, ширина 0,25 мкм. Митохондрии имеют две мембраны. Внешняя мембрана гладкая, внутренняя образует складки или кристы, погруженные во внутримитохондриальное пространство - матрикс. С внутренней мембраной связаны ферменты дыхательной цепи, окислительного фосфорилирования, сукцинатдегидрогеназа и др. В матриксе содержатся ферменты лимоннокислого цикла, ферменты бета-окисления жирных кислот, синтеза мочевины, аспаратаминотрансфераза, глутаматдегидрогеназа и др.

Реакции лимоннокислого цикла, процессы переноса электронов по дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования происходят внутри митохондрии или на внутренней поверхности внутренней мембраны. Поскольку внутренняя мембрана проницаема только для воды, небольших нейтральных молекул (мочевины, глицерина) и для жирных кислот с короткой цепью, то АДФ, фосфат, АТФ, сукцинат, малат, изоцитрат, цитрат, цисаконитат, глутамат, аспарат попадают внутрь митохондрии с помощью ферментоподобных переносчиков (транслоказ). Протоны и электроны цитоплазматического НАД•Н₂ поступают внутрь митохондрии с помощью глицерофосфатного или малатного челночного механизмов.

Глицерофосфатный челночный механизм можно представить следующей схемой:



Малатный челночный механизм можно представить следующей схемой:



Главный путь биологического окисления на терминальном участке - это перенос протонов и электронов с восстановленных коферментов или с субстратов на кислород при участии ферментов дыхательной цепи, включающих цитохромную систему. Побочные пути - это перенос протонов

и электронов с восстановленных коферментов или с субстратов на кислород при участии переносчиков - хинона или аскорбиновой кислоты.

В тканях помимо оксидазных реакций происходят реакции прямого присоединения кислорода к субстрату (моно- и диоксигеназные реакции).

В процессах биологического окисления при некоторых ферментативных и неферментативных реакциях может происходить неполное восстановление кислорода с образованием пероксидного аниона (O_2^{2-}), супероксидного радикала ($^{\circ}O_2^-$) гидроксильного радикала (OH°), синглетного кислорода. Эти, т.н. реактивные интермедиаты кислорода, наряду с экзогенными факторами (ультрафиолетовое, рентгеновское, радиационное облучение и др.) часто являются инициаторами свободно-радикального повреждения органических компонентов клетки, индуцируя в них образование свободных радикалов или перекисей, в том числе - свободно-радикальные группы, пероксидные и гидроксидные радикалы ненасыщенных жирных кислот липидов мембран - развивается их самоускоряющийся процесс свободно-радикального окисления.

Защитная антиоксидантная система клеток контролирует пероксидное окисление на всех стадиях его протекания и включает в себя антиоксиданты (глутатион, аскорбат, токоферол, полифенолы) и ферменты ингибирования пероксидного окисления (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу).

Процессы пероксидного окисления липидов протекают в клетках непрерывно и служат одним из важных способов модификации (обновления) фосфолипидного бислоя мембран.

Сверхнормативное накопление в клетке свободных радикалов и продуктов их превращения развивается при различных патологических состояниях (авитаминоз, лучевая болезнь, рак, стресс и т.п.).

РАЗДЕЛ IX. ОБМЕН УГЛЕВОДОВ.

Углеводы в животном организме выполняют в основном роль источника энергии и служат пластическим материалом клеток. Первым этапом обмена углеводов является их пищеварение, начинающееся в полости рта при участии α -амилазы и мальтазы слюны и продолжающееся и завершающееся в тонком кишечнике при участии α -амилазы и мальтазы поджелудочного сока и α -амилазы, декстриназы, мальтазы, сахаразы и лактазы кишечного сока. Основным источником углеводов для большинства животных служат полисахариды, которые под влиянием амилитических ферментов расщепляются до моносахаридов. Последние всасываются в тонком кишечнике в виде фосфорных эфиров. После всасывания моносахариды попадают в печень, где часть из них может превращаться в гликоген.

Поступающие в клетки углеводы включаются в межклеточный обмен, состоящий из анаэробного и аэробного этапов. Анаэробный этап составляет обязательную первую стадию катаболизма углеводов, за которой следует аэробное окисление образовавшихся продуктов.

Анаэробное превращение углеводов, начинающееся с гликогена или глюкозы и заканчивающееся образованием молочной кислоты, получило соответственно название гликогенолиза и гликолиза, представленных ниже в виде схемы.

У некоторых простейших организмов (дрожжи) образовавшаяся пировиноградная кислота в анаэробных условиях подвергается декарбоксилированию с последующим восстановлением образовавшегося уксусного альдегида в этиловый спирт (спиртовое брожение).

В анаэробных условиях НАД•Н₂, образовавшийся в фосфоглицеринальдегиддегидрогеназной реакции, поступает в лактатдегидрогеназную реакцию, что обеспечивает бесперебойность течения гликолитического процесса.

Спиртовое брожение.

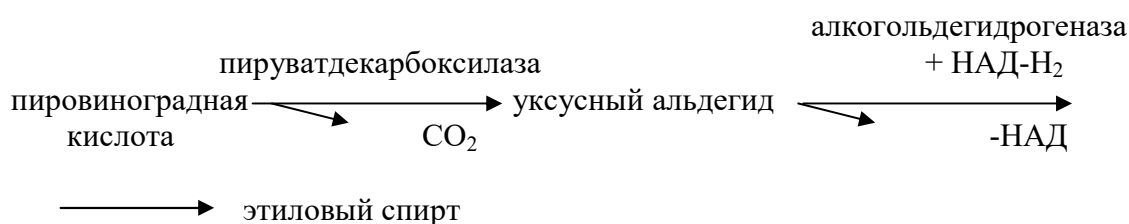
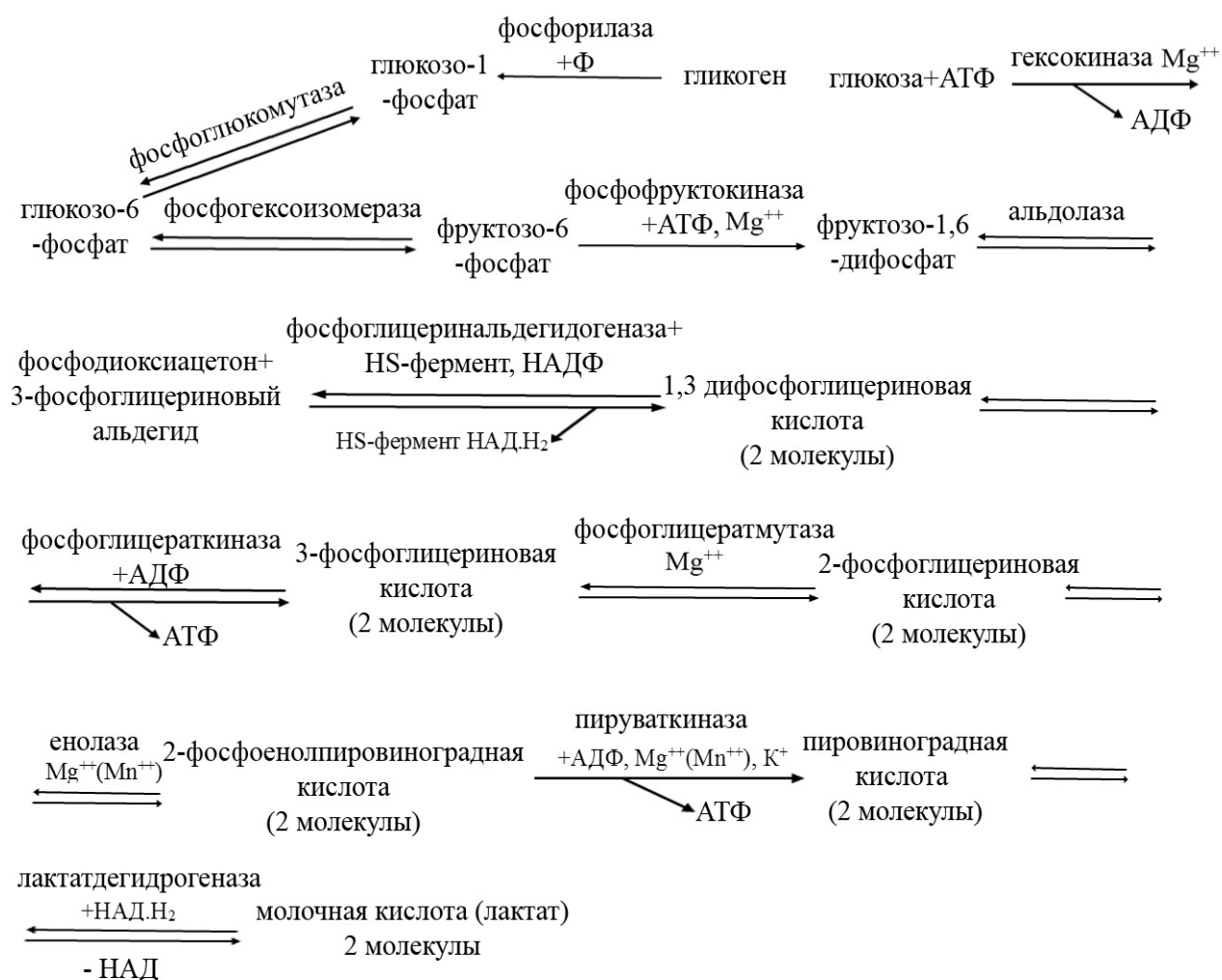


Схема гликогенолиза и гликолиза.

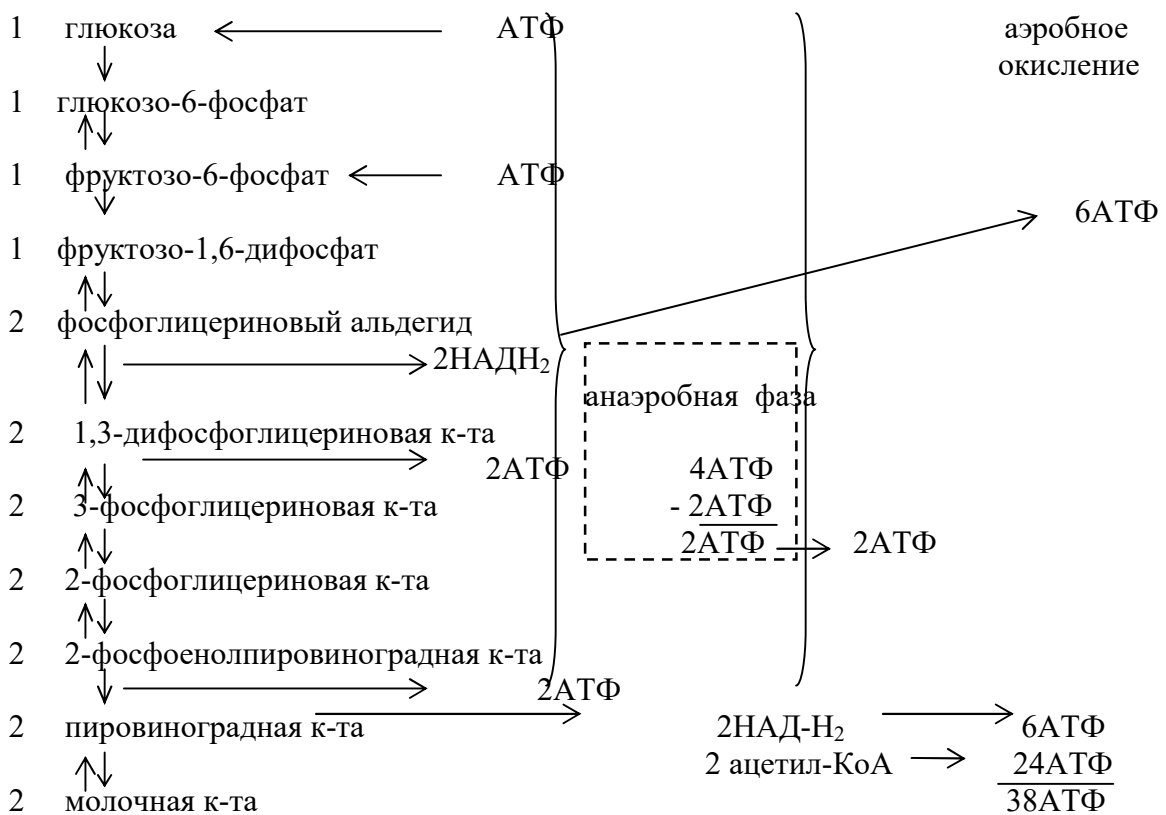


В аэробных условиях $\text{НАД}\cdot\text{H}_2$, образовавшийся в фосфоглицериальдегиддегидрогеназной реакции окисляется в системе дыхательных ферментов, а пировиноградная кислота подвергается

окислительному декарбоксилированию с последующим поступлением образовавшегося ацетил-КоА в лимоннокислый цикл, сопряженный с цепью дыхательных ферментов, где и окисляется.

Энергетический итог анаэробной фазы окисления глюкозы составляет 2 молекулы АТФ, а полное окисление одной молекулы глюкозы (до CO_2 и H_2O) обеспечивает образование 38 молекул АТФ.

Пути образования энергии при окислении глюкозы иллюстрирует следующая схема:



Распад глюкозо-6-фосфата осуществляется преимущественно двумя путями: дихотомическим (при гликолизе) и апотомическим (при прямом окислении).

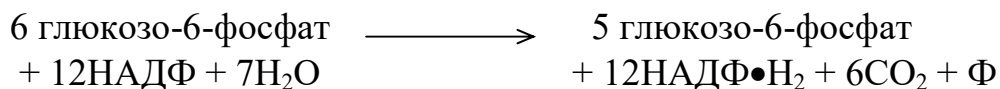
Центральное место в метаболизме углеводов занимает глюкозо-6-фосфат, что иллюстрируется нижеследующей схемой:



Из промежуточных продуктов дальнейшего распада углеводов узловые позиции принадлежат пировиноградной кислоте (дихотомический путь) и рибулозо-5-фосфату (апотомический путь). У подавляющего большинства организмов аэробный путь распада углеводов в общем превалирует над анаэробным, а дыхание подавляет гликолиз и брожение (эффект Пастера). Дихотомическому распаду углеводов принадлежит в целом более видное место, чем апотомическому.

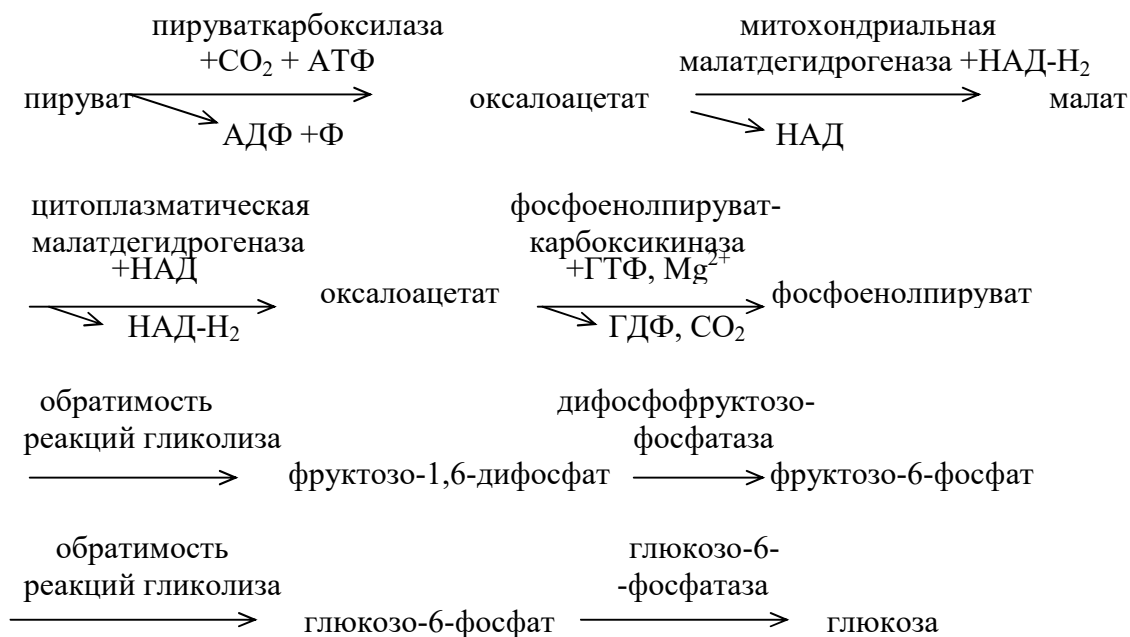
Апотомический путь (фосфоглюконатный, пентозофосфатный цикл) - это путь прямого окисления глюкозо-6-фосфата до CO_2 и H_2O . В процессе цикла образуются НАДФ• H_2 , различные сахара (триозы, тетрозы, пентозы и др.) и ресинтезируется пять молекул глюкозо-6-фосфата из вступивших в цикл шести молекул.

Суммарное уравнение пентозофосфатного цикла имеет вид:



Общим центральным путем биосинтеза углеводов из неуглеводных предшественников является синтез глюкозы из пировиноградной кислоты путем обращения большинства реакций гликолиза. Для трех необратимых реакций (гексокиназной, фосфофруктозокиназной, пируваткиназной) существуют обходные пути.

Этот процесс можно представить следующей схемой:



Промежуточные продукты лимоннокислого цикла могут превращаться в глюкозу, поскольку могут превращаться в оксалоацетат. Глицерин через фосфодиоксиацетон может превращаться в фосфоглицериновый альдегид – компонент гликолиза. Аминокислоты, которые могут превращаться в пируват и продукты лимоннокислого цикла и в конечном итоге в оксалоацетат, также могут превращаться в глюкозу (глюконеогенез).

Моносахара при участии УТФ легко подвергаются изомеризации и гликозилтрансферным реакциям с образованием дисахаридов и полисахаридов. В частности, глюкозо-6-фосфат, образовавшийся из глюкозы, превращаясь в глюкозо-1-фосфат, вступает во взаимодействие с УТФ с образованием УДФ-глюкозы в гликозилтрансферной реакции, которая далее в гликогенсинтетазной реакции, передавая остаток глюкозы на «полиглюкозу», обеспечивает образование гликогена.

Гипергликемия - это содержание глюкозы в крови выше нормы. Гипергликемия наблюдается при сахарном диабете, что связано в значительной мере с нарушением усвоения глюкозы клетками организма из-за нарушения проницаемости для глюкозы клеточных мембран из-за нарушения образования гормона инсулина. Гипогликемия - это содержание

глюкозы в крови ниже нормы. Норма глюкозы цельной крови 3,33-5,55 ммоль/л (60-100 мг%). При снижении концентрации глюкозы крови ниже 3,3-3,4 ммоль/л (60-70 мг/100 мл) происходит рефлекторное возбуждение метаболических центров гипоталамуса, откуда возбуждение передается в печень. В печени происходит расщепление гликогена с образованием глюкозы при участии фермента глюкозо-6-фосфатазы.

Регуляция углеводного обмена осуществляется нервной и эндокринной системами. Важную роль в регуляции играет продолговатый мозг, гипоталамус и кора больших полушарий. В регуляции участвуют такие гормоны, как инсулин (снижает сахар крови), глюкокортикоиды, глюкагон, адреналин, АКТГ, СТГ (повышают сахар крови).

Фотосинтез - это синтез углеводов в зеленых частях растений из CO_2 и H_2O с использованием энергии солнечного света при участии улавливающих свет пигментов.

Фотосинтез имеет две фазы: световую фазу и темновую фазу. В световую фазу происходит восстановление НАДФ и фотосинтетическое фосфорилирование АДФ с образованием АТФ. В темновую фазу происходит включение CO_2 в синтез гексозы.

Фотосинтез происходит в тилакоидах, образующих внутреннюю мембрану хлоропластов и уложенных стопками в виде гран поперек хлоропласта. В гранах находятся все пигменты фотосинтеза, а также ферменты, необходимые для первичных световых реакций. Пигменты фотосинтеза организованы в два функциональных ансамбля, связанных с цепями переноса электронов, куда входят витамин К, цитохромы, флавопротеиды. Эти функциональные системы получили название фотосистем I и II.

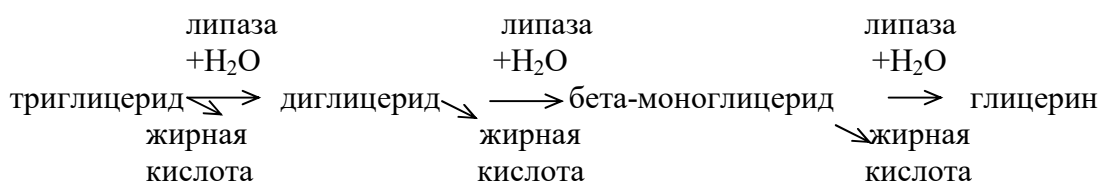
**Различие в механизме фотосинтеза и биологического окисления
представлено в нижеследующей таблице:**

Вид процесса	Энергия поступающая из внешней среды	Преобразование энергии, поступающей из внешней среды	Использование энергии АТФ и НАДФ•Н ₂ в организме
Фотосинтез	Энергия солнечного света.	Световая фаза с использованием воды (фотолиз), энергия преобразуется в АТФ и НАДФ•Н ₂ .	Темновая фаза с использованием СО ₂ и образовавшейся энергии АТФ и НАДФ•Н ₂ . Происходит синтез углеводов из продуктов метаболизма углеводов и синтез др. веществ.
Биологическое окисление	Энергия химических связей питательных веществ (углеводов, белков, жиров).	Преобразование энергии в реакциях окислительного катаболизма. В реакциях субстратного фосфорилирования и окислительного фосфорилирования энергия аккумулируется в АТФ. При апопомическом распаде глюкозы образуется НАДФ•Н ₂ .	АТФ необходим для реакций синтеза в процессах анаболизма и для других процессов. НАДФ•Н ₂ необходим для восстановительных реакций синтеза, для монооксигеназных реакций.

РАЗДЕЛ X. ОБМЕН ЛИПИДОВ.

Первым этапом обмена липидов является их пищеварение. Пищеварение жиров в основном совершается в тонком кишечнике гидролитическим путем под влиянием панкреатической липазы в щелочной среде. Гидролизу подвергаются только эмульгированные жиры. Эмульгирование в основном осуществляется под влиянием желчных кислот. Природно эмульгированные жиры молока начинают перевариваться в желудке под влиянием желудочной липазы. При этом следует помнить, что желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая, литохолевая, хенодезоксихолевая) не только являются эмульгаторами жиров, но и активаторами липаз и участвуют в процессе всасывания продуктов гидролиза липидов.

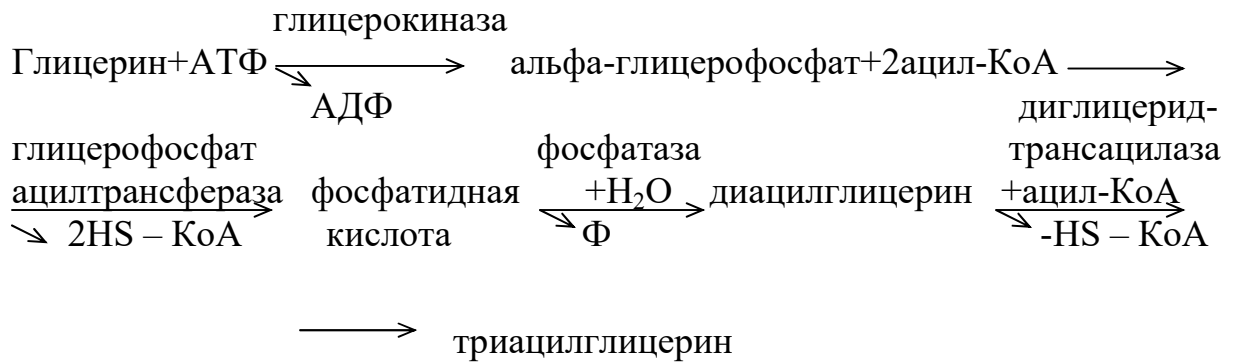
Гидролиз жиров (триацилглицеринов) можно представить в виде схемы:



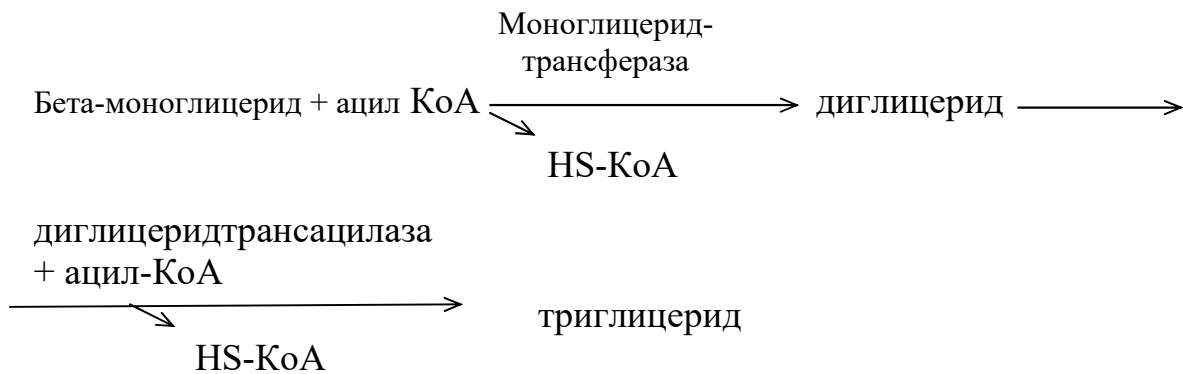
Продукты гидролиза жиров (глицерин, жирные кислоты с короткой углеродной цепью) всасываются в тонком кишечнике. Жирные кислоты с длинной углеродной цепью и холестерин всасываются в виде комплекса с желчными кислотами (мицелл).

Частично в клетках кишечного эпителия из продуктов гидролиза пищевых липидов (жирных кислот с длиной углеродной цепью, бета-моноглицеридов, частично доставляемых с током крови) могут вновь ресинтезироваться липиды специфичные для данного организма. Существуют два пути ресинтеза триацилглицеринов: фосфатидный и бета-моноглицеридный.

Фосфатидный путь ресинтеза триацилглицеринов состоит в следующем:



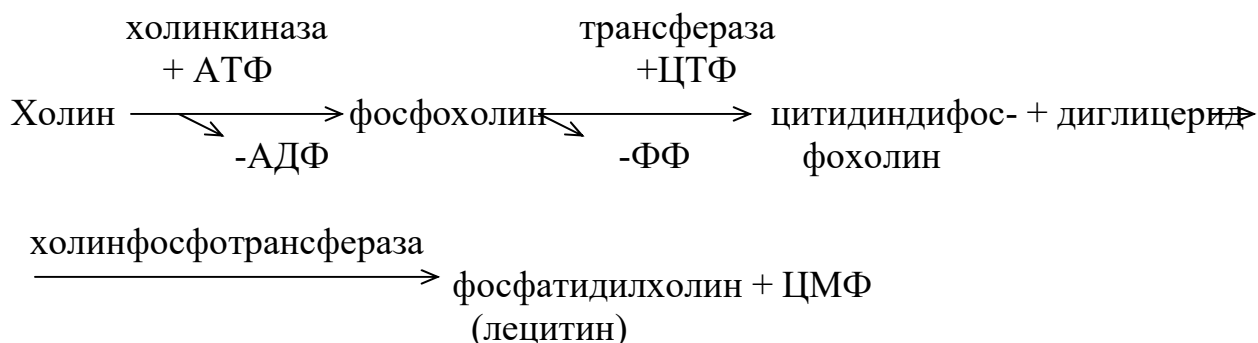
Бета-моноглицеридный путь ресинтеза триацилглицеринов состоит в следующем:



Фосфолипиды, например, лецитин посредством ферментативного гидролиза расщепляются на глицерин, жирные кислоты, фосфорную кислоту и холин. Расщепление фосфолипидов на компоненты происходит под влиянием особых фосфолипаз A₁, A₂, C, D, воздействующих на определенные связи: фосфолипаза A₁ - на связь у первого С-атома глицерофосфолипида, фосфолипаза A₂ - на связь у второго С-атома глицерофосфолипида, фосфолипаза C - на связь с фосфорной кислотой, фосфолипаза D - на связь с азотистым основанием.

В кишечном эпителии частично происходит ресинтез фосфолипидов.

Ресинтез фосфолипидов состоит в следующем:



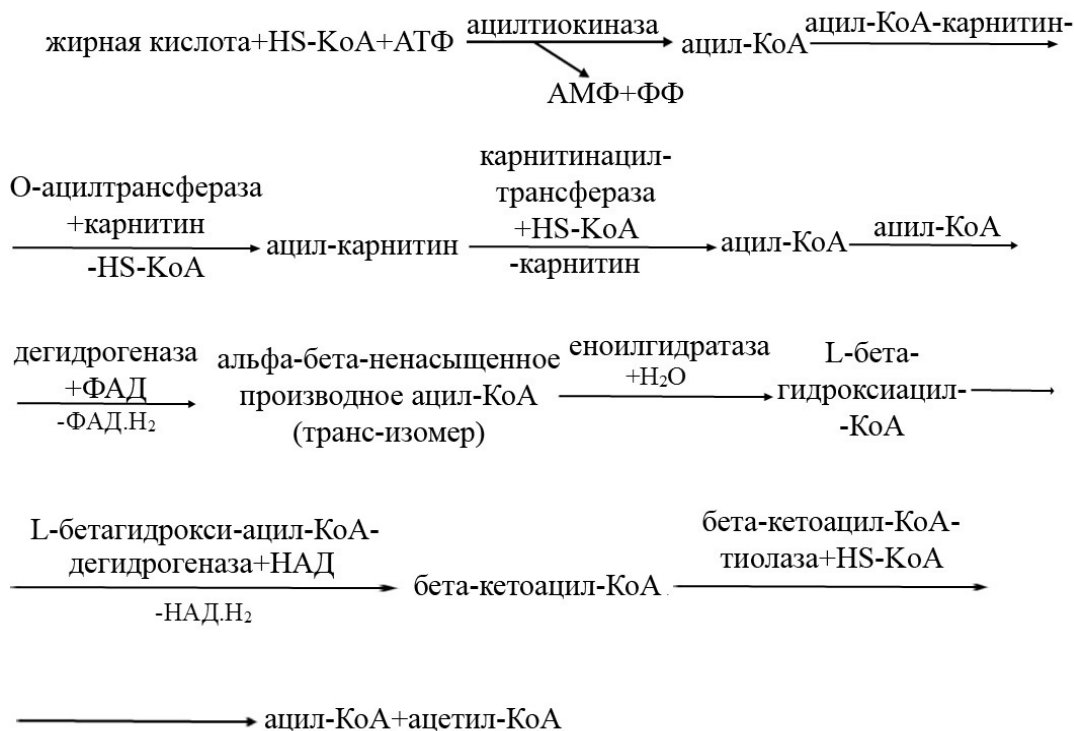
Расщепление триглицеридов в тканях происходит под влиянием тканевых липаз (гормонозависимой триглицеридлипазы, ди- и моноглицеридлипазы) с образованием глицерина и жирных кислот, которые затем подвергаются дальнейшему распаду.

Глицерин, вступая на путь катаболизма, через фосфодиоксиацетон превращается в фосфоглицериновый альдегид, который включается в гликолиз. При распаде глицерина до конечных продуктов образуется 22 молекулы АТФ (чистый прирост): 3 молекулы АТФ образуется при окислении вначале глицерофосфата, а затем фосфоглицеринового альдегида, 1 молекула АТФ при распаде 1,3-дифосфоглицериновой кислоты, 1 молекула АТФ образуется при распаде 2-фосфоенолпировиноградной кислоты, 3 молекулы АТФ образуются при окислительном декарбоксилировании ПВК, 12 молекул АТФ образуются при окислении ацетил-КоА в лимоннокислом цикле, сопряженном с тканевым дыханием.

Распад жирных кислот осуществляется в основном путем бета-окисления, заключающегося в повторяющемся дегидрировании кислоты в бета-положении с образованием бета-кетокислоты. В этом случае окисление предельных высших жирных кислот осуществляется ступенчато, путем отщепления от их молекул двухуглеродных фрагментов. При этом конечным продуктом распада жирных кислот с четным числом углеродных атомов становится уксусная кислота в виде ацетил-КоА, а с нечетным числом углеродных атомов - пропионовая кислота в виде пропионил-КоА.

При бета-окислении предельной жирной кислоты с четным числом углеродных атомов в начале в цитоплазме клеток (в основном - мышечной ткани и сердечной мышцы) на наружной мембране митохондрий происходит активация свободных жирных кислот путем ферментативной этерификации цитоплазматическим КоА за счет энергии АТФ. Затем осуществляется перенос остатка активированной жирной кислоты на молекулу карнитина с образованием О-ацильного эфира карнитина, который переносит остаток жирной кислоты через мембрану внутрь митохондрий, где в матриксе происходит перенос ацила с ацилкарнитина на внутримитохондриальный HS-КоА и последующее дегидрирование кислоты.

Бета-окисление предельной жирной кислоты с четным числом углеродных атомов можно представить следующими уравнениями:



Образующийся при бета-окислении ацетил-КоА далее окисляется в лимоннокислом цикле, сопряженном с дыхательной цепью.

При бета-окислении предельных жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов образовавшийся конечный продукт - пропионил-КоА

превращается далее по метилмалониловому пути с образованием сукцинил-КоА, который затем включается в лимоннокислый цикл, где и окисляется.

При окислении ненасыщенных жирных кислот осуществляются две дополнительные реакции, заключающиеся в перемещении двойных связей под влиянием изомеразы в альфа-бета положение и в превращении D-стереоизомера в L-стереоизомер бета-гидроксикислоты под влиянием эписимеразы, что позволяет в дальнейшем осуществляться бета-окислению кислоты.

Полное окисление одного двухуглеродного фрагмента любой жирной кислоты дает 17 молекул АТФ, так как образующиеся в результате реакции дегидрирования молекулы ФАД-Н₂ и НАД-Н₂ окисляются в дыхательной цепи с образованием 5 молекул АТФ, а при окислении ацетил-КоА в реакциях лимоннокислого цикла, сопряженного с дыхательной цепью, образуется 12 молекул АТФ.

Биосинтез жирных кислот осуществляется в цитоплазме клеток на мембране эндоплазматического ретикулума (сети). Это не простое обращение реакций бета-окисления, а более сложный процесс, в котором принимают участие ацетил-КоА, малонил-КоА и цитоплазматический ферментный комплекс. В комплекс входит низкомолекулярный, содержащий HS-группу белок, выполняющий функцию переносчика ацильных остатков. Источником углеродных атомов синтезируемой жирной кислоты служит цитоплазматический ацетил-КоА, происходящий из внутримитохондриального ацетил-КоА. Ацетил-КоА переходит из митохондрии в цитоплазму с помощью карнитина или в составе цитрата с помощью системы переноса.

Цитоплазматический ацетил-КоА служит затравкой биосинтеза жирной кислоты и источником образования малонил-КоА - непосредственного предшественника углеродных фрагментов синтезируемой жирной кислоты с помощью фермента ацетил-КоА-карбоксилазы.

Ацетил-КоА и малонил-КоА вступают в реакцию с ацилпереносящим белком, имеющим сульфгидрильную группу, по месту которой эфирной связью присоединяются ацетильный и малонильный остатки. Эти реакции катализируются соответственно ацетил- и малонилтрансферазами. Нарращивание углеродной цепи синтезируемой жирной кислоты происходит путем присоединения малонил-ацилпереносящего белка вначале к ацетил-ацилпереносящему белку при участии ацилтрансферазы с образованием бета-кетоацил-ацил-переносящего белка. Последний восстанавливается за счет НАДФ•Н₂ бета-кетоацил-АПБ-редуктазы в D-β-гидроксиацил-ацил-переносящий белок с последующей дегидратацией в кротонил-ацилпереносящий белок и восстановлением за счет НАДФ•Н₂ кротонил-АПБ-редуктазы в бутирил-ацилпереносящий белок (масляную кислоту), т. е. кислоту, углеродная цепочка которой на два углеродных атома длиннее исходной. После образования кислоты с четырьмя углеродными атомами (бутирил-ацилпереносящего белка) процесс повторяется путем присоединения к последней вновь двухуглеродного фрагмента от малонил-ацилпереносящего белка.

В тканях организма может совершаться синтез различных классов липидов. Синтез триацилглицеринов в тканях совершается так же, как их ресинтез в кишечном эпителии (фосфатидный путь).

Путь синтеза фосфолипидов в тканях зависит от возможности в организме синтеза холина или его невозможности. В первом случае предшественником всех фосфолипидов служит фосфатидная кислота, во втором — диацилглицерин. В первом случае последовательность синтеза такова: фосфатидная кислота → цитидиндифосфатдиацил-глицерин → фосфатидилсерин → фосфатидилэтаноламин → фосфатидилхолин; а во втором случае: диацилглицерин → фосфатидилхолин, т. е. во втором случае путь подобен ресинтезу фосфолипидов в кишечном эпителии.

Обмен холестеридов и холестерина занимает особое место в связи с развитием нарушений их обмена при таких заболеваниях, как атеросклероз,

желчнокаменная болезнь и др. При катаболизме холестерина образуются жирные кислоты и холестерин. Последний может либо восстанавливаться до дигидрохолестерола и выводиться из организма, либо окисляться, в процессе чего могут образоваться вначале холевые кислоты, а при более полном окислении - стероидные гормоны и витамин Д₃.

Синтез холестерина осуществляется из ацетил-КоА как исходного вещества. Две молекулы ацетил-КоА конденсируются в ацетоацетил-КоА в реакции катализируемой ацетилтрансферазой. В результате присоединения к этому соединению третьей молекулы ацетил-КоА под влиянием фермента оксиметилглутарил-КоА-синтазы образуется бета-окси-бета-метил-глутарил-КоА. Последний в реакции катализируемой оксиметилглутарил-КоА-редуктазой (регуляторный фермент), за счет двух молекул НАДФ•Н₂ восстанавливается в мевалоновую кислоту. Эта кислота через ряд реакций, недостаточно изученных, превращается в холестерин: мевалоновая кислота – изопентенилпирофосфат – диметилаллилпирофосфат – геранилпирофосфат – фарнезилпирофосфат – сквален – ланостерол – холестерол.

Липидный обмен регулируется центральной нервной системой непосредственно или через ряд эндокринных желез. Гормоны, влияющие на обмен липидов, условно можно разделить на две группы: СТГ, АКТГ, глюкокортикоиды, адреналин, тироксин, половые гормоны преимущественно усиливают катаболизм липидов, тогда как инсулин тормозит распад жирных кислот и стимулирует их синтез. Действие гормонов реализуется с участием вторичных месенджеров (ц-АМФ, ц-ГМФ и др.).

Патология липидного обмена может происходить на различных уровнях и наиболее часто выражается в нарушении всасывания жиров, перехода жиров из крови в ткани, нарушении внутриклеточного обмена липидов, приводящих к возникновению атеросклероза, холестероза, желчнокаменной болезни и др.

Нарушение внутриклеточного обмена жиров часто сопровождается накоплением в организме кетоновых тел: ацетоуксусной кислоты, бета-

гидроксимасляной кислоты и ацетона (кетонемия, кетонурия). При этом надо иметь в виду, что образование кетоновых тел в организме (печени) – нормальный процесс. Кетоновые тела синтезируются из ацетил-КоА и начальные этапы синтеза (до бета-гидрокси-бета-метил-глутарил-КоА) совпадают с синтезом холестерина. Бета-гидрокси-бета-метил-глутарил-КоА в реакции, катализируемой специфической лиазой распадается на ацетоуксусную кислоту и ацетил-КоА. Ацетоуксусная кислота под влиянием соответствующей дегидрогеназы восстанавливается в D, β -гидроксимасляную кислоту. Ацетон образуется путем спонтанного декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты и, по-видимому, не имеет определенного физиологического значения.

Ацетоуксусная и D, β -гидроксимасляная кислота в норме имеют большое энергетическое значение в мышцах, почках, мозге, предотвращая чрезмерную мобилизацию жирных кислот из жировых депо. D, β -гидроксимасляная кислота окисляется в ацетоуксусную, а последняя в тиокиназной реакции превращается в ацетоацетил-КоА, подвергаясь в свою очередь тиолизу с образованием двух молекул ацетил-КоА, которые затем окисляются в лимоннокислом цикле. При ряде патологий (диабет, голодание и др.), когда нарушается окисление углеводов, как источника энергии, усиленно мобилируются жиры, в результате чего резко увеличивается образование ацетил-КоА при окислении жирных кислот. Предполагается, что такое большое количество ацетил-КоА система «лимоннокислый цикл – дыхательная цепь» окислить не в состоянии, что ведет к усиленному образованию кетоновых тел. Последнее в свою очередь ведет к ацидозу и нарушению функции центральной нервной системы.

РАЗДЕЛ XI. ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ. ПЕРЕНОС ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И БИОСИНТЕЗ БЕЛКА.

Пищеварение белков начинается в желудке. В желудке белки подвергаются гидролитическому распаду при кислой рН среды под действием ферментов желудочного сока (эндопептидаз пепсина и гастриксина), в результате чего образуется смесь полипептидов. Пепсин предпочтительно ускоряет гидролиз пептидных связей, образованных аминокеттоаминогруппами ароматических и дикарбоновых аминокеттоаминокислот, а по другим данным – образованных при фенилаланине и лейцине. У грудных детей под действием химозина происходит превращение казеиногена молока в казеин.

В кишечнике завершается полное расщепление белков в слабо щелочной среде до аминокеттоаминокислот под действием эндопептидаз поджелудочного сока (трипсина, химоотрипсина, эластазы), экзопептидаз (карбокситрипсина) поджелудочного сока и экзопептидаз кишечного сока (аминопептидаз и дипептидаз). Трипсин предпочтительно ускоряет гидролиз связей, в которых участвуют карбокситильные группы аргинина и лизина. Химоотрипсин гидролизует предпочтительно те пептидные связи, в образовании которых участвуют карбокситильные группы ароматических аминокеттоаминокислот, а также лейцина и метионина. Образовавшиеся в результате гидролиза белков аминокеттоаминокислоты всасываются путем преимущественно активного транспорта.

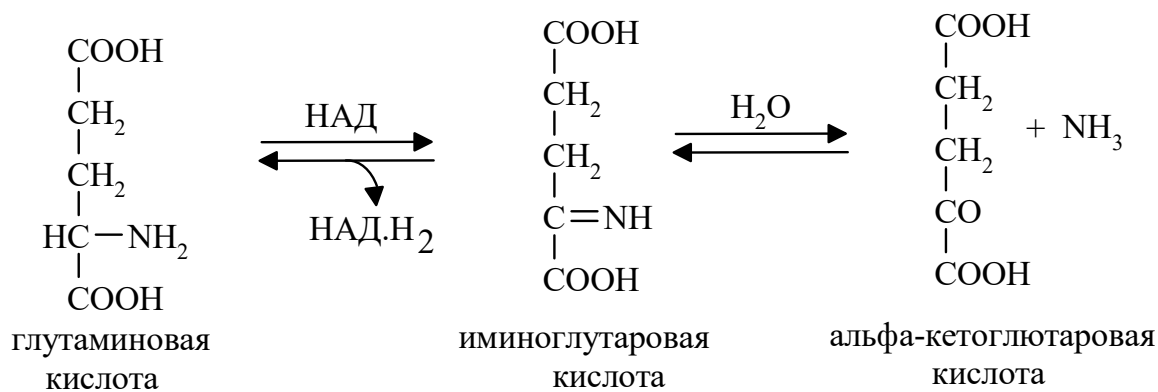
В кишечнике при участии ферментов микроорганизмов при разрушении части аминокеттоаминокислот происходит образование токсических продуктов, таких как сероводород, метилмеркаптан, путресцин, кадаверин, биогенные амины, фенол, паракрезол, индол, скатол. Амины обезвреживаются в эпителии кишечника при участии аминокеттооксидаз. Фенолы, как и многие другие токсичные продукты, обезвреживаются в печени путем образования нетоксичных парных соединений с серной или глюкуроновой

кислотами. В печени при обезвреживании индола образуется индикан. Индикан представляет собой калиевую или натриевую соль индоксилсерной кислоты. Исследование индикана в крови используется с диагностической целью у больных с начальными стадиями развития почечной недостаточности.

Для оценки состояния обмена белков в обеспеченности организма белками пищи введено понятие азотистого баланса. Азотистый баланс – это соотношение между количеством азота, введенного в организм с пищей, и количеством азота, выведенного из организма. Азотистый баланс может быть отрицательным, положительным и находиться в состоянии равновесия. При отрицательном азотистом балансе количество выделившегося в сутки азота превышает его поступление с пищей, что свидетельствует о преобладании катаболического процесса в белковом обмене. При положительном азотистом балансе часть азота пищи остается в организме и используется, в основном, на биосинтез белков тканей. Состояние азотистого равновесия наблюдается у здорового взрослого человека, находящегося на полноценной сбалансированной диете, и характеризуется равным количеством теряемого и принимаемого с пищей азота (15 г азота в сутки).

В основе различных путей обмена аминокислот в организме лежат три типа реакции: реакция по α -аминогруппе, по карбоксильной группе, по радикалу аминокислоты. Эти реакции зачастую приводят к образованию из аминокислот других соединений.

К числу реакций по α -аминогруппе аминокислот относятся реакции дезаминирования (окислительного, восстановительного, гидролитического, внутримолекулярного) и переаминирования. При реакциях дезаминирования от альфа-аминокислоты отщепляется аминогруппа, в результате чего образуются различные жирные кислоты и выделяется аммиак. Наиболее широко распространено окислительное дезаминирование, причем при физиологическом значении рН окислительному дезаминированию подвергается лишь глутаминовая кислота, что совершается в два этапа:



Поскольку кроме глутаматдегидрогеназы остальные оксидазы аминокислот (при рН- =7) малоактивны, то большинство аминокислот в организме дезаминируется непрямым дезаминированием (трансдезаминированием), т.е. путем предварительного переаминирования в основном с альфа-кетоглутаровой кислотой с последующим окислительным дезаминированием образовавшейся глутаминовой кислоты.

При реакциях переаминирования происходит перенос α-аминогруппы от аминокислоты на альфа-углеродный атом альфа-кетокислоты (альфа-кетоглутаровой, реже пировиноградной или щавелевоуксусной), катализируемый аминотрансферазами (кофермент – пиридоксальфосфат) с образованием альфа-кетоаналога исходной аминокислоты и новой аминокислоты.

Реакции по карбоксильной группе аминокислот заключаются в декарбоксилировании (с образованием аминов) и образовании аминоксил-аденилатов. Образовавшиеся амины биологически активны и обезвреживаются путем окисления в жирные кислоты, подвергающиеся затем бета-окислению.

Реакции по радикалу аминокислот своеобразны для разных аминокислот и сводятся в основном к:

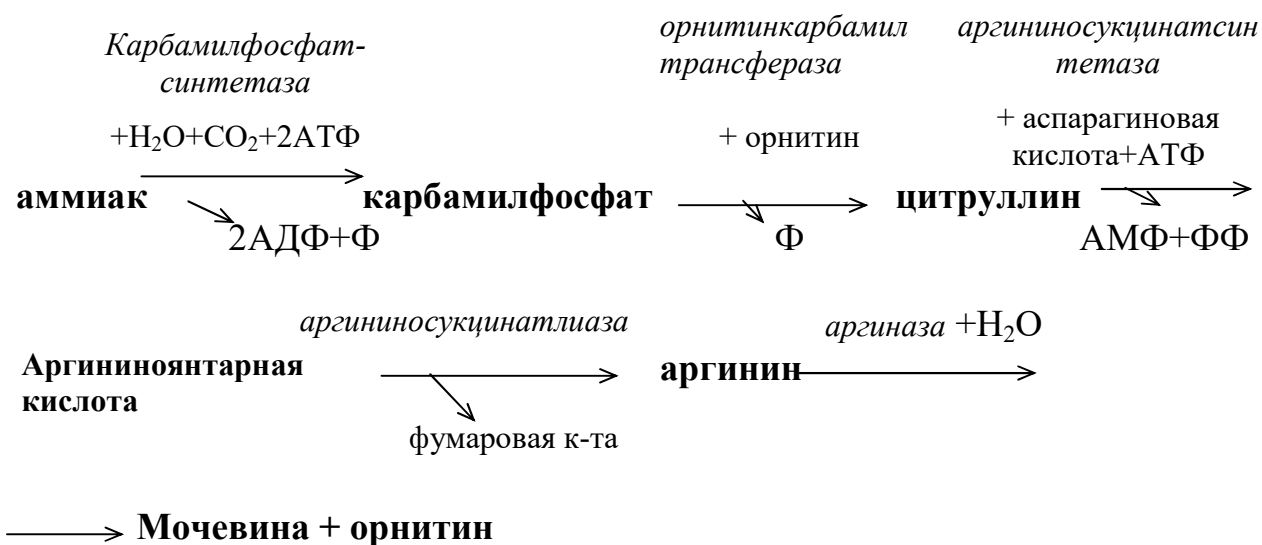
- а) окислительно-восстановительным реакциям;
- б) бета-декарбоксилированию;
- в) деметилированию и переметилированию;

г) комбинированным реакциям, которые могут приводить к превращению одних аминокислот в другие аминокислоты и другие вещества, в том числе – гормоны (например, образование из тирозина адреналина).

Дезаминированные углеродные скелеты аминокислот подвергаются окислительному расщеплению на фрагменты, которые поступают пятью разными путями в лимоннокислый цикл, сопряженный с цепью дыхательных фрагментов, где окисляются до воды и углекислоты, а образовавшийся аммиак обезвреживается.

Обезвреживание аммиака сводится к образованию аспарагина, глутамина, мочевины.

Образование мочевины служит основным путем обезвреживания аммиака, что получило название орнитинового цикла:



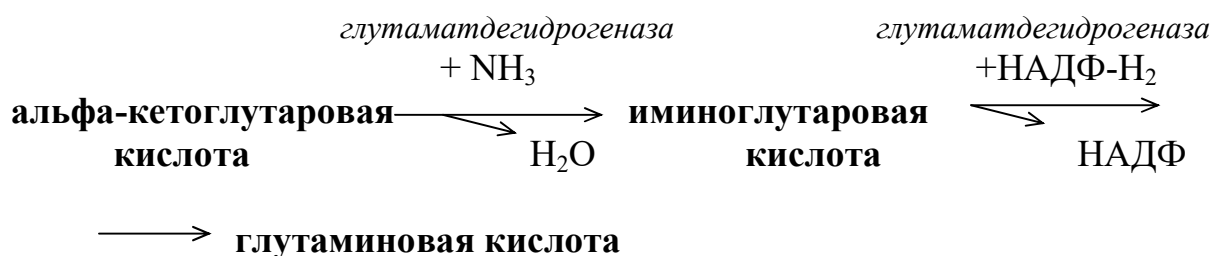
Из 19 постоянно встречающихся в белках аминокислот в животном организме синтезируется около половины (заменяемые аминокислоты). Не синтезирующиеся в организме аминокислоты, т.е. незаменимые (у человека: валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, треонин, лизин, а у некоторых животных, кроме того, гистидин и аргинин) должны поступать с пищей, иначе нарушается нормальное развитие организма.

Заменимые аминокислоты синтезируются в тканях разными путями:

- 1) из метаболитов лимоннокислого цикла,
- 2) из продуктов распада углеводов;
- 3) из незаменимых аминокислот.

В большинстве случаев предшественником углеродного скелета синтезируемой заменимой аминокислоты служит соответствующая ей альфа-кетокислота, происходящая в конечном итоге от того или иного промежуточного продукта лимоннокислого цикла. Аминогруппы на альфа-кислоты поступают обычно от глутаминовой кислоты в результате реакции переаминирования.

Глутаминовая кислота образуется в результате восстановительного аминирования альфа-кетоглутаровой кислоты – промежуточного продукта лимоннокислого цикла (первичный синтез):



Другим значимым путем первичного синтеза аминокислот служит прямое аминирование непредельных кислот, например, образование аспарагиновой кислоты из фумаровой.

Некоторые аминокислоты, продукты гидролиза белков и белки используются с лечебной целью, что определяется ведущим значением обмена аминокислот и белков для нормальной жизнедеятельности организма. С лечебной целью в медицинской практике применяют глутаминовую кислоту и гамма-аминомасляную кислоту (при заболеваниях центральной нервной системы, атеросклерозе, прогрессивной мышечной дистрофии и др.), метионин (при заболеваниях печени, атеросклерозе, дистрофии и др.), гистидин (при гепатитах, язвенной болезни желудка, атеросклерозе и др.), цистеин и вицеин (при катаракте), церебролизин (при заболеваниях

центральной нервной системы), гидролитазы для парантерального питания (гидролизин, гидролизат казеина, аминокептид, аминокровин, фибриносол).

Обмен сложных белков специфичен обменом простетических групп, тогда как обмен белкового компонента осуществляется обычным путем, свойственным простым белком.

Гемоглобин, как и другие хромопротеины, попав с пищей в пищеварительный тракт, распадается на гем и глобин, гем окисляется в кишечнике в гематин, который выделяется с калом, глобин подвергается превращениям, свойственным белкам.

Гемоглобин эритроцитов распадается в клетках ретикулоэндотелиальной системы:

гемоглобин → вердоглобин (зеленый пигмент) → Fe+глобин + биливердин → билирубин (свободный билирубин или непрямой) → диглюкуронид билирубина (связанный или прямой билирубин) мезобилирубин → мезобилиноген → стеркобилиноген стеркобилин.

Синтез гемоглобина схематично можно представить в следующем виде:

сукцинил-КоА+глицин → α-амино-β-кетoadипиновая → кислота 5'-аминолевулиновая кислота → порфобилиноген → порфирины гемоглобин.

При патологии печени в крови уменьшается количество «прямого» (связанного) билирубина и увеличивается количество «непрямого» (свободного). Повышение билирубина в крови до 27 мкмоль/л приводит к развитию желтухи.

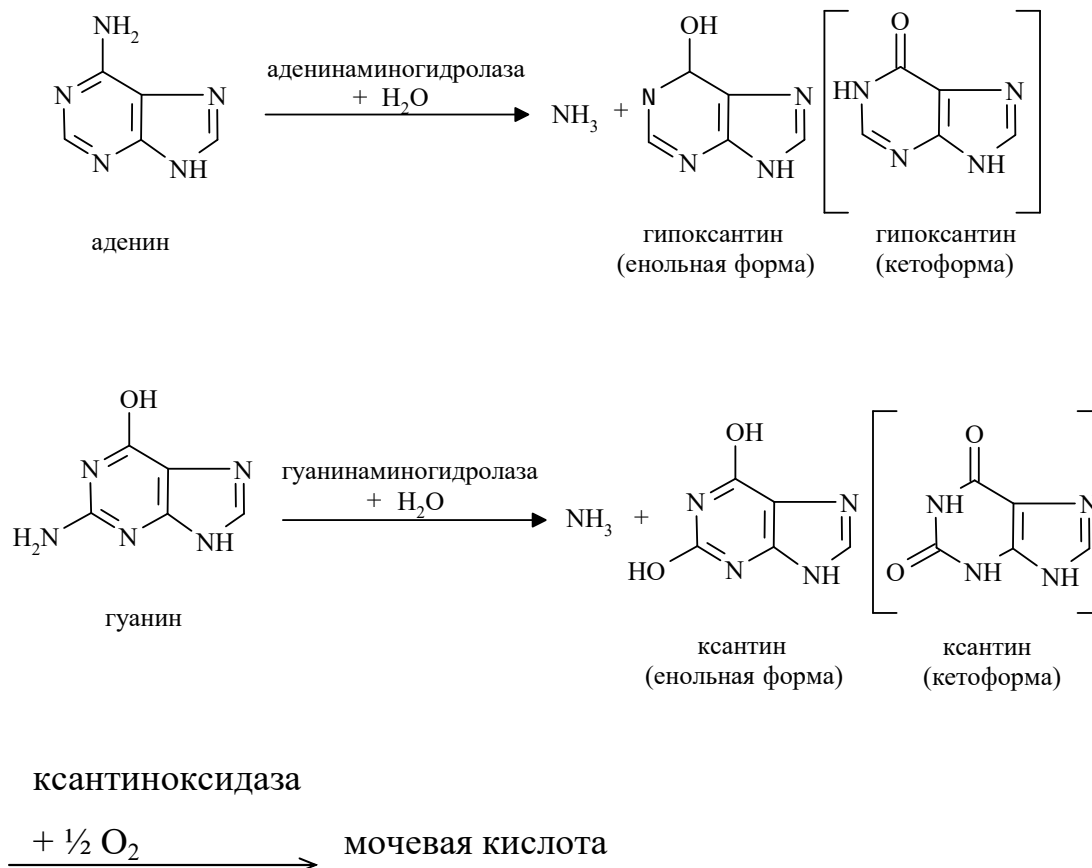
Нуклеопротеины расщепляются в желудке на нуклеиновые кислоты и белок неферментативным путем под действием кислоты желудочного сока, либо под действием пепсина. В кишечнике расщепление происходит под влиянием соответствующих протеолитических ферментов. Далее

расщепление нуклеиновых кислот происходит в кишечнике под влиянием специфических экзо- и эндо-, рибо- и дезоксирибонуклеаз и неспецифических фосфодиэстаз до мононуклеотидов, которые затем под влиянием фосфотаз распадаются до нуклеозидов. Нуклеотиды и нуклеозиды всасываются.

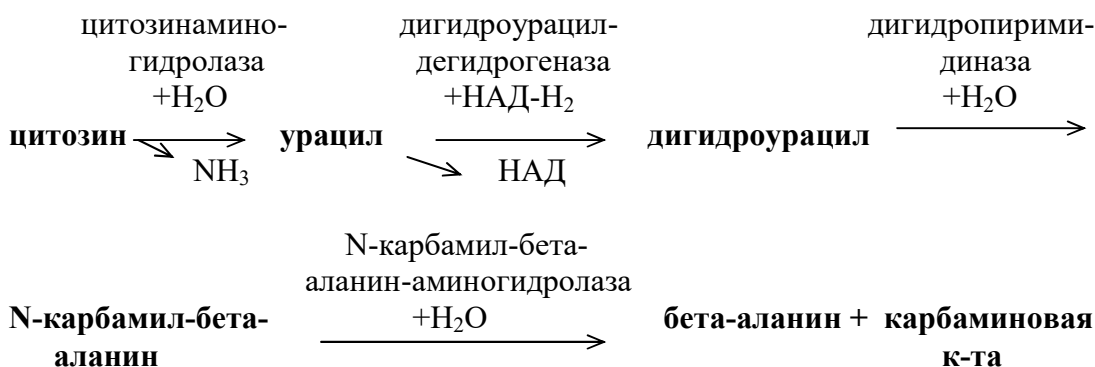
В тканях нуклеиновые кислоты распадаются под влиянием тканевых нуклеаз (дезоксирибонуклеаз и рибонуклеаз) с образованием нуклеотидов. Расщепление мононуклеотидов состоит в отщеплении остатка фосфорной кислоты под влиянием нуклеотидаз. Образовавшиеся нуклеозиды расщепляются под действием фосфорилаз путем переноса пентозы на фосфорную кислоту с образованием пентозо-1-фосфата и азотистого основания, либо гидролитическим путем с образованием пентозы и азотистого основания.

Распад пуриновых и пиримидиновых оснований на первом этапе заключается в дезаминировании под влиянием специфических аминогидролаз. Дезаминированные пуриновые основания подвергаются окислительным реакциям, дезаминированные пиримидиновые - восстановительным.

Катаболизм пуриновых оснований можно представить следующим образом:



Катаболизм пиримидиновых оснований схематично можно представить в виде:



Из трех основных частей нуклеозид-5'-трифосфатов, из которых синтезируются нуклеиновые кислоты, биосинтез азотистых оснований происходит специфическим путем. Пути биосинтеза пуриновых и пиримидиновых оснований различны. Однако имеются и общие черты в механизме синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, это:

1) использование глицина, аспарагина, глутамина в качестве источников азота гетероциклических колец;

2) включение в состав пуриновых и пиримидиновых циклов атомов углерода из углекислого газа и формиата;

3) построение пуринового основания и завершение синтеза пиримидинового основания на рибозо-5'-фосфате, в результате чего конечными продуктами биосинтеза являются сразу нуклеозид-5'-фосфаты, а не свободные азотистые основания;

4) ферментативный характер всех реакций, осуществляющихся в процессе синтеза нуклеотидов. Из нуклеозид-5'-фосфатов затем синтезируются дезокси- и рибонуклеозид-5'-трифосфаты.

Общие закономерности в биосинтезе ДНК состоят в том, что:

1) синтез осуществляется при наличии всех четырех видов дезоксирибонуклеозид-5'-трифосфатов (дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ);

2) биосинтез идет при каталитическом воздействии комплекса ферментов (ДНК-репликационной системы), включающего более 20 репликативных ферментов (ДНК-лигазы, ДНК-полимеразы, ДНК-закручивающего и ДНК-раскручивающего белка и др.);

3) синтез требует «затравки» (праймера - затравочного олигорибонуклеотида) и ДНК-матрицы.

Синтез ДНК (репликация) осуществляется следующим образом. Раскручивается участок ДНК с образованием т.н. репликативной вилки. На одной из цепей ДНК-матрицы по принципу комплиментарности происходит построение олигорибонуклеотида (праймера) под действием ДНК-зависимой РНК-полимеразы. С присоединения к ОН-группе у 3'-углеродного атома рибозы праймера дезоксирибонуклеотида, начинается затем истинный синтез цепи дочерней ДНК по принципу комплиментарности азотистых оснований под влиянием ДНК-полимеразы в направлении 5' → 3' - обратном матричной цепи ДНК. На второй цепи ДНК-матрицы также идет сборка дочерней цепи ДНК, но в виде фрагментов (т.н. фрагментов Оказаки), которые в

последующем сшиваются ДНК-лигазой. Таким образом на одной биспиральной молекуле ДНК-матрицы синтезируются две биспиральные молекулы дочерних ДНК, каждая из которых имеет одну родительскую и одну новообразованную цепь. При синтезе ДНК происходит прямое копирование структуры матрицы и этот процесс поэтому получил название редупликация (или репликация).

В 1970 г. открыта система биосинтеза ДНК на РНК (обратная транскрипция). Обратная транскрипция - комплиментарный синтез ДНК на РНК-матрице, идущий в три этапа. Сначала строится одноцепочная ДНК на РНК под влиянием фермента РНК-зависимой ДНК-полимеразы и образуется ДНК-РНК молекула. Затем на цепи ДНК после расщепления РНК цепи в биспиральной ДНК-РНК молекуле строится цепь ДНК под влиянием ДНК-зависимой ДНК-полимеразы с дальнейшим образованием ДНК-ДНК биспиральной молекулы.

Синтез РНК на ДНК-матрице получил название транскрипция. **Транскрипция** - комплиментарный синтез РНК на матричной ДНК (на отдельных её участках) при участии РНК-полимеразы при наличии всех четырех видов рибонуклеотид-5'-трифосфатов (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ).

Неспецифический синтез РНК - синтез РНК, при котором не участвует ДНК-матрица. Реакция катализируется полинуклеотидфосфорилазой и исходными соединениями. для синтеза служат рибонуклеозид-5¹-дифосфаты причем не обязательно участие всех 4 различных нуклеозиддифосфатов.

Различают матричный и нематричный мультиэнзимный путь синтеза полипептидов. Матричный синтез белков служит основным механизмом синтеза белков в организме.

Матричный синтез белка происходит из аминокислот в рибосомах клеток ферментативным путем в соответствии с информацией, заложенной в ДНК о последовательности включения определённого числа аминокислот в образуемую полипептидную цепь белка.

На первой стадии синтеза белка (названной транскрипцией)

происходит переписывание с ДНК кода синтезируемого белка в последовательность нуклеотидов и-РНК по правилу комплементарности азотистых оснований при участии фермента ДНК-зависимой-РНК-полимеразы. Образуется т.н. пре-и-РНК, содержащая у эукариотов помимо части, кодирующей структуру синтезируемого белка, декодирующий участок, который удаляется в процессе созревания (процессинга). К и-РНК с 3'-конца присоединяется полиаденилат, а с 5'-конца 2-3 нуклеотида с концевой 7 - метилгуаниловой кислотой и такая и-РНК транспортируется из ядра в цитоплазму, где соединяется с рибосомами, выступая в качестве матрицы при синтезе белков.

На второй стадии (названной рекогницией) происходит активирование необходимых для синтеза аминокислот при участии аминоацил-т-РНК-синтетазы и их связывание со специфическими для каждой аминокислоты т-РНК, затем доставка их в таком виде на рибосомы.

т-РНК имеет трехмерную спиральную структуру (конформация клеверного листа), где различают несколько биологически важных участков. В т-РНК различают на одном конце одну и ту же последовательность трех нуклеотидов, из которых к адениловому нуклеотиду присоединяется активированная аминокислота. На другом конце т-РНК выявлен особый специфический триплет (разный у различных т-РНК), который выполняет функцию антикодона и с помощью которого т-РНК, несущая аминокислоту, присоединяется по правилу комплементарности к соответствующему кодону и-РНК.

Предполагается, что отдельные рибосомы движутся вдоль молекулы и-РНК, с которой связаны аминоацил - т-РНК, и как бы считывая заключенную в ее кодонах информацию, синтезируют по мере своего продвижения полипептидную цепь из доставленных т-РНК аминокислот (это третья стадия - стадия трансляции).

В стадии трансляции различают три этапа: инициации, элонгации и терминации. На этапе инициации при участии рибосомы, иницирующей

аминоацил - т-РНК иницирующего кодона и-РНК, белковых факторов F_1 , F_2 , F_3 и ГТФ формируется функционально активная рибосома, в которой N-формилметионил - т-РНК (иницирующая аминокислота - т-РНК) располагается в П-участке рибосомы. На следующем этапе (элонгации) осуществляется с участием особых белковых факторов и ГТФ последовательная установка аминокислот (аминоацил-т-РНК) на свои места в и-РНК (с помощью правила комплиментарности) в А-участок рибосомы, их связывание с участием пептидилтрансферазы с друг другом и перемещения с помощью транслоказы рибосомы каждый раз на один триплет, что приводит к постепенному формированию полипептидной цепи синтезируемого белка. Терминация белкового синтеза осуществляется также при участии особых белковых факторов и ГТФ. Сборка полипептидной цепи прекращается как только рибосома достигает терминирующего кодона. Под влиянием пептидилэстеразы синтезированная полипептидная цепь освобождается от связи с и-РНК и поступает в цитоплазму, где самопроизвольно приобретает вторичную и третичную структуру.

Синтез и-РНК и белка у прокариотов (транскрипция и трансляция) идёт одновременно, у них нет ядра. У эукариотов эти два процесса разделены в пространстве и времени; транскрипция совершается в ядре, а затем в цитоплазме на рибосомах происходит трансляция.

Механизм регуляции биосинтеза белка объясняет гипотеза Жакоба и Моно. Согласно гипотезе в генетическом аппарате клетки различают сообщества структурных генов - оперон, каждый из которых ответственен за взаимосвязанный синтез ряда специфических белков. Деятельность оперона контролируется геном-оператором, который либо разрешает образование на структурных генах и-РНК, либо запрещает. К гену-оператору примыкает участок ДНК, к которому прикрепляется ДНК-зависимая РНК-полимераза, производящая сборку и-РНК (промотор). Промотор, оператор и структурные гены именуется транскриптомом. Функция гена-оператора контролируется пространственно изолированным от него геном-регулятором, который

транскрибирует и-РНК, необходимую для синтеза белка - репрессора. Белок-репрессор, связываясь с геном-оператором, регулирует характер его воздействия на структурные гены. Согласно гипотезе Жакоба и Моно, в случае, если имеет место индуцирующая фермент-система, молекула репрессора в отсутствие индуктора образует специфический комплекс с геном-оператором, что препятствует синтезу и-РНК на структурных генах (либо в результате невозможности присоединения ДНК-зависимой-РНК-полимеразы к промотору, либо в результате невозможности движения фермента вдоль нити ДНК). Если молекулы белка-репрессора связываются молекулами индуктора, то образовавшийся неактивный комплекс репрессор-индуктор уже не может взаимодействовать с геном-оператором. Это приводит к активации транскрипции структурного гена, синтезу соответствующей и-РНК и последующему синтезу на рибосоме фермента. Взаимодействие индуктора с репрессором обратимо. Гипотеза Жакоба и Моно объясняет также репрессию ферментов конечными продуктами реакции, катализируемой этим ферментом. В таких системах молекула репрессора в свободном состоянии неактивна и неспособна подавлять транскрипцию структурного гена. Такая способность появляется после образования активного комплекса белка-репрессора с конечным метаболитом - корепрессором.

Активный комплекс репрессор-корепрессор связывается с геном оператором, что вызывает блокирование транскрипции структурного гена и биосинтеза соответствующего фермента.

Ингибиторы синтеза белка делятся на ингибиторы:

1) транскрипции:

а) ингибиторы ДНК-зависимых РНК-полимераз (аманитин, антибиотики рифампицины),

б) блокирующие ДНК-матрицу (актиномицин Д, антибиотики оливомицин, дактиномицин, растительные алкалоиды винбластин и викристин),

в) искажающие информацию синтезируемой РНК (5- фтороурацил),

- 2) процессинга и транспорта и-РНК (кордицепин),
- 3) трансляции (антибиотики хлорамфеникол, линкомицин, эритромицин, тетрациклины, стрептомицин).

Молекулярную основу изменчивости организма составляют наследуемые изменения первичной структуры ДНК -мутации. Различают хромосомные и генные мутации. Сущность генных мутаций составляют нерепарированные наследуемые изменения первичной структуры ДНК, которые ведут либо к прекращению синтеза белка, либо к синтезу изменённого белка.

Существуют следующие варианты генных мутаций:

- 1) транзигция или замена пар оснований (нуклеотидов),
- 2) делеция или выпадение одной или нескольких пар оснований (нуклеотидов),
- 3) вставка одной или нескольких пар оснований (нуклеотидов),
- 4) изменение местоположения отдельных участков ДНК.

Мутации бывают спонтанными и вызванными различными факторами (чужеродными и природными). Мутации могут быть нейтральными, полезными или вредными. Чаще мутации бывают вредными и приводят к молекулярной патологии (молекулярным болезням).

Под молекулярными болезнями принято понимать заболевания, основной причиной которых является генетически обусловленное нарушение функции белков. Молекулярная болезнь развивается вследствие образования или дефектного белка, или явно недостаточного количества нормального белка, не способного из-за этого выполнять в полном объеме свои функции в организме.

Молекулярные болезни можно разделить на две группы: ферментные и неферментные протеинопатии.

Ферментопатии аминокислотного обмена.

Фенилпировиноградная олигофрения – молекулярная болезнь, связанная с дефектом фенилаланингидроксилазы, при этом наблюдается

блокада превращения фенилаланина в тирозин. Вследствие этого накапливается фенилаланин и продукты его превращений. У детей с этой ферментопатией развивается тяжелое отставание умственного развития, приступы судорог.

Альбинизм - болезнь, связанная с дефектом тирозиназы. При этом нарушено превращение диоксифенилаланина (ДОФА) в ДОФА-хинон и далее в меланин (пигмент черного цвета). Характерными - признаками этого заболевания являются слабая пигментация кожи, светлые волосы.

Тирозинемия - болезнь, связанная с дефектом п-гидроксифенилпируватоксидазы. При этом повышается содержание тирозина и п-гидроксифенилпирувиноградной кислоты в крови и выделение их с мочой. У детей наблюдается отставание в развитии.

Гистидинемия - заболевание, связанное с дефектом гистидазы, катализирующей окислительное дезаминирование гистидина. При этой болезни наблюдается поражение функций центральной нервной системы.

Ферментопатии углеводного обмена.

Гликогенозы - ферментопатии, вызывающие накопление гликогена.

Ферментопатии липидного обмена.

Липидозы-проявляются в виде болезней накопления.

Неферментные протеинопатии.

Серповидноклеточная анемия. При этой болезни гемоглобин отличается от нормального гемоглобина тем, что в бета-цепи вместо глутаминовой кислоты в шестом положении находится валин. Эритроциты становятся хрупкими, снижается транспорт кислорода, так как такой гемоглобин обладает малым средством к кислороду и легко выпадает в осадок, деформируя эритроцит.

Цистинурия - дефект белка, транспортирующего цистин, приводит к повышенному выделению с мочой преимущественно цистина и образованию цистиновых камней в почках.

В результате нейтральной мутации у разных особей могут возникать варианты генов, обеспечивающих образование полноценных белков одного и того же назначения (функции). Варианты генов, образующиеся у отдельных особей, могут постепенно распространяться в популяции в результате наследования - формируется генетическая неоднородность популяции, ведущая к фенотипической неоднородности. На молекулярном уровне генетическая неоднородность (гетерогенность) проявляется полиморфизмом белков. Такие белки получили название "изобелки", т.е. изобелки – это множественные молекулярные формы белка, обнаруживаемые в пределах организмов одного биологического вида как результат наличия более чем одного структурного гена в генофонде вида для этого белка.

Иммуноглобулины (антитела) - это специализированные белки с характерными особенностями строения, функции, регуляции биосинтеза, вырабатываемые в ответ на введение в организм генетически чужеродных соединений (антигенов) и обладающие способностью связываться с ними, вызывая образование осадка (реакцию преципитации) или склеивания клеток (реакцию агглютинации) или разрушение мембран клеток (реакцию лизиса).

Антитела синтезируются главным образом в лимфатических узлах и селезёнке плазмочитами, образуемыми В-лимфоцитами при участии макрофагов и Т-хелперов, и обеспечивают гуморальный иммунитет.

Иммуноглобулины (антитела) по химической природе являются высокомолекулярными гликопротеинами (от 2% до 12% гексозааминосодержащих олигосахаридов с небольшим количеством сиаловой кислоты и фукозы).

По структуре, антигенным и иммунобиологическим свойствам иммуноглобулины разделяются на 5 классов: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD. Структурную основу всех классов иммуноглобулинов составляют две одинаковые тяжёлые цепи H ($M = 50000-55000$) и две одинаковые лёгкие цепи L ($M=20000-25000$), объединяемые с помощью дисульфидных связей и

нековалентных взаимодействий в единую структуру- мономер. IgA и IgM построены из 2-5 мономеров, связанных полипептидными цепями.

Как в H-, так и L-цепях различают постоянную (константную или с-) область и переменную (V-) область, в последней выделяют гиперпеременную область с антигенсвязывающим центром, аминокислотная последовательность в которых варьирует в зависимости от специфичности антител.

Каждый антиген стимулирует образование антител лишь определенного типа (иммунная реакция). Избирательность взаимодействия обусловлена в конечном итоге комплементарностью между структурой активного центра антитела и структурой некоторого участка антигена (эпитопом). Антигены поливалентны, антитело - двухвалентно.

Иммуноглобулиновая молекула кодируется тремя группами генов. Одна группа кодирует H-цепь любого класса, другая L-цепь каппа типа и третья L - цепь лямбда-типа. Синтезированные H - и L – цепи соединяются в единую молекулу перед выделением из клетки.

Для объяснения механизма синтеза антител предложена клонально-селекционная теория (Ф. Барнет, С. Тоногава).

Иммуноглобулины обладают антигенностью, в их молекуле различают три типа антигенных детерминант: изотипические, аллотипические и идиотипические.

РАЗДЕЛ XII. ИНТЕГРАЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ. ГОРМОНЫ.

В момент образования одного и того же промежуточного вещества - ацетил-КоА углеводный, жировой и белковый обмен сливаются воедино. В лимоннокислом цикле происходит полное и окончательное объединение всех видов обмена веществ и именно отсюда идут пути взаимных превращений этих веществ.

Ацетил-КоА, НАДФ-Н₂, фосфодиоксиацетон, полученные при расщеплении углеводов или ацетил-КоА полученный из безазотистых остатков аминокислот могут синтезироваться в желчные кислоты и жиры. И наоборот, углеводы в животном организме могут синтезироваться из продуктов окисления жиров и белков, т.е. из продуктов лимоннокислого цикла через оксалоацетат и обращение ряда реакций гликолиза с включением обходных путей для необратимых реакций гликолиза.

Обмен веществ представляет собой стройный ансамбль многочисленных и тесно связанных друг с другом химических процессов, в которых ключевыми метаболитами служат пируват, α - глицерофосфат, ацетил-КоА, метаболиты лимоннокислого цикла, а лимитирующими факторами являются незаменимые аминокислоты и полиеновые жирные кислоты.

В каждой клетке при одновременном протекании множества реакций обмена веществ соблюдается строгий порядок биохимических процессов, строгая их направленность и согласованность, связанная с условиями внешней среды и направленная на поддержание гомеостаза. Это достигается благодаря определённой организации биохимических процессов и стройной системы регуляции обмена веществ на различных уровнях, выработанных в процессе эволюции живого.

Внутриклеточные механизмы регуляции включают:

- а) изменение проницаемости биологических мембран;
- б) аллостерическое изменение активности ферментных белков;
- в) изменение количества ферментного белка путём регуляции его синтеза на генетическом уровне.

В организме высших животных и человека ведущую роль в регуляции биохимических реакций выполняет нервно-эндокринная система, использующая для этого нервные импульсы или химические сигналы, идущие как непосредственно в ткани, так и в железы внутренней секреции. Последние

вырабатывают особые вещества - гормоны, которые регулируют биохимические процессы непосредственно в клетках.

Гормоны - это биологически активные органические вещества, образующиеся железистыми клетками эндокринных желез или отдельными группами клеток, выделяющиеся в кровь или лимфу и регулирующие обмен веществ, функции и развитие организма. Образование гормонов в клетках происходит в ходе их метаболизма и является основной или одной из основных функций этих желез. Гормоноиды - биологически активные вещества, похожие по своим свойствам на гормоны, выделяемые клетками, рассеянными в разных органах. Гормоноиды являются побочными продуктами жизнедеятельности этих клеток, специализированных на выполнении каких-либо иных функций.

По своей химической структуре гормоны могут быть стероидами, пептидами и белками, производными аминокислот, производными жирных кислот.

Действие гормонов касается, главным образом, следующих процессов: обмена веществ, морфогенеза, полового развития, защитных функций и процесса адаптации.

Нарушение функции эндокринных желез связано с гипер- или гипопродукцией гормонов.

Метаболизация гормонов и гормоноидов, приводящая в конечном итоге к их инактивации, происходит в клетках и жидкостях (кровь и др.) организма.

Нервная система и гормональная система образуют единую нейро-гормональную систему регуляции.

Рилизинг-факторы (стимулирующие - либерины и угнетающие - статины) являются аденогипофизотропными веществами, вырабатываемыми нейро - секреторными клетками гипоталамуса и регулирующие гормонообразование в передней доле гипофиза. Рилизинг-факторы впервые выделили Гилемин и Шели. По химической природе рилизинг - факторы являются низкомолекулярными пептидами.

Деятельность гормональной и нервной систем направлена на обеспечение регулирования и координирования функций организма и сохранения его равновесия (гомеостаза). При этом центральную, ведущую роль среди эндокринных желез выполняет гипофиз.

Классификация, основанная на происхождении гормонов, выделяет следующие группы:

- а) тиреоидные;
- б) паратиреоидные гормоны;
- в) адренальные гормоны;
- г) панкреатические гормоны;
- д) половые гормоны;
- е) гипофизарные гормоны;
- ж) гормоны (гормоноиды) органов пищеварения;
- з) эпифизарные гормоны;
- и) гормоны тимуса;
- к) гормоны плаценты.

Химическая классификация, основанная на особенностях химического строения гормонов, выделяет следующие группы гормонов:

- 1) стероидные,
- 2) пептидные,
- 3) производные аминокислот,
- 4) производные жирных кислот.

Действие гормонов реализуется главным образом путем изменения под влиянием гормонов количества и активности ферментов и других белков. Различают 2 формы гормонального регулирования ферментативной активности: срочную, заключающуюся в повышении или понижении активности ферментов, и длительную, выражающуюся в ускорении или замедлении в клетке синтеза ферментного белка.

Каждый гормон регулирует ферментативные процессы в клетках организма, воздействуя на особые приспособления в клетках - рецепторы (это

обычно-белковые молекулы), благодаря которым клетки могут избирательно взаимодействовать с определенным гормоном. Клетки, содержащие рецепторы для того или иного гормона, называются его клетками-мишенями.

По характеру первичного взаимодействия с клетками гормоны в основном делятся на 2 группы:

1) гормоны, пассивно проникающие через клеточные мембраны и затем взаимодействующие с компонентами внутренней среды клетки-рецепторами,

2) гормоны, первичное взаимодействие которых с клеткой происходит на клеточных мембранах, с рецепторами, встроенными в клеточную мембрану. В первую группу входят стероидные гормоны и тироксин, а во вторую – пептидные гормоны, катехоламины.

Стероидные гормоны пассивно проникают через мембрану клетки и взаимодействуют с цитозольными рецепторами. В комплексе с рецептором гормон участвует в генетическом механизме регуляции образования ферментных белков в клетке.

Катехоламины, так же как и пептидные гормоны, взаимодействуют с рецепторами, находящимися на клеточной мембране, и влияют на внутриклеточный обмен веществ через посредники (цАМФ и цГМФ, ионы Ca, фосфоинозитиды) - вторичные мессенджеры.

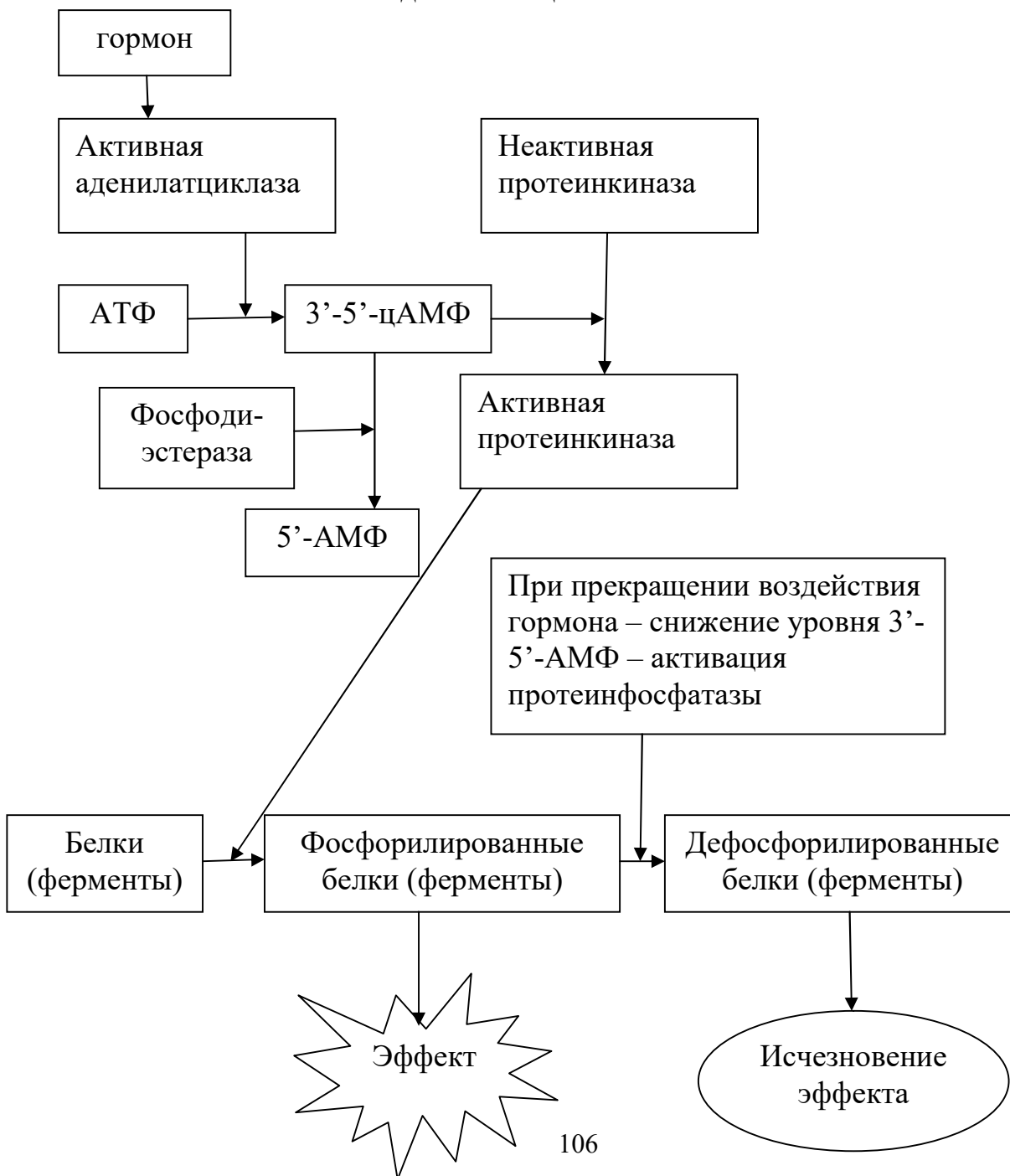
В аденилатциклезном пути передачи гормонального сигнала участвуют:

- 1) рецептор гормона,
- 2) фермент аденилатциклаза, выполняющая функцию катализатора синтеза ц-АМФ,
- 3) G-белок, осуществляющий связь между рецептором и аденилатциклазой,
- 4) ц-АМФ-зависимая протеинкиназа, катализирующая фосфорилирование внутриклеточных ферментов или белков, изменяя тем самым их активность,

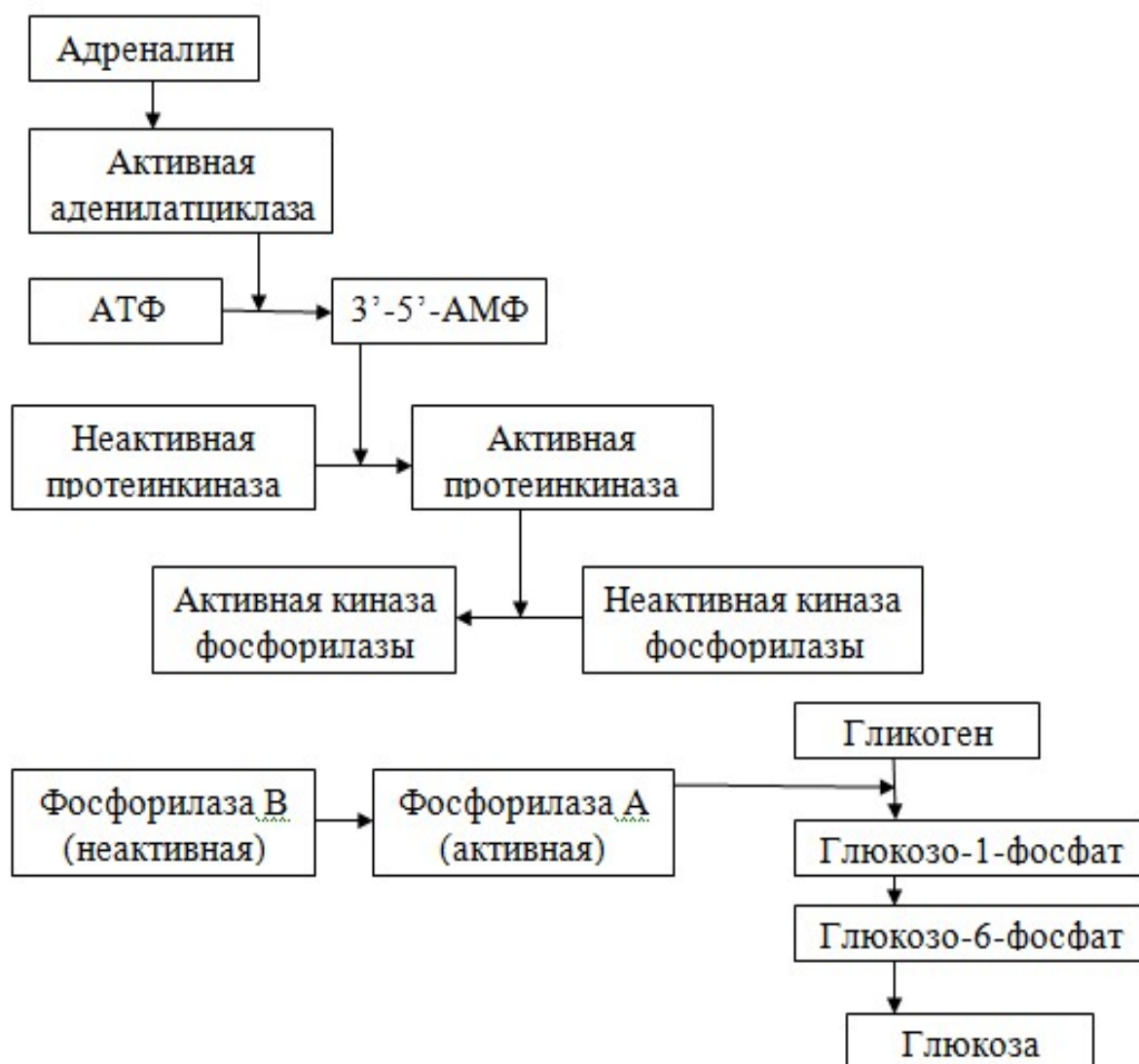
5) фосфодиэстераза, которая вызывает распад ц-АМФ и прекращает действие сигнала. Механизм такого воздействия гормонов на клетку иллюстрирует нижеприведенная схема, а также схема, гормональной регуляции гликогенолиза.

Системы циклических нуклеотидов клетки включают ферменты аденилатциклазу (или гуанилатциклазу), фосфодиэстеразу и циклический нуклеотид 3',5'-АМФ (или 3',5' - ГМФ). 3',5'-АМФ (3', 5' -ГМФ) выступает как внутриклеточный медиатор, служит посредником действия гормонов, являясь эффектором для ряда внутриклеточных ферментных цепей.

Схема механизма действия цикло-АМФ:



Механизм активирования фосфорилзазы адреналином:



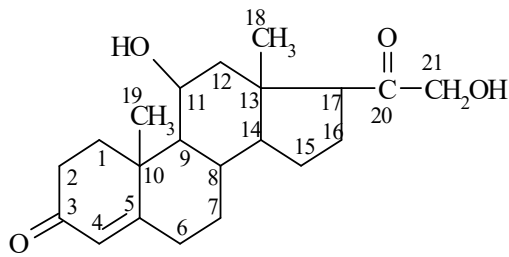
В процессе обмена веществ гормоны подвергаются различным превращениям: метилированию, деметилированию, окислению, восстановлению, связыванию высокомолекулярными и низкомолекулярными соединениями, протеолизу и др. Все эти превращения приводят в конечном итоге к инактивированию гормонов. В ряде случаев в процессе метаболизма гормонов могут образовываться биологически активные метаболиты, например, при стероидогенезе, а также при окислении катехоламинов (адренохром, адренолютин).

К стероидным гормонам относятся гормоны коры надпочечников и половые гормоны.

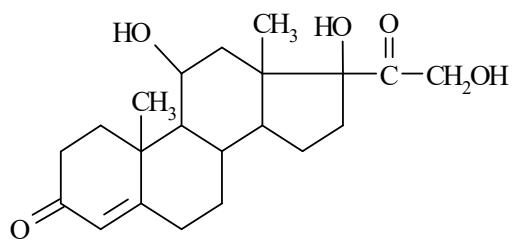
Схема кортикостероидогенеза имеет нижеследующий вид:



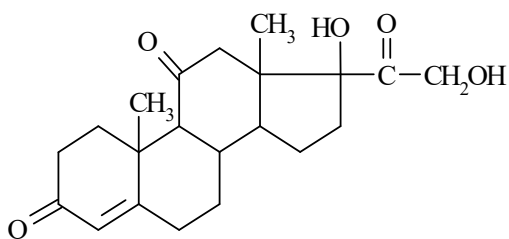
Кортикостероиды подразделяются на две группы: глюкокортикостероиды и минералкортикостероиды. К числу глюкокортикостероидов относятся: кортикостерон, 17-оксикортикостерон (гирокортизон, кортизол), 17-окси-11-дегидрокортикостерон (кортизон). К числу минералкортикостероидов относятся: альдостерон, 11-дезоксикортикостерон.



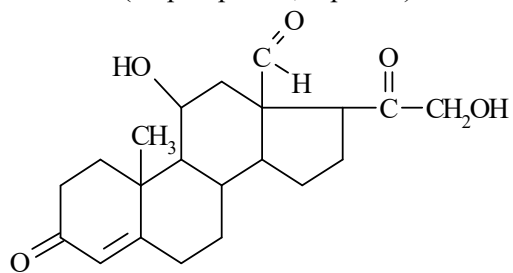
кортикостерон



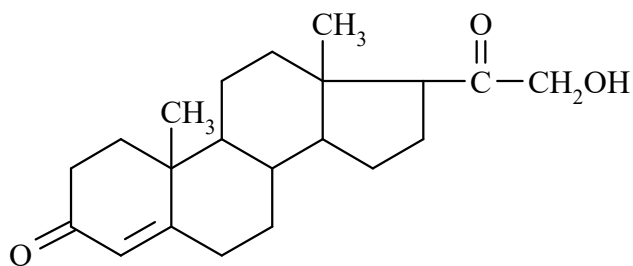
17-оксикортикостерон
(гидрокортизон, кортизол)



17-окси-11-дегидрокортикостерон
(кортизон)



альдостерон

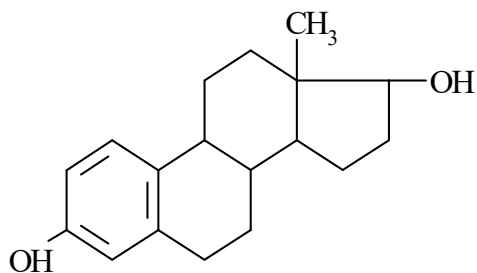


11-дезоксикортикостерон

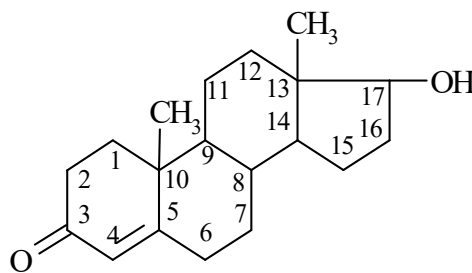
Глюкокортикостероиды влияют преимущественно на углеводный обмен.

Минералокортикостероиды влияют преимущественно на минеральный обмен.

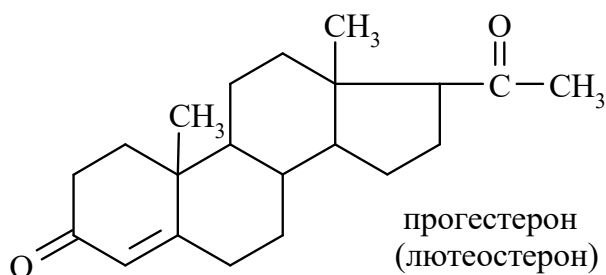
Основными половыми гормонами являются:



эстрадиол



тестостерон



прогестерон
(лютеостерон)

Тестостерон обуславливает нормальный рост мужских половых органов и развитие вторичных половых признаков мужчин. При недостатке тестостерона у взрослых особей снижается биосинтез белков, развивается ожирение, утрачивается волосяной покров.

Эстрадиол обеспечивает развитие женских половых органов и вторичных половых признаков. При недостаточности эстрадиола у взрослых нарушаются циклы менструации, происходят самопроизвольные выкидыши, развивается ожирение.

Прогестерон обеспечивает доразвитие молочных желез и торможение очередного полового цикла.

К пептидным гормонам относятся гормоны гипофиза, околощитовидной железы, поджелудочной железы, гормонотиды желудочно-кишечного тракта.

Гормоны гипофиза представляют собой вещества белковой или полипептидной природы. Связь гипофиза с гипоталамусом, гормональное воздействие этой железы на деятельность других эндокринных желез гипофиз ставит в особое положение. Гипофиз является важнейшим звеном

регуляции деятельности организма между внутрисекреторными железами в целом и центральной нервной системой. В гипофизе образуются СТГ, АКТГ, тиреотропный гормон, гонадотропные гормоны, гормон меланоцитостимулирующий, а вазопрессин и окситоцин в нем депонируются, образуясь в гипоталамусе.

СТГ оказывает влияние на рост размеров и массы тела. При нарушении секреции СТГ в детском возрасте возникает задержка роста, либо происходит чрезмерный рост. Усиливает биосинтез СТГ белков, ДНК, РНК, гликогена, способствует мобилизации жиров из жировых депо и ускоряет распад высших жирных кислот и глюкозы. СТГ нормализует минеральный и водный обмен организма.

Гонадотропные гормоны (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, пролактин) - гликопротеины, регулируют функции семенников у мужчин и яичников у женщин.

Тиреотропный гормон регулирует гормонообразование щитовидной железы. Это гликопротеид.

АКТГ регулирует функцию коры надпочечников.

Окситоцин влияет на сократительную функцию матки. Вазопрессин - на тонус сосудов и оказывает антидиуретическое действие

Меланоцитостимулирующий гормон влияет на пигментообразование.

Паратгормон регулирует содержание кальция и анионов фосфорной и лимонной кислот в крови. Паратгормон - белок, синтезируется в паращитовидных железах.

В поджелудочной железе образуются глюкагон и инсулин. Глюкагон - синтезируется в альфа-клетках островной части поджелудочной железы, представляет собой пептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Глюкагон способствует превращению неактивной формы фосфофорилазы печени в активную – в фосфофорилазу А. Под действием фосфофорилазы А усиливается распад гликогена в печени и возрастает содержание глюкозы в крови. Инсулин синтезируется в бета-клетках поджелудочной железы в

форме проинсулина, представляющего собой пептид состоящий из 84 аминокислот. В результате отщепления пептида из 33 аминокислот проинсулин превращается в активный инсулин. Инсулин представляет собой мультимер, состоящий из трех протомеров. В свою очередь каждый протомер состоит из двух структурных элементов. Структурный элемент состоит из 2-х полипептидных цепей (А и В), связанных двумя дисульфидными связями. Цепь А содержит 21 аминокислоту, а цепь В-30 аминокислот.

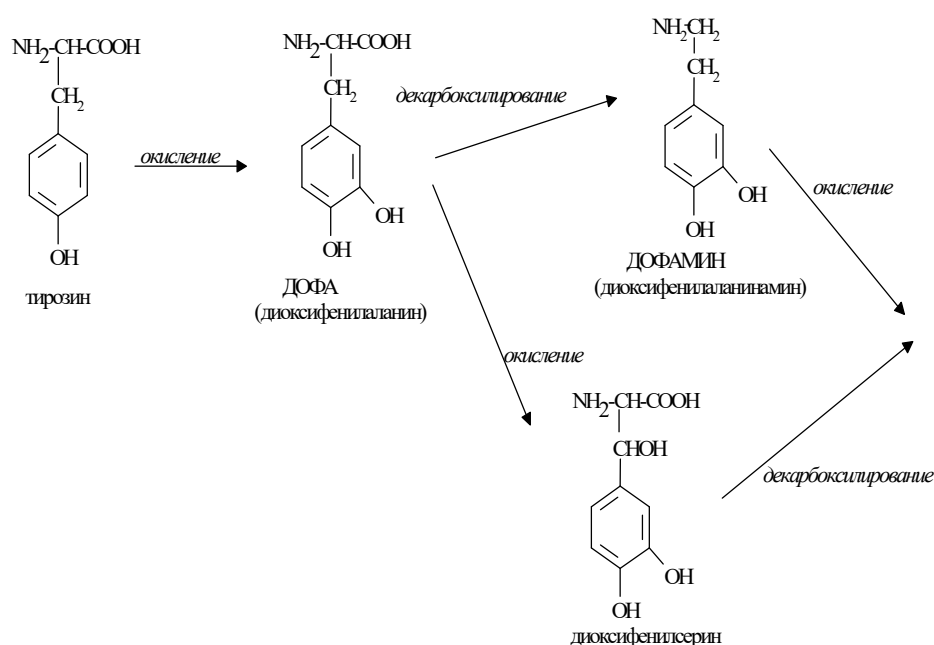
При недостатке инсулина развивается сахарный диабет. Сахарный диабет характеризуется повышенным содержанием глюкозы в крови и появлением ее в моче, одновременно понижается содержание гликогена в мышцах; замедляется биосинтез пептидов, белков и жиров, нарушается минеральный обмен. В механизме действия инсулина существенная роль принадлежит его способность повышать активность фермента глюкокиназы и снижать активность фермента глюкозо-6-фосфатазы. Это способствует образованию глюкозо-6-фосфата и усилению синтеза гликогена. Кроме того, инсулин повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, что обеспечивает ее утилизацию клетками.

В слизистой оболочке кишечника вырабатывается секретин, панкреозимин, холецистокинин, вилликинин, энтерогастрон, а в желудке - гастрин. Под влиянием секретина увеличивается объем панкреатического сока, но не изменяется продукция энзимов поджелудочной железы. Панкреозимин усиливает выделение ферментов поджелудочной железы без значительного изменения количества выделяемого сока. Холецистокинин вызывает выделение желчи.

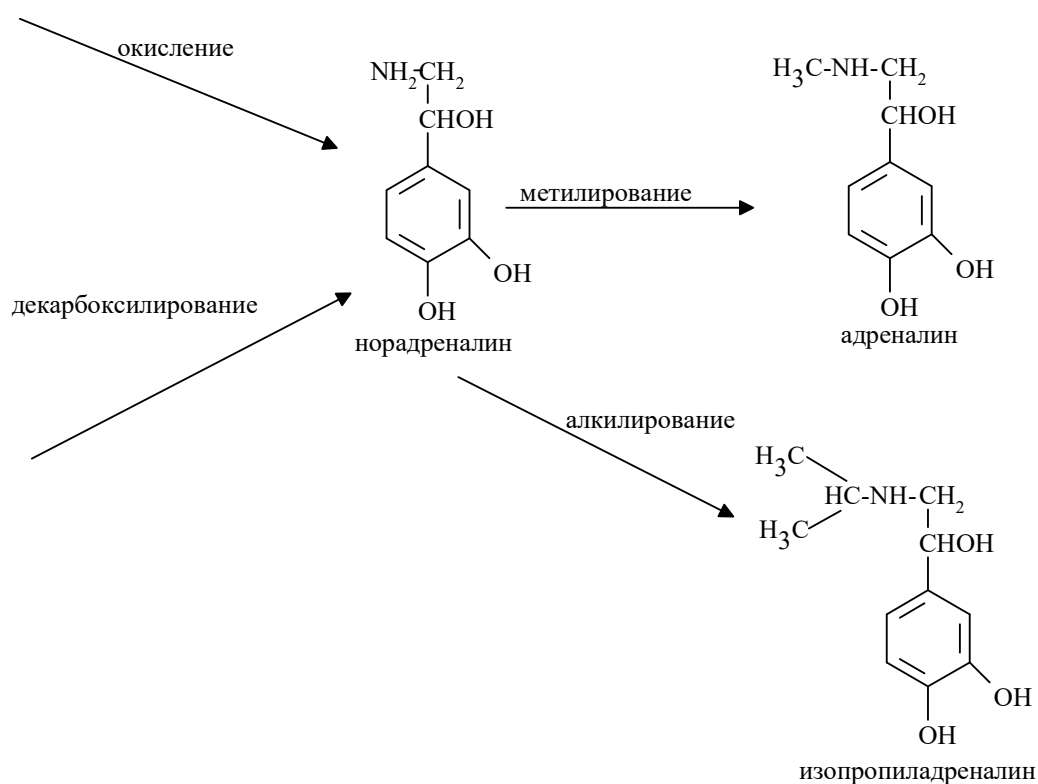
Энтерогастрон тормозит секрецию желудочной соляной кислоты. Вилликинин вызывает сокращение кишечных ворсинок. Гастрин усиливает образование соляной кислоты желудка, способствует выделению секрета поджелудочной железы, усилению тонуса, сокращению мышц желудка и тонкого кишечника.

Гормоны – производные аминокислот образуются в мозговом веществе надпочечников и в щитовидной железе. К гормонам, вырабатываемым в мозговом веществе надпочечников относятся адреналин, норадреналин, дофамин. Их называют катехоламинами. Адреналин повышает артериальное давление, повышает обмен веществ, усиливает распад гликогена, повышает липолиз, активирует окисление жирных кислот. Норадреналин по своему влиянию подобен адреналину, но значительно слабее влияет на углеводный обмен. Однако норадреналин более сильно влияет на работу сердца и скорость кровотока. Норадреналин выполняет в нервной системе медиаторную функцию.

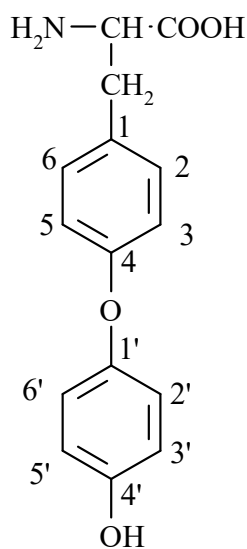
СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ:



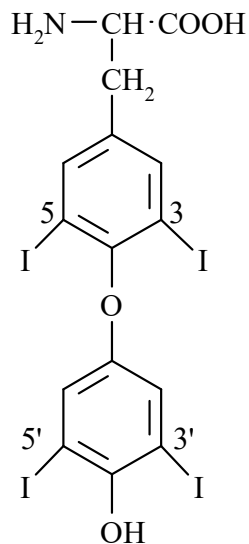
Метаболизм катехоламинов осуществляется при участии моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы с образованием конечного продукта ванилилминдальной кислоты. Кроме превращений по основным путям метаболизма катехоламины могут под влиянием пирокатехиноксидазы подвергаться хиноидному окислению в процессе которого образуются биологически активные продукты адренохром и адренолутин, по характеру действия отличающиеся от адреналина. Под влиянием адренохрома развивается психотропный эффект и галлюцинации, адренолутин снимает это состояние.



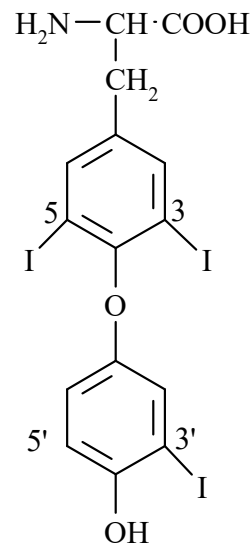
В щитовидной железе образуются гормоны – производные аминокислот ди-, три-, тетраидтиронины:



тиронин



тироксин
(3,5,3',5'-тетраиодтиронин)



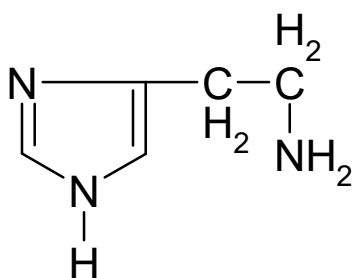
3,5,3'-трииодтиронин

Основной эффект этих гормонов проявляется в регулировании энергетического обмена, деления и дифференцировки клеток. При избытке йодтиронинов (гипертиреозы) обнаруживается разобщение фосфорилирования, что приводит к повышенному потреблению кислорода без существенной аккумуляции энергии в виде макроэргических связей АТФ. При гипофункции щитовидной железы у взрослых замедляется обмен веществ, развивается ожирение, отмечается задержка воды в тканях (микседема). У детей развивается кретинизм, выражающийся в задержке поста и умственного развития. При гиперфункции щитовидной железы резко усиливается обмен веществ, учащается пульс, развивается пучеглазие (базедова болезнь).

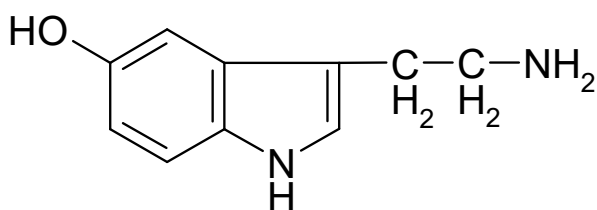
Гормоны – производные жирных кислот (простагландины) синтезируются многими тканями организма. Простагландины образуются из полиненасыщенных жирных кислот, в основном из арахидоновой, и содержат в своём составе 20 атомов углерода и внутреннее пятичленное кольцо. Простагландины служат модуляторами гормональной активности. Механизм действия, как предполагают, реализуется с участием определенных ферментов. Простагландины влияют на широкий круг физиологических процессов в организме. В основном они ответственны за регуляцию двух процессов: сократительную функцию гладкой мускулатуры и эффект тропных гормонов гипофиза. По строению простагландины

подразделяются на четыре основных группы А, В, Е, Ф с указанием цифрой количества ненасыщенных связей (ПГА₁, ПГА₂ и т.д.). Способность простагландинов влиять на сократительную способность гладкой мускулатуры нашла применение для использования их при лечении гипертонии, бронхиальной астмы, предупреждения и прерывания беременности и др.

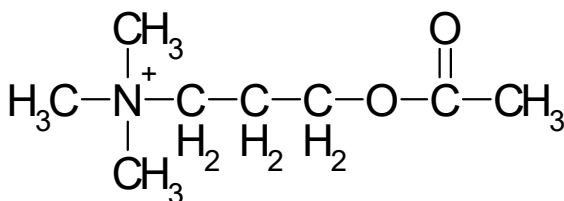
К числу важнейших гормоноидов относятся:



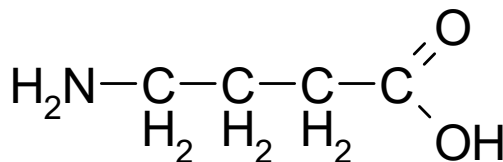
Гистамин



Серотонин



Ацетилхолин



ГАМК

Серотонин активирует процессы, связанные с возбуждением нервной системы.

Гистамин принимает участие в передаче нервного возбуждения, активирует секрецию соляной кислоты слизистой желудка, оказывает сосудорасширяющий эффект, снижает артериальное давление.

Гамма-аминомасляная кислота – медиатор торможения центральной нервной системы.

Ацетилхолин передает нервное возбуждение на воспринимающие ткани, выполняя медиаторную функцию.

Для лечения применяются гормональные препараты и их аналоги. При аддисоновой болезни используют смесь кортизола и дезокортизола. Тироксин в виде препарата тиреоидина, синтетических бетазина и дейодтирозина применяют при гипофункции щитовидной железы. Мерказолил, метилурацил - применяют при гиперфункции щитовидной железы, инсулин – при сахарном диабете. Тестостерон и его синтетические аналоги – метилтестостерон, тестостерона пропионат и др. применяют при половой слабости у мужчин и злокачественных опухолях грудной железы у женщин. Женские половые гормоны и их аналоги (синестрол, метилэстрадиол и др.) используются при недостаточности функций яичников у женщин, при гипертрофии и раке предстательной железы у мужчин; прогестерон, прегнин – при недостаточности желтого тела (при маточных кровотечениях, выкидышах и др.).

РАЗДЕЛ XIII. БИОХИМИЯ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ.

Печень играет исключительно важную роль в жизнедеятельности организма. Это связано с функциями печени по обеспечению: а) постоянства концентрации пищевых веществ в крови, б) постоянства состава плазмы, в) обезвреживании чужеродных веществ и продуктов собственного обмена, г) локализации многих центральных реакций обмена углеводов, липидов и белков.

Печень выступает в качестве промежуточной станции между портальным кругом кровообращения, несущим всосавшиеся вещества из кишечника, и общим кровообращением организма. В печень поступают с кровью через воротную вену большинство веществ, всосавшихся в кишечнике. В печени синтезируются все альбумины и большинство глобулинов плазмы, белковые факторы свертывающей системы крови, липопротеины, фосфатиды плазмы, большая часть холестерина, углеводы, многие ферменты.

Печень выполняет экскреторную функцию, которая заключается в экскреции (выделении) с желчью чужеродных веществ или продуктов их метаболизации, конечных продуктов порфиринового обмена, холестерина и желчных кислот. В печени происходит обезвреживание токсических и чужеродных веществ путём окисления, гидролиза и конъюгации, в основном с помощью микросомальных ферментов. Печень выполняет роль центрального углеводного депо организма. В печени захватывается глюкоза, переносимая из кишечника, и из неё синтезируется гликоген. В печени глюкоза под влиянием глюкокиназы и гексокиназы фосфорилируется в глюкозо-6-фосфат, который через глюкозо-1-фосфат включается в синтез гликогена, а частично расщепляется. При этом расщепление глюкозы в печени в основном сводится к образованию метаболитов необходимых для синтеза жирных кислот и глицерина (т.е. ацетил КоА и фосфодиоксиацетона), тогда как окисление глюкозы до воды и двуокиси углерода, обеспечивающего энергетические потребности печени, занимает в ней меньшее место. Кроме гликолитического пути расщепления глюкозо-6-фосфата в печени осуществляется пентозофосфатный путь расщепления, обеспечивающей образование пентоз и НАДФ-Н₂. По мере потребности организма в глюкозе гликоген в печени расщепляется путем фосфоролиза или гидролиза с переходом образующейся глюкозы в большой круг кровообращения. При фосфоролизе из гликогена образуется через глюкозо-1-фосфат глюкозо-6-фосфат, который расщепляется существующей только в печени глюкозо-6-фосфатазой на фосфорную кислоту и глюкозу. В итоге всех описанных превращений осуществляется основная роль глюкозы в углеводном обмене – обеспечение постоянства концентрации глюкозы в крови. В печени совершается гидролиз и синтез триглицеридов, окисление и синтез жирных кислот, распад и синтез фосфолипидов, распад и синтез холестерина и его эфиров, образование из холестерина желчных кислот. В печени образуются плазменные Липопротеины (ЛПОНП, ЛПВП). В печени в ходе так называемого бета-гидрокси-бета-метил-глутарил-КоА пути

образуются кетоновые (ацетоновые) тела. В печени кетоновые тела не окисляются, они служат источником энергии преимущественно в мышцах, мозге, почках. Таким образом, печень обеспечивает органы и ткани глюкозой и ацетоновыми телами, служащими источниками энергии. Печень участвует в образовании некоторых гормонов, например, катехоламинов, благодаря тому, что в гепатоцитах из фенилаланина образуется тирозин - предшественник этих гормонов. Одновременно печень принимает участие в инактивации различных гормонов (инулина, глюкагона, СТГ, гонадотропного, биогенных аминов и др.). В печени совершаются взаимопревращения аминокислот, превращения их в другие соединения путем реакций дезаминирования и переаминирования, синтез специфических белков плазмы крови и многих других белков и ферментов, обезвреживается аммиак путем образования мочевины (орнитиновый цикл), образуется мочевая кислота – конечный продукт окисления пуриновых оснований у человека. Печень принимает участие в обмене микроэлементов: в печени происходит откладывание и включение в метаболические реакции железа, меди, цинка, марганца, молибдена и др. Печень принимает участие в обмене витаминов (образовании коферментов), а так же синтезе витаминов А из каротина, образовании холина, в депонировании и выведении витаминов.

В диагностике заболеваний печени используются различные методы, среди которых наиболее информативным следует считать определение в крови внутриклеточных ферментов, особенно печеночно-специфических (аспарат- и аланинаминотрансфераз, лактатдегидрогеназы и ее изоферментов, орнитинкарбамилтрансферазы и др.), концентрация которых повышается при нарушении целостности гепатоцитов.

Кровь - жидкая ткань – обеспечивает интеграцию биохимических процессов в организме, выполняя ряд важных функций, таких как транспортная, дыхательная, защитная, регуляторная, терморегуляторная и др. Тесная связь крови со всеми тканями организма позволяет путём

исследования химического состава крови обнаруживать патологические изменения в организме.

У здорового человека химический состав крови относительно постоянен и характеризуется некоторыми константами: удельным весом (1,05-1,06), рН (7,4), осмотическим давлением (7,7-8,1 атм), сахаром (глюкозой) крови (3,32-5,55 ммоль/л), общим холестерином (3,9-6,5 ммоль/л), общим белком сыворотки (65-85 г/л), остаточным азотом (0,2-0,4 г/л), общими липидами (4-8 г/л) и др. Основную часть сухого остатка крови образуют белки плазмы, которые участвуют в поддержании коллоидно-осмотического давления и рН крови, участвуют в свёртываемости крови, в процессах иммунитета, определяют вязкость крови, выполняют транспортную функцию, служат резервом аминокислот.

Среди примерно 100 различных белков крови различают 3 основных группы: *альбумины* – 40-50 г/л, *глобулины* – (альфа-, бета-, гамма-глобулины) – 20-30 г/л и *фибриноген* 2-4 г/л. Плазма крови, лишённая фибриногена, называется сывороткой. Альбумины выполняют важную функцию по транспортировке биологически активных веществ (гормонов, холестерина, желчных пигментов, кальция и др.). Альфа - и бета-глобулины содержат липопротеиды, гликопротеиды, металлопротеиды. Большая часть антител находится во фракции гамма-глобулинов. Кроме белков важными компонентами плазмы крови служат полипептиды брадикинин (из 9 аминокислот), каллидин (из 10 аминокислот), метионил-лизил-брадикинин (из 11 аминокислот), которые регулируют, главным образом, гемодинамику, вызывая гипотензивное действие через воздействие на тонус гладкой мускулатуры сосудов. В состав плазмы крови входят так же небелковые азотсодержащие и безазотистые органические и минеральные вещества. Азотсодержащие небелковые вещества плазмы (мочевина – 50% общего количества небелкового азота, аминокислоты -25%, мочевая кислота – 4%, креатин – 5%, нуклеотиды, аммиак, глутатион и др.) составляют небелковый или остаточный азот (в норме составляет 15-25 ммоль/л или 0,2-0,4 г/л). К

группе безазотистых органических веществ плазмы крови относятся углевод, липиды, органические кислоты и др. Из минеральных веществ в плазме крови содержится натрий (93% от катионов плазмы), калий, магний, кальций, железо, фосфор, медь; из анионов в наибольшем количестве содержатся хлор и бикарбонат.

При ряде патологических состояний (заболевании печени, почек, диабете, атеросклерозе и др.) наблюдается изменение как количества отдельных компонентов (глюкозы, холестерина, общего белка и др.), так и процентного их соотношения (соотношения альбуминов и глобулинов, соотношение компонентов остаточного азота, соотношение липопротеидов плазмы крови и др.).

Из крови доноров, плацентарной крови, крови убойного скота получают ряд лекарственных препаратов: плазмол (десенсибилизирующее средство), полибиолин (стимулирующее и противовоспалительное средство), солкосерил (биостимулирующее средство), а также гематоген, гаммаглобулин, интерферон, антигемофильную плазму, альбумин, протеин, др.

РАЗДЕЛ XIV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

Фармацевтическая биохимия представляет собой совокупность биохимических знаний, используемых в решении задач фармации. Биохимические методы и подходы, необходимы при разработке рациональных лекарственных форм, стандартизации и контроле качества лекарств, анализе и производстве лекарственных средств, поиске новых лекарственных средств и оценке эффективности на основе изучения их метаболизма. В решение этих задач биохимия тесно связана с фармацевтической химией, фармакологией, токсикологией. Например, для ряда препаратов, в частности, белковых гормонов, приемлемы только биологические методы стандартизации. Так, стандартизация инсулина проводится по снижению содержания глюкозы в крови, кальцитонина – по

снижению содержания кальция в крови. Биохимические методы используются в фармацевтической промышленности путем применения иммобилизованных ферментов, иммуноферментного анализа, методов генной инженерии и др.

Различают медикаментозные препараты – ксенобиотики и биогенные препараты.

Ксенобиотики – природные и синтетические соединения, не используемые в организме в качестве источника энергии или структурных компонентов тканей. Большинство лекарств растительного происхождения, многие лекарственные вещества растительного происхождения и некоторые лекарства минерального происхождения являются для организма чужеродными, т.е.ксенобиотиками. К биогенным препаратам относятся препараты биологического происхождения, витамины, гормоны, ферменты, амины, аминокислоты и ряд других продуктов метаболизма. Получают препараты в основном из растительного и животного сырья, подчас используя биохимические методы и технологию.

В судьбе лекарственных веществ, поступивших в организм, можно выделить следующие этапы: а) всасывание, т. е. транспорт через биологические мембраны, б) перенос с кровью, в) распределение по тканям, г) связывание с белками, д) метаболизм, е) взаимодействие с рецепторами, ж) выведение из организма.

Биологические мембраны могут быть представлены несколькими слоями клеток (кожа), одним слоем клеток (кишечный эпителий), молекулярными слоями (клеточные и субклеточные мембраны). Они имеют различную проницаемость для различных лекарственных веществ.

Существует 4 механизма транспорта веществ через биологические мембраны: пиноцитоз, активный транспорт, простая диффузия, фильтрация. Пиноцитоз заключается в поглощении капель внеклеточной жидкости в виде вакуолей путем инвагинации клеточной стенки. Активный транспорт переносит соединения через мембраны против градиента концентрации с

помощью специфических носителей, локализующихся в клеточных мембранах, и требует затраты энергии. Пассивный транспорт включает фильтрацию через поры оболочек и простую диффузию через липоидную основу мембраны. Пассивный транспорт происходит в направлении градиента концентрации, не требует затраты энергии. Основным механизмом переноса через мембрану липидорастворимых лекарственных веществ является простая диффузия.

Скорость всасывания веществ зависит от особенностей их строения, физико-химических свойств, от особенностей строения биологических мембран. В пищеварительном тракте всасывание лекарств происходит, главным образом, в толстом и тонком кишечнике. Водорастворимые лекарства всасываются в кровь, затем поступают в печень, а оттуда - в общий ток кровообращения. Жирорастворимые лекарства всасываются в лимфатические сосуды, попадают в лимфатические узлы, а затем в общий лимфатический проток, а оттуда в общую систему кровообращения. При этом при всасывании лекарств могут осуществляться процессы фильтрации, диффузии и активного транспорта. Нерастворимые в воде и жирах вещества могут проникать в лимфатическую систему из кишечника путем пиноцитоза.

По мере всасывания в кровь и переноса с кровью по органам, лекарственное вещество проходит через стенку капилляров в межклеточную жидкость и через клеточные оболочки внутрь клеток. Постепенно устанавливается равновесие между концентрацией вещества в тканях и жидкостях организма.

Распределение лекарственных веществ между органами и тканями зависит главным образом от природы веществ и кровоснабжения органов.

В крови большинство лекарственных веществ вступают в обратимую связь с белками. Эти комплексы (связанная форма лекарств) не способны проникать через сосудистые и тканевые мембраны и фармакологически не активны. Активна свободная форма лекарств.

Лекарственные вещества способны накапливаться (депонироваться) в органах и тканях в различных количествах в результате растворения в жирах, связывания с белками и нуклеиновыми кислотами.

Проникая в ткани и проходя через последнюю мембрану, окружающую рецептор, лекарственное вещество взаимодействует с этим рецептором, реализуя соответствующее фармакологическое действие. Лекарство вступает с рецептором в химические реакции, что приводит к конформационным изменениям полимеров рецептора и последующему изменению проницаемости мембран, мембранного транспорта и ферментативной активности. Длительность этого воздействия зависит от того, как долго поддерживается концентрация лекарственного вещества, достаточная для насыщения значительного числа рецепторов.

Выведение лекарственного вещества осуществляется, главным образом, с мочой и желчью, кроме того лекарственные вещества могут выводиться с выдыхаемым воздухом, с секретом бронхиальных желез, с молоком, потом, слюной.

Лекарственные вещества проникают из крови в мочу преимущественно в неионизированном виде. Липидорастворимые молекулы их легче выделяются в клубочках почек. Характер и степень происхождения веществ через почечные мембраны зависят от величины рН по обеим сторонам мембран. Кислая реакция мочи способствует экскреции лекарств-оснований, т.к. их неионизированная форма легко проходит из крови в мочу через гематоренальный барьер, а их ионизация в моче затрудняет обратный переход. Эпителиальные клетки канальцев почек имеют кроме того два механизма активного транспорта лекарственных веществ, один для кислот, другой - для оснований.

Большинство лекарственных веществ претерпевают в организме различные превращения, образующиеся при этом соединения могут иметь по сравнению с первоначальными меньшую или большую фармакологическую

активность. В большинстве случаев трансформация лекарственных веществ приводит к их инактивации.

Превращение лекарственных веществ может идти как по пути разрушения молекул, так и в направлении ее усложнения. Превращение молекулы лекарственного вещества зачастую включает обе эти фазы. На первой фазе структура лекарственного вещества в результате реакций окисления, восстановления, гидролиза упрощается и появляются в ней новые функциональные группы (-COOH; -OH; NH₂; -SH и др.), на второй фазе в результате процессов конъюгации (с глюкуроной кислотой, серной, уксусной кислотами, метильными и др. алкильными группами) происходит усложнение молекулы лекарственного вещества, блокирование функциональных групп, снижение липидорастворимости, потеря фармакологической активности.

В качестве примера усиления фармакологической активности в процессе метаболизма служит превращение имипрамина в дезметилимипрамин путем деметилирования; в качестве примера изменения характера активности - превращение ипрониазида в изониазид путем дезалкилирования; в качестве примера усиления токсичности - превращение фенаcetина в парафенетидин путем деацетилирования; в качестве примера инактивации - превращение сульфаниламида в ацетилированный сульфаниламид путем ацетилирования.

Метаболизм лекарств - ксенобиотиков в основном совершается под влиянием микросомальных ферментов печени, локализованных в эндоплазматическом ретикулуле. Эти ферменты катализируют реакции окисления, восстановления, гидролиза, конъюгации.

Метаболизм ряда лекарственных веществ, в основном - биогенных, совершается при участии немикросомальных ферментов митохондрий и плазмы крови (альдегиддегидрогеназы, алкогольдегидрогеназы, аминоксидазы, эстеразы).

Наиболее распространенным путем метаболизма лекарств является их окисление.

Микросомальные ферментные системы, катализирующие окисление лекарств, получили название оксидаз со смешанными функциями или микросомальных монооксигеназ, или ферментов свободного окисления и требуют участия молекулярного кислорода. Они представляют собой полиферментный комплекс, локализованный на гладком эндоплазматическом ретикулуме и связанный с двумя внемитохондриальными цепями переноса электронов, генерирующих восстановленные формы НАДФ и НАД.

Источником НАДФ•Н₂ служит главным образом пентозофосфатный цикл, а -НАД•Н₂-гликолиз. Общим самоокисляющимся (аутооксидабельным) звеном этих полиферментных комплексов является цитохром Р-450. В состав этого комплекса входят также цитохром в₅, НАДФ•Н-цитохром-Р-450-редуктаза (ФП₁) и НАД•Н-цитохром-в₅-редуктаза (ФП₂).

Цитохром Р-450 связывает субстрат гидроксилирования, как бы подготавливая его для атаки активированным кислородом с образованием гидроксильной группы в составе молекулы. На нём происходит активация молекулярного кислорода путем переноса на него электронов.

Цитохром Р-450 представляет собой гемсодержащий белок (фосфолипид-протогемсульфид протеиновый комплекс) он локализован в глубоких слоях мембраны эндоплазматической сети и является оксидазой микросомальной монооксигеназной системы. Ему присуще многообразие изоформ. Цитохром Р-450 неспецифичен к какому-либо определенному субстрату, а специфичен к гидрофобности окисляемых веществ, т. е. имеет широкую субстратную специфичность.

НАДФ•Н-цитохром-Р-450-редуктаза (ФП₁) служит переносчиком электронов с НАДФ•Н₂ на цитохром Р-450. Это флавопротеид, содержащий ФАД и ФМН, связан с фракцией поверхностных мембранных белков эндоплазматического ретикулума. Этот фермент способен передавать

электроны не только на цитохром Р-450, но и на другие акцепторы (на цитохром v_5 , цитохром с).

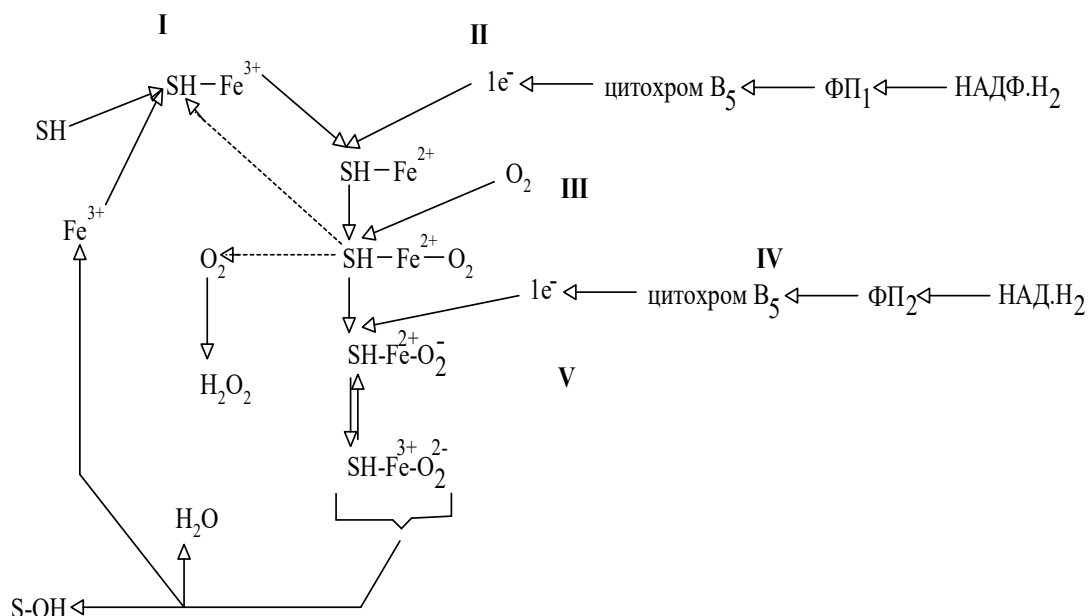
Цитохром v_5 представляет собой гемопротеид, который в отличие от цитохрома Р-450 локализован на поверхности мембран эндоплазматического ретикулума. Цитохром v_5 способен получать электроны не только от НАДФ•Н₂, но и от НАД•Н₂ с помощью НАД•Н - цитохром- v_5 -редуктазы (ФП₂). ФП₂ способен менять свою локализацию в мембране эндоплазматического ретикулума. В процессе метаболизма ксенобиотиков происходит тесное взаимодействие НАДФ•Н₂ и НАД•Н₂-зависимых путей переноса электронов, образование цитохромами Р-450 и v_5 сложных гемопротеидных комплексов.

В отличие от митохондриальной дыхательной цепи, в которой молекулярный кислород, являющийся непосредственным акцептором электронов на последнем участке цепи, идет только на образование воды, в микросомальной монооксигеназной системе наряду с образованием воды (на которое расходуется один атом кислорода), осуществляется при помощи цитохрома Р-450 непосредственное присоединение кислорода (второго атома кислорода) к ксенобиотику (окисляемому веществу) с образованием гидроксильной группы. Кроме того, в отличие от митохондриальной цепи, где высвобождающаяся энергия при переносе электронов аккумулируется в молекулах АТФ, в микросомальной цепи энергия окисления реализуется в последней, цитохром-Р-450-оксигеназной реакции или, как предполагают, энергия окисления вообще не высвобождается, а используются лишь редуцирующие эквиваленты НАДФ•Н₂ для восстановления кислорода (свободное окисление).

Гидроксилирование лекарственных веществ с участием цитохрома Р-450 можно представить в виде схемы.

ГИДРОКСИЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МИКРОСОМАЛЬНЫХ МОНООКСИГЕНАЗ ПЕЧЕНИ

(по Эстабруку, Гильденбранту и Барону)



Микросомальные ферментные системы осуществляют такие реакции окисления, как гидроксилирование алифатических соединений, гидроксилирование ароматических соединений, окислительное дезаминирование, N-дезалкилирование, S-дезалкилирование, O-дезалкилирование, сульфокисление, N-окисление. В качестве примера гидроксилирования ароматических соединений может служить превращение салициловой кислоты в гентизиновую, 2,3-диоксибензойную и 2,3,5-триоксибензойную кислоты; в качестве примера гидроксилирования алифатических соединений - превращение мепробамата в оксимепробамат и кетомепробамат; в качестве примера окислительного дезаминирования - превращение фенамина в бензилметилкетон и бензойную кислоту; в качестве примера O-дезалкилирования - превращение фенаcetина в парацетаминофенол; в качестве примера N-дезалкилирования - превращение ипрониазида в изониазид; в качестве примера сульфокисления -

превращение тиобарбитала в барбитал; в качестве N- окисления - превращения диметиланилина в N-оксиддиметиланилин.

Восстановительные микросомальные ферменты катализируют восстановление нитро- и азо - соединений в амины. По химической природе восстановительные ферменты являются флавопротеидами, у которых простетической группой являются ФАД. Предполагается, что в этой системе за счет НАДФ-Н₂ восстанавливается ФАД в ФАД-Н₂ а последний затем неферментативным путем восстанавливает чужеродные субстраты. Примером восстановительного превращения препаратов может служить восстановление пронтозила в сульфаниламид.

Микросомальные гидролитические ферменты принимают участие в реакциях гидролиза сложных эфиров и амидов. Экстеразы, катализирующие этот процесс, имеют более или менее выраженную специфичность. Примером гидролитического превращения препаратов может служить гидролиз ипрониазида в изоникотиновую кислоту и изопропилгидразин.

Лекарственные препараты, в основном это биогенные препараты, могут метаболизироваться в организме и посредством немикросомальных ферментов, с помощью ферментов межуточного обмена. Аминооксидазы катализируют превращение аминов в альдегиды. Алкогольдегидрогеназа, альдегидоксидаза, ксантинооксидаза окисляют спирты и альдегиды. Ферменты кишечной микрофлоры способны также оказать метаболизирующее воздействие на поступающие в желудочно - кишечный тракт лекарственные средства. Примером метаболизации лекарств в крови является гидролиз новокаина в парааминобензойную кислоту и диметиламиноэтанол псевдохоллинэстеразой плазмы.

Конъюгация представляет собой биосинтез, при котором лекарственные вещества и их метаболиты соединяются с эндогенными соединениями. Конъюгация идет с затратой энергии. Эндогенные соединения (реже сами метаболизируемые вещества, как это имеет место при пептидной конъюгации) активируются за счет взаимодействия с коферментами,

участвующими в межклеточном обмене и поставляющими энергию для конъюгации. В качестве эндогенных соединений выступает глюкуроновая, серная, уксусная кислота, глицин и др. В конъюгации участвуют уридинфосфатные коферменты (УДФГ, УДФГК), аденозиновые коферменты (ФАФС, S-аденозилметионин), коэнзим А, глутатион.

Конъюгация протекает на мембранах эндоплазматической сети, частично на других внутриклеточных структурах (митохондриях, лизосомах) и в цитозоле.

Конъюгация с глюкуроновой кислотой является, по-видимому, наиболее важным механизмом конъюгации у человека и включает два этапа: биосинтез коферментного комплекса глюкуроновой кислоты и перенос с этого комплекса глюкуронидной части на инактивируемое вещество. Различают О-, N-, S-глюкурониды. Глюкуронидной конъюгации подвергаются фенольные соединения, спирты, карбоновые кислоты, терпены, ароматические кислоты и др. В качестве примера глюкуронидной конъюгации может служить превращение пара-аминосалициловой кислоты в пара-аминосалициловый глюкуронид.

Сульфатная конъюгация осуществляется при участии аденозиновых коферментов в два этапа. Вначале образуется ФАФС. С помощью ФАФС затем образуются конъюгаты в виде сложных эфиров серной кислоты. Процесс протекает в основном в печени. Этой конъюгации подвергаются те же соединения, что и глюкуронидной конъюгации. Примером может служить образование эфир-сульфата пара-ацетаминофенола из пара-ацетаминофенола - продукта дезалкилирования фенаcetина.

Метилловая конъюгация осуществляется при участии аденозиновых коферментов в два этапа. Вначале образуется S-аденозилметионин. С помощью S-аденозилметионина осуществляется О-, N-, S-метилирование. Этой конъюгации подвергаются соединения, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы. В качестве примера метилловой конъюгации служит превращение метилдофа в 3-О-метил-метилдофамин.

Ацетильная конъюгация осуществляется при участии коэнзима А в два этапа. Вначале образуется ацетил-коэнзим А. С помощью ацетил-коэнзима А осуществляется ацетилирование веществ, содержащих amino-, гидрокси- и сульфгидрильные группы. Примером ацетильной конъюгации может являться превращение сульфаниламида в ацетилированный сульфаниламид.

Конъюгация с аминокислотами (пептидная конъюгация), в частности с глицином, используется при метаболизме в организме ароматических и гетероциклических карбоновых кислот. Глициновые конъюгаты обозначаются как «гиппуровые кислоты». Механизм пептидной конъюгации включает два этапа: вначале образуется коэнзим-А - производные чужеродных карбоновых кислот, а затем присоединяется аминокислота (например, глицин). Примером пептидной конъюгации может служить превращение бензойной кислоты в гиппуровую кислоту.

С глутатионом может связываться большое число различных алифатических и ароматических чужеродных соединений с образованием глутатионовых конъюгатов и меркаптуровых кислот. На первом этапе ксенобиотики или их метаболиты под влиянием глутатион-S-трансферазы связываются с глутатионом. Затем образовавшийся комплекс глутатион-субстрат под влиянием гаммаглутамилтранспептидазы теряет остаток глутаминовой кислоты. От образовавшегося комплекса под влиянием цистеинилглициндипептидазы отщепляется остаток глицина, что приводит к образованию комплекса ксенобиотика с цистеином. Этот комплекс может выводиться из организма, но чаще этот комплекс ацетируется под влиянием ацетилтрансферазы с образованием соответствующей меркаптуровой кислоты, которая выводится с желчью и мочой. Примером глутатионовой конъюгации является превращение бензола в фенилмеркаптуровую кислоту.

Лекарственные вещества обычно метаболизируются одновременно различными путями, образуя множество метаболитов. Скорость каждой из

этих реакций зависит от многих факторов. Эти факторы подразделяются на генетические, физиологические и факторы окружающей среды.

Ряд отклонений в обычных реакциях метаболизма лекарств может быть генетически обусловлен дефектами ферментов, катализирующих эти реакции. Так, снижение у ряда людей инактивации противотуберкулезного препарата изониазида путем его ацетилирования объясняют генетически обусловленным снижением активности печеночной ацетилтрансферазы.

Своеобразие фармакологических и токсических свойств лекарств объясняют гетерогенностью (разнородностью) и генетическим полиморфизмом некоторых ферментов у разных людей и животных.

К числу физиологических факторов, влияющих на метаболизм лекарств, относят вид организма, возраст, пол, беременность, состояние гормональной регуляции, наличие заболеваний, сезонные и суточные ритмы.

К числу факторов внешней среды, оказывающих влияние на метаболизм лекарств, относят стресс, ионизирующую радиацию, состав пищи и воздействие различных химических веществ (в том числе и самих лекарственных веществ). Среди химических веществ выделяют индукторы и ингибиторы микросомальных монооксигеназ. К числу индукторов относят барбитураты, спирты, инсектициды, анальгетики, транквилизаторы и др. К числу ингибиторов относят фенолы, антиоксиданты, хиноны, производные бензола и др.

Список литературы.

1. Биологическая химия: учебное пособие / Ю.К. Василенко. - М.: МЕДпресс-информ. 2011. - 417с.
2. Биохимия: учебник /под ред. Е.С Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019.- 768 с.
3. Биохимия: наглядный курс: учебное пособие/ Е.Г. Зезеров.- М.: МИА.- 2019. - 280с.
4. Биохимия (общая, медицинская и фармакологическая): Курс лекций / Е.Г. Зезеров. - М.- 2019. - 456с.
5. Биохимия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. Е.С Северина - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010.-384с. [Электронный ресурс].

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
РАЗДЕЛ I. ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ	4
РАЗДЕЛ II. ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ КЛЕТКИ. УГЛЕВОДЫ. ЛИПИДЫ. ВОДА И МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА. ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ	6
РАЗДЕЛ III. БЕЛКИ. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ.	10
РАЗДЕЛ IV. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ	24
РАЗДЕЛ V. БИОХИМИЯ ВИТАМИНОВ	30
РАЗДЕЛ VI. ФЕРМЕНТЫ	44
РАЗДЕЛ VII. ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ И ПИЩЕВАРЕНИЯ	56
РАЗДЕЛ VIII. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ	61
РАЗДЕЛ IX. ОБМЕН УГЛЕВОДОВ	70
РАЗДЕЛ X. ОБМЕН ЛИПИДОВ	77
РАЗДЕЛ XI. ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ. ПЕРЕНОС ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И БИОСИНТЕЗ БЕЛКА	85
РАЗДЕЛ XII. ИНТЕГРАЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ. ГОРМОНЫ	101
РАЗДЕЛ XIII. БИОХИМИЯ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ	117
РАЗДЕЛ XIV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	

Учебное издание

Василенко Юрий Киприанович
Доркина Елена Григорьевна
Скульте Ирина Валерьевна
Темирбулатова Анна Михайловна

Основные понятия и термины биохимии в фармации.
Учебное пособие

для самоподготовки студентов, обучающихся по специальности
33.05.01 «Фармация»

Подписано в печать « ____ » _____ 2021 г.

Формат 60×84 1/16

Бумага кн.-журнальная. Печать ротапунктная.

Усл.-печ. л. _____ Уч.-изд. л. _____

Тираж _____ экз. Заказ № _____

ПМФИ ФГБОУ ВО ВолГМУ

357532 г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.