

ФГБОУ ВО Астраханский государственный  
медицинский университет Минздрава России

Кафедра биологической химии

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО БИОХИМИИ  
ДЛЯ II КУРСА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Темы: **СТРОЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**  
**МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ**  
**БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ**  
**МЕТАБОЛИЗМ СЛОЖНЫХ БЕЛКОВ**  
**РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА**  
**РОЛЬ ПЕЧЕНИ В МЕТАБОЛИЗМЕ**

Профессор кафедры биохимии, д.м.н.  
Ю.А. Кривенцев

## Строение нуклеиновых кислот

**I. Азотистые основания** – основная составляющая нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), именно они являются хранителями наследственной информации. Существуют множество азотистых оснований, но главных всего пять. Два пуриновых: аденин (далее - А), гуанин (Г) и три пиримидиновых цитозин (Ц), тимин (Т, характерный для ДНК), и урацил (У, встречающийся только в РНК).

Чтобы легче выучить формулы азотистых оснований, надо усвоить несколько простейших правил:

- в шестиугольном цикле (и у пуринов, и у пиримидинов) всегда 2 атома N (в нижнем углу и в верхнем боковом); в пятиугольном – тоже 2 (вверху и внизу);
- в шестиугольнике всегда 3 двойных связи (включая двойные связи у кислорода); двойные связи чередуются с одинарными.

Лактим-лактазная таутомерия (схема дана в учебнике) – характерна для всех азотистых оснований, кроме аденина. Ее суть: водород от азота мигрирует к кислороду, а двойная связь от кислорода – к азоту, затем наоборот, до бесконечности.

Минорные<sup>1</sup> основания – группа из нескольких десятков азотистых оснований, не относящихся к 5 главным, встречающихся значительно реже и отличающихся наличием одной или нескольких метильных групп –  $\text{CH}_3$ . Минорные основания присутствуют только в РНК (до 15%), делая эту молекулу более устойчивой к повреждениям. Не стоит учить такую массу формул. Есть более простой способ. По учебнику запоминаете нумерацию атомов в цикле пурина (от 1 до 9) и пиримидина (от 1 до 6). Далее – совсем просто. Допустим, вас просят нарисовать минорное основание 3-метил-цитозин. Рисуете знакомый вам цитозин и, в 3-м положении, пририсовываете  $-\text{CH}_3$  (не забыв убрать один H у азота). Все!

б) Нуклеотиды – мономеры (составные единицы) ДНК и РНК. Проблема в том, что сам нуклеотид построен из трех составных частей (см. учебник): азотистого основания, пентозы (рибозы или дезоксирибозы) и фосфата. Надо научиться соединять их. Пентоза соединяется с основанием N-гликозидной связью, через кислород. Т. е., первый (по нумерации) атом C рибозы соединяется с первым азотом у пиримидинов, или с 9-м N у пуринов. Фосфат всегда присоединяется к рибозе через группу  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  (5-й атом). Причем, фосфатных остатков может быть от 1 до 3. Это отображается в

---

<sup>1</sup> Запомните это прилагательное, которое часто употребляют в медицине. «Минорный», значит – не основной, редко встречающийся (прим. автора).

названии. Нуклеотиды имеют трехбуквенные сокращенные обозначения. Пример: ГМФ – гуанозинмонофосфат: гуанин – рибоза - фосфат; ЦТФ – цитидинтрифосфат: цитозин – рибоза - три фосфата. Как вы заметили, в этом случае пурины имеют окончание «озин», пиримидины – «идин».

## ***II. Структура ДНК***

Первичная структура. Здесь опять обращаемся к схеме в учебнике. Вы видите, что азотистые основания не участвуют в образовании первичной структуры. Она формируется фосфодиэфирными связями между фосфатными остатками и пентозой. Причем, предыдущий фосфат крепится к 5-му атому пентозы, а последующий – к 3-му. Собственно, этим все сказано. Здесь главное – понять принцип соединения. Советую серьезно потренироваться дома. Таким образом, любая цепь (и ДНК, и РНК) имеет два конца: 5-конец и 3-конец.

Все знают, что в ДНК зашифрован геном. Но что это такое. Удивительно, но практически вся генетическая информация, это запись строения первичной структуры всех белков организма. И ничего более! Этот факт подтверждает то, что именно белки обеспечивают жизнь, как таковую, до последнего процесса. Достаточно, опираясь на информацию в ДНК, синтезировать первичную структуру белка, как она автоматически приобретает лишь один (самый выгодный из миллионов) вариант вторичной, третичной и четвертичной структуры (процесс самосборки структур белка называют *фолдинг*). Таким образом, первичная структура белка зашифрована в ДНК, а в первичной белковой последовательности закодированы остальные высшие структуры, обеспечивающие все функции живого.

Вторичная структура. Ее открытию предшествовало выведение правил Чаргаффа: 1) Количество пуринов равно количеству пиримидинов ( $A+G=E+C$ ); 2)  $A+C=G+T$ ; 3)  $A=T$ ,  $G=C$ .

Коэффициент специфичности:  $G+C/A+T$

У прокариот: 0,45-2,57; у эукариот: 0,54-0,94.

Вторичная структура – двойная спираль антипараллельных цепей ДНК (открытая Дж. Уотсоном и Ф. Криком в середине прошлого века), в которой две первичных последовательности бережно окутывают главную ценность – находящиеся внутри азотистые основания, соединенные в поперечные пары по принципу комплементарности: А-Т (2 водородных связи); Г-Ц (3). На один виток спирали приходится 10 пар. В данном положении носители генома (азотистые основания) полностью защищены двумя фосфопентозными шлейфами от внешнего воздействия. Поэтому повреждения (мутации) в этом состоянии невозможны (они происходят

только при раскручивании спирали ДНК в процессе репликации или транскрипции).

Третичная структура (данный вопрос в учебнике отсутствует) – компактное сворачивание спирали, образующее *нуклеосомы* – конденсация ДНК с восемью глобулами белков гистонов типа: H2a, H2b, H3, H4 (каждый – по 2), перемежающиеся *спейсерами* – свободными фрагментами ДНК, защищенными гистонем H1

### **III. РНК**

Если ДНК – хранители генетической информации, то РНК – ее реализаторы. Выделяют 3 основных типа:

м-РНК (и-РНК) - 3% от общего количества РНК в клетке. Выполняет функцию переноса генетической информации о белке от ДНК к месту его синтеза – рибосоме;

т-РНК (15%) – ее функция – не транспортная, как думают многие (аминокислота и без ее помощи дойдет до рибосомы). т-РНК – это адаптер (переходник), переводящий генетический код в код аминокислотной последовательности;

р-РНК (более 80%) – ее функция – структурная. р-РНК входит в состав рибосом (до 50% от общего веса). Вот почему этих молекул так много в клетке.

Обратите внимание, по этой теме вас ждет контрольная работа. Удивительно, но для того, чтобы справиться с ней, достаточно знать формулы всего семи несложных веществ: аденина, гуанина, цитозина, тимина, урацила, рибозы и фосфатного остатка. Чего уж проще? Но это не все. Главное – научиться связывать названные молекулы в нуклеотиды, а нуклеотиды – в первичную цепь ДНК. Все это прекрасно дано в ваших учебниках. Дерзайте!

## **Матричные биосинтезы**

### ***I. Вводные понятия***

Движение генетической информации. В это смысле выделяют три объекта: ДНК (хранитель), РНК (реализатор), белок (конечная цель).

Возможны следующие типы движения:

- *репликация* – передача информации от ДНК к ДНК;
- *транскрипция* - от ДНК к РНК;
- *трансляция* – от м-РНК к белку (синтез белка на рибосоме);
- *РНК-репликация* - от РНК к РНК (типично для РНК-вирусов);
- *обратная транскрипция* - от РНК к ДНК (характерно для ретровирусов).

Свойства генетического кода (постулаты Ф. Крика):

1) триплетность – 1 аминокислота кодируется последовательностью из трех азотистых оснований – триплетом (кодоном);

2) вырожденность – поскольку комбинаций активных триплетов – 61, а аминокислот всего 20, следовательно, каждая из аминокислот (кроме метионина и триптофана) кодируется несколькими триплетами. При этом у кодонов, определяющих одну и ту же аминокислоту, первые два основания фиксированы, а третье положение может занимать одно из четырех разных оснований.

3) специфичность – каждый кодон соответствует только одной аминокислоте;

4) универсальность – все живые организмы - эукариоты, прокариоты и вирусы - используют один и тот же код;

5) неперекрываемость и непрерывность - один и тот же нуклеотид не может входить в два рядом расположенных триплета одновременно, триплеты идут непрерывно, без разрывов;

6) линейность и однонаправленность - полагаю, не требует объяснений.

Белоксинтезирующая система – набор факторов, необходимых для синтеза белка. В него входят: рибосома; м-РНК; аминокислоты (20 видов); т-РНК (20 видов); аминоацил-т-РНК-синтетаза (20 видов); АТФ и ГТФ; факторы синтеза; ионы магния.

Стадии синтеза белка:

1) Ядерная – транскрипция (иногда и репликация);

2) Цитозольная: а) активация аминокислот; б) трансляция.

У эукариот репликация каждой ДНК идёт сразу в тысячах точек репликации одновременно. Это экономит время.

## ***II. Механизм биосинтезов***

1. Репликация – удвоение цепи ДНК, в широком смысле – удвоение генома. Происходит исключительно при делении клеток. Репликация протекает полуконсервативным путем (консервативного пути нет, он невозможен даже теоретически, это всего лишь ошибочная версия) и имеет три стадии:

а) *Инициация* (начало, см. рис. репликативной вилки в вашем учебнике) – начало процесса. Под действием *хеликазы* происходит разрыв водородных связей и частичное раскручивание рукавов двойной спирали – образование вилки. *DSS-белки* удерживают ДНК в раскрученном состоянии, *топоизомераза* предотвращает образование антивитков при дальнейшем раскручивании. *Альфа-ДНК-полимераза* образует в начале цепей *праймер* (малую последовательность РНК) – стартовую затравку для дальнейшего синтеза ДНК.

б) *Элонгация* (удлинение) – собственно удвоение ДНК. Основным ферментом этого процесса является *ДНК-полимераза*. Выделяют 5 ее типов:

- *Альфа* – синтезирует праймер;
- *Бета* – заменяет праймер на участок ДНК;
- *Гамма* – обеспечивает репарацию;
- *Дельта и эпсилон* – отвечают за репликацию. Именно эти два типа обеспечивают удвоение цепи ДНК, прикрепляясь к праймеру и подстраивая нуклеотиды напротив старой цепи по принципу комплементарности, создавая, таким образом, антикопию цепи матрицы.

Т. к. движение синтеза идёт только в одном направлении: от 5 к 3 концу, а направление цепей противоположно друг другу, следовательно, цепи в паре неравнозначны. *Лидирующая цепь* – та, где движение ДНК-полимеразы идет от конца, непрерывно; *Отстающая цепь* – та, где синтез идёт в противоположном направлении. Как только участок цепи заканчивается, ДНК-полимераза крепится к новому праймеру вновь раскрученного участка ДНК, и все начинается сначала. Таким образом, на отстающей цепи синтез идёт прерывисто, образуя *фрагменты Оказаки*.

Источником синтеза являются нуклеозидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ и ТТФ), которые являются не только строительным материалом, но и несут энергию для синтеза.

в) *терминация* (окончание, вспомните терминатора, пытавшегося окончить жизнь Сары Коннор) – когда удвоение ДНК закончено, бета-ДНК-полимераза разрушает все праймеры, достраивая эти места соответствующими участками ДНК, а ДНК-лигазы склеивают отдельные фрагменты в единую цепь ДНК.

2. Транскрипция – переписывание генетической информации с ДНК на РНК. В этом процессе образуются все три типа РНК, но в плане синтеза белка, нас интересует м-РНК. Фрагмент ДНК, подвергающийся «переписыванию», называется *транскриптом* (оперон), он построен из последовательно расположенных участков: промотор (место, куда крепится РНК-полимераза), оператор (о нем будет сказано позднее), ген (главный фрагмент, несущий информацию о конкретном белке), терминатор (участок, заканчивающий транскрипцию). Существует 3 типа РНК-полимераз:

- РНК-полимераза I - синтез р-РНК;
- РНК-полимераза II - синтез м-РНК;
- РНК-полимераза III - синтез т-РНК и 1-го вида р-РНК

Стадии репликации:

а) *Инициация* – идентична таковой в репликации. Разница лишь в том, что раскручивается лишь небольшой участок ДНК.

б) *Элонгация* – протекает по тем же принципам, что и элонгация репликации. Разница лишь в ферментах (РНК-полимераза вместо ДНК-полимераз).

в) *Терминация* – транскрипция заканчивается, когда полимераза достигает терминатора и соскакивает с него.

г) *Посттранскрипционный процессинг* – «дозревание» синтезированной м-РНК. Первичная м-РНК имеет в своем составе как нужные участки – *экзоны* (несущие информацию о белке), так и бесполезные – *интроны*, копию промотора, оператора... Все ненужные части проходят *рестрикцию* – вырезание с помощью рестриктаз и разрушение эндонуклеазами. Оставшиеся экзоны претерпевают *сплайсинг* – склеивание ДНК-лигазами в единую цепь. Образовавшаяся вторичная м-РНК нуждается в защите от агрессивной среды цитоплазмы. Это обеспечивается присоединением к ее 5-концу «кэп<sup>2</sup>», а к 3-концу – *поли-А* – последовательности из 100-200 нуклеотидов А. После этого м-РНК готова двигаться к рибосоме.

3. Репарация – процесс исправления повреждений в ДНК. Она основана на том, что ДНК – двухцепочечная молекула, если одна последовательность повреждается, информацию можно восстановить по второй, комплементарной цепи. Как сказано выше, этот процесс осуществляет гамма-ДНК-полимераза. Репарация имеет следующие этапы:

- а) выявление нарушений ДНК;
- б) устранение «неправильных» нуклеотидов;
- в) восстановление целостности цепи по принципу комплементарности.

---

<sup>2</sup> Кэп – по-английски – кепка, его функцию выполняет 7-метилгуанозин (прим. автора).

Благодаря репарации процент реализованных мутаций так мал.

Обратите внимание: если повреждаются обе цепи ДНК – репарация невозможна.

4. Синтез белка на рибосоме - этот процесс имеет две стадии: активация аминокислот (которой касаться не будем, она прекрасно описана в ваших учебниках, не забудьте выучить обе реакции этого процесса) и собственно синтез белка – *трансляция*. Ниже приведении ее фазы:

а) *Инициация*. м-РНК, кодирующая нужный белок, крепится своим стартовым кодоном АУГ (этот триплет, кодирующий метионин, является начальным практически для всех белков) к малой субчастице рибосомы. К ней же крепятся т-РНК с метионином (начальная аминокислота), ГТФ и факторы инициации<sup>3</sup>. Затем, за счет энергии ГТФ, присоединяется большая субчастица рибосомы. Образование инициаторного комплекса закончено.

б) *Элонгация* – рост цепи белка. Если в инициации основную роль играла малая субчастица рибосомы, то в элонгации – большая. В ней имеются два активных центра: аминокатильный (далее – А-центр) и пептидилный (П-центр). Элонгация начинается с присоединения т-РНК-метионин к стартовому кодону м-РНК в П-центре. В А-центр проникает следующая т-РНК (в соответствии со следующим кодовым триплетом м-РНК), несущая очередную аминокислоту. Фермент *пептидилтрансфераза* соединяет метионин с аминокислотой №2, образуя первую пептидную связь зарождающегося белка. Далее, *пептидилтранслоказа* (использующая энергию ГТФ и факторы элонгации) переносит образовавшийся комплекс в П-центр. В освободившийся А-центр входит т-РНК, несущая очередную аминокислоту (кодируемую триплетом №3 м-РНК) и цикл повторяется.

в) *Терминация* – завершение синтеза белка. происходит, когда в А-центре оказывается один из терминирующих триплетов м-РНК: УГА, УАА, УАГ. В этом случае, напротив этого кодона становится не т-РНК, а один из факторов терминации, что приводит к обрыву синтеза. Новая молекула белка отделяется от рибосомы.

г) *Посттрансляционный процессинг*. Новорожденная белковая молекула еще не готова к работе. Она должна пройти своеобразное дозревание. которое можно разбить на две составляющие:

- *химическая модификация* – сразу после синтеза многие протеины претерпевают изменения. С одной стороны, это присоединение активных групп (коферментов, остатков фосфата, метила, ацетила, некоторых металлов

---

<sup>3</sup> Не стоит корпеть над заучиванием многочисленных факторов инициации, элонгации и терминации. Ни один адекватный преподаватель биохимии не требует этих знаний (пим. автора).

(пример: гемоглобин превращается в таковой только после присоединения  $\text{Fe}^{2+}$ ). С другой стороны – удаление ненужных участков (стартовой аминокислоты – метионина, отщепление белковых фрагментов (именно так пепсиноген превращается в пепсин)). Все эти превращения направлены на одно – перевести белок в активное, рабочее состояние;

- *фолдинг* – самосборка белка, т. е. приобретение им вторичной и др. высших структур. Как правило, этот процесс протекает самостоятельно, но фолдинг некоторых протеинов требует присутствия особых белков – *шаперонов*, которые помогают новой молекуле приобрести правильную форму.

### ***III. Регуляция синтеза белка***

1. Регуляция синтеза белка у прокариот (теория Ф. Жакоба и Ж. Моно, 1961 г.). Согласно этой теории, управление ведется через транскриптон (см. выше). Предположим, мы наблюдаем синтез фермента А. Ключевым является ген-регулятор (порой расположенный довольно далеко от транскриптона), который кодирует образование белка *репрессора*. Этот протеин способен специфически объединяться с оператором транскриптона, блокируя транскрипцию и синтез белка А в целом. В этом случае концентрация белка А в клетке снижается. Но, поскольку этот белок является ферментом, в клетке накапливаются исходные вещества катализируемой реакции. Эволюционно сложилось, что именно они (исходные вещества), как правило, аллостерически ингибируют репрессор, он сходит с оператора ДНК и транскрипция запускается (такой механизм регуляции называется *индукцией*).

Некоторые репрессоры в норме неактивны и транскрипция идет постоянно. Но если синтезируемый фермент (белок Б) образуется в избытке, то накапливаются продукты его реакции, которые активируют репрессор, заставляя его блокировать синтез белка Б (механизм называется *репрессией*).

2. Регуляция синтеза белка у эукариот – протекает по тем же принципам, что и у прокариот, но имеет ряд отличительных особенностей:

- наличие «лишних» участков ДНК, функция которых еще не определена;
- репликация идет сразу в тысячах точек;
- гены моноцистронны, т. е., за 1 раз транскрибируется информация об одном гене;
- рибосомы эукариот в 2 раза крупнее;
- роль репрессоров выполняют гистоны;
- присутствует также регуляция на уровне рибосом.

#### ***IV. Мутации, наследственные болезни***

*Мутации* – спонтанные изменения генетической информации. Существует ряд классификаций этого явления:

##### **I. Классификация мутаций по локализации:**

1. *Соматические* – мутации клеток тела (не половых), не передаются по наследству;

2. *Половые* – мутации половых клеток, при определенных условиях передаются по наследству; их делят на:

а) негативные – главная причина наследственных заболеваний;

б) молчащие – если повреждения незначительны, они, как правило, остаются незамеченными;

в) позитивные – крайне редко, возникшая мутация настолько кардинально меняет признак в лучшую сторону, что это влечет к резкому повышению приспособленности популяции к внешним условиям и, как правило – возникновению нового вида. Позитивные мутации – главный движущий фактор эволюции.

II. Классификация по масштабу (обычно ее применяют только к негативным мутациям – причине наследственных болезней):

1. *Геномные* – мутации в масштабе всего генома, характеризуются изменением числа хромосом (трисомии<sup>4</sup>, моносомии<sup>5</sup> и др.). Являются причиной таких заболеваний, как: болезнь Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), синдром Клайнфельтера (полисомия по половым хромосомам: ХХУ, ХУУ, ХУУУ и др.), синдром Шершевского-Тернера (моносомия по женской половой хромосоме: ХО).

2. *Хромосомные* – мутации в масштабе одной хромосомы, чаще – поражение одного гена. Их подразделяют на:

а) делеция – утрата фрагмента хромосомы;

б) вставка;

в) дупликация – удвоение участка;

г) инверсия – поворот фрагмента на 180°;

д) транслокация – перенос участка на другую хромосому.

Примеры хромосомных заболеваний: синдром «кошачьего крика» (делеция короткого плеча 5-й хромосомы), синдром Вмьфа-Хирш-хорна (делеция короткого плеча 9 хромосомы) и др.

---

<sup>4</sup> **Трисомия** – появление третьей хромосомы в классической паре хромосом (прим. автора).

<sup>5</sup> **Моносомия** – исчезновение одной из двух хромосом в классической паре (прим. автора).

3. *Генные* (точечные, миссенс-мутации) – самые распространенные мутации, совершаются в масштабах одного гена, чаще, это изменение в пределах одного триплета (и меньше). Примеры болезней, вызванных точечными мутациями: серповидно-клеточная анемия, фенилкетонурия, алкаптонурия, болезнь Хартнупа, альбинизм и др. (см. гл. «Ферменты» - тема № 3 – «Энзимопатология»).

## Белки плазмы крови

### 1. Общие понятия

Система крови является одной из трех систем (наряду с нервной и гуморальной), объединяющих сотни миллиардов клеток в единый организм.

#### Функции крови:

1. *Транспортная*: а) регуляторная (транспорт гормонов); б) дыхательная (транспорт  $O_2$  гемоглобином); в) питательная; г) выделительная;
2. *Защитная*: а) иммунная; б) свертывающая (защита от потери крови);
3. *Гомеостатическая* (постоянство внутренних сред): а) буферная; б) температурная; в) электролитная; г) онкотическая.

#### Состав крови:

1. *Форменные элементы* (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) – 45% от общего объема;
2. *Плазма*<sup>6</sup> – 55%. Из них: 90-91% - вода; 6,5-8,5% - белки; остальное – соли.

### 2. Белки плазмы

Норма общего белка плазмы – 65-85 г/л.

На основе электрофоретического разделения, белки плазмы делят на:

1. *Альбумины*  $\approx 60\%$  от массы общего белка. Подразделяют на А-альбумин и В-альбумин;
2. *Глобулины* – примерно 45%. Делят на:
  - $\alpha_1$ -глобулины  $\approx 4\%$  (нормы запоминаем методом четверок, прибавляя к каждой последующей фракции по 4%);
  - $\alpha_2$ -глобулины  $\approx 8\%$ ;
  - $\beta$ -глобулины  $\approx 12\%$ ;
  - $\gamma$ -глобулины  $\approx 16\%$ ;
3. *Фибриноген*  $\approx 0,3\%$ .

**3. Иммуноглобулины (Ig) или антитела** – основной фактор гуморальной защиты от внешней антигенной агрессии.

Молекула иммуноглобулина (на примере IgG) – сложный белок, построенный из 2-х тяжелых: Н- и двух легких: L-цепей, соединенных воедино дисульфидными связями. Каждое антитело имеет *рецепторную часть*, с помощью которой оно соединяется с чужеродным белком. Это

---

<sup>6</sup> Плазма крови имеет принципиальное отличие от сыворотки: плазма – в организме; сыворотка – в пробирке. В сыворотке, в отличие от плазмы, отсутствует фибриноген (прим. автора).

взаимодействие сугубо специфично: каждый антиген обезвреживается только соответствующей генерацией Ig.

#### Типы иммуноглобулинов:

1. *IgG* – типичные антитела, доминантный тип, на его долю приходится 75-80% Ig;

2. *IgA*. Имеет два подтипа: секреторный (накапливается в слизистых, составляя первый эшелон защиты) и сывороточный;

3. *IgM*. Самый тяжелый (пентамер) и древний. Этот тип не имеет специфичности, его молекулы готовы к нейтрализации любого антигена.

4. *IgE*. Определение этого типа чрезвычайно важно в медицине, т. к. повышение концентрации IgE в плазме характерно для аллергических процессов.

5. *IgD* – рецепторная функция.

#### **4. Протеинопатология**

1. Гиперпротеинемия – повышение уровня общего белка плазмы:

а) *Абсолютная гиперпротеинемия* – действительное повышение уровня белка в плазме (примеры: см. парапротеинемия);

б) *Относительная* – повышение концентрации белка за счет потерь воды, обезвоживания (кишечные инфекции, лихорадка у детей, кишечная непроходимость, обширные ожоги и др.).

2. Гипопротеинемия - снижение уровня общего белка плазмы. Характерна для нефротического синдрома (заболевания почек), тяжелых поражений печени, длительной жажды и др.

3. Диспротеинемия – изменение концентрации отдельных фракций при норме общего белка. Например, альбумины чаще снижаются (см. гипопротеинемия); повышение  $\alpha_2$ -глобулинов характерно для острых воспалительных процессов, а  $\gamma$ -глобулинов – для хронических;

4. Парапротеинемия – появление в плазме аномальных белков, которые отсутствуют в норме. Примеры: а) миеломная болезнь – злокачественная патология, при которой плазма наводняется легкими цепями антител; б) болезнь Вальденстрема – появление в крови тяжелых макроглобулинов.

## **Метаболизм нуклеопротеидов**

Письменные вопросы темы, которые необходимо запомнить по вашему учебнику: формула по источникам пуринового ядра, синтез пиримидинов, распад пуринов (до мочевой кислоты), распад пиримидинов (достаточно одного из двух вертикальных столбцов).

### **1. Подагра**

В крови здорового человека содержится 137-452 мкмоль/л мочевой кислоты. Постоянное повышение ее уровня (гиперурикемия) часто приводит к развитию подагры. Это распространенное заболевание. Мужчины болеют в 20 раз чаще.

При подагре происходит образование кристаллов мочевой кислоты или ее солей (уратов), которые формируют подагрические узлы (тофусы). В основном поражаются мелкие суставы и околосуставные ткани стоп, реже - кистей рук. Тофусы механически раздражают ткани, повреждаются лизосомы и освободившиеся лизосомные ферменты в свою очередь разрушают клетки, что вызывает острое воспаление.

Главный симптом подагры - повторяющиеся приступы острой боли в суставах. Чаще болезнь начинается с воспаления первого плюснефалангового сустава большого пальца ноги. При кризе боль настолько сильна, что больной не в состоянии выносить даже прикосновения простыни. Приступ длится часами и повторяется с перерывами в несколько месяцев.

Лечат подагру противовоспалительными и обезболивающими препаратами. Профилактика: специальная диета, ограничивающая продукты с высоким содержанием пуринов.

### **2. Врожденная оротацидурия**

Причина этой патологии: снижение активности ферментов, отвечающих за распад оротовой кислоты. Избыток оротовой кислоты выводится с мочой - до 1,5 г в сутки (в 1000 раз больше, чем в норме). Оротовая кислота плохо растворима, поэтому она оседает из мочи в виде мелких белых кристалликов (белое помутнение мочи).

При отсутствии лечения наследственная оротацидурия приводит к развитию необратимого резкого отставания умственного и физического развития; обычно больные погибают в первые годы жизни. Оротовая кислота не токсична, нарушения развития являются следствием недостаточности пиримидинов, производных уридина. Поэтому для лечения этой болезни применяют уридин в дозах 0,5-1 г в сутки. Лечение должно продолжаться на протяжении всей жизни.

## **Метаболизм хромопротеидов**

Письменные вопросы темы, которые необходимо запомнить по вашему учебнику: синтез гема (первые две реакции).

Вы наверное заметили, что, чем больше устных вопросов в теме, тем она важнее. Так и есть. Данная тема чрезвычайно значима (всего 1 письменный вопрос).

### ***I. Обмен железа***

Самым часто встречающимся металлом в составе хромопротеидов является железо. Железо является единственным металлом, одинаково легко отдающим и принимающим электроны. Это свойство обеспечивает очень «мягкий» и обратимый переход из  $\text{Fe}^{3+}$  в  $\text{Fe}^{2+}$ .

В организме человека содержится примерно 3-4 г Fe (вес небольшого гвоздя). Все это железо представлено в виде органических соединений и находится в комплексе с различными белками. Большая часть Fe (65-70%) гемоглобина, 25% железа связано с ферритином, 5% - с миоглобином, 0,18% связано с трансферрином. Остальное железо входит в состав цитохромов и других белков.

Обновление железа в организме имеет два источника: *эндогенный* – основной источник, дающий 25 мг Fe в сутки за счет распада собственных железосодержащих белков; *экзогенный* – поступление железа с пищей. Этот путь в 14 раз менее масштабен – всего 1,5-2 мг Fe в сутки.

Важнейшие продукты, содержащие железо – печень и красное мясо (растительное Fe усваивается хуже). Всасывание железа происходит в тонком кишечнике. Причем всасывается только необходимое его количество, остальное выводится наружу с калом.

В пище находится трехвалентное железо ( $\text{Fe}^{3+}$ ), которое входит в состав пищевых белков. Важнейшее значение при усвоении железа имеет аскорбиновая кислота, которая восстанавливает его до  $\text{Fe}^{2+}$ . В таком виде оно попадает в клетки тонкого кишечника и там вновь окисляется до  $\text{Fe}^{3+}$ , а затем соединяется с внутриклеточным ферритином (содержание железа в нем достигает 20%). Ферритин является главным тканевым депо железа в организме, поэтому содержание этого белка наиболее высоко в тех органах, которые заинтересованы в метаболизме железа, т. е. в красном костном мозге, печени и селезенке.

Далее, в клетках кишечника,  $\text{Fe}^{3+}$  покидает ферритин и, попадая в кровь, связывается там с трансферрином, который транспортирует его к другим органам и тканям (в основном – в красный костный мозг), где железо вновь депонируется ферритином.

## **II. Распад гемоглобина**

Эритроциты живут 90-120 дней, после чего разрушаются. Вместе с ними, в селезенке, красном костном мозге и печени, распадается гемоглобин.

Вначале разрывается метеновый мостик между пиррольными кольцами и образуется *вердоглобин*; он все еще содержит железо и глобин.

В дальнейшем вердоглобин избавляется от глобина и железа, превращаясь в *биливердин* (оба пигмента имеют зеленоватую окраску).

Восстановление биливердина приводит к образованию свободного (непрямого) билирубина – одного из ключевых пигментов человеческого метаболизма. Он токсичен и нерастворим в воде и поэтому транспортируется кровью в комплексе с альбумином. Важно: будучи нерастворимым в воде, свободный билирубин не может попадать в мочу.

Этот пигмент инактивируется в печени, превращаясь в связанный (прямой) билирубин. Он нетоксичен и прекрасно растворим в воде, и поэтому может попадать в мочу. Большая часть связанного билирубина выделяется печенью с желчью в просвет кишечника.

В тонком кишечнике происходит его превращение в *мезобилиноген*. Примерно 5% которого всасывается в кровь и по системе воротной вены, попадает в печень, где разрушается.

Основная часть мезобилиногена, под действием микрофлоры толстого кишечника превращается в *стеркобилин*. Именно этот пигмент придает характерный цвет каловым массам.

**III. Желтухи** – синдром, характерными признаками которого являются: а) значительное повышение уровня общего билирубина в крови б) пожелтение верхнего неба, затем – склер, затем - кожных покровов.

В норме уровень билирубина крови не должен превышать 20,5 мкмоль/л. Отношение свободного билирубина к связанному - 3:1 соответственно. Признаки желтухи становятся видимыми на глаз, если уровень билирубина превышает 35 мкмоль/л.

Желтухи делятся на:

1. *Гемолитическая* – возникает при массивном гемолизе. Причины: ошибки при переливании несовместимой группы крови, гемолитическая болезнь новорожденных (резус-конфликт), отравление гемолитическими ядами и др. При этом высвобождается значительное количество гемоглобина, который в процессе распада дает много свободного билирубина. Резкое повышение уровня свободного билирубина в крови является, пожалуй,

единственным ярким лабораторным признаком желтухи данного типа. Т. к. клетки печени работают нормально, образование и желчная секреция связанного билирубина идет нормально и уровень этого пигмента в крови остается в пределах нормы. Поскольку свободный билирубин нерастворим в воде, он не проникает через почечный барьер, следовательно, в моче особых изменений не отмечается. В кале возможно незначительное повышение уровня стеркобилина, связанное с усиленным выведением продуктов билирубинового обмена с желчью.

2. *Паренхиматозная* – возникает при гепатитах разной природы (инфекционный, токсический, алкогольный, аутоиммунный и др.). Ослабленные гепатоциты не успевают с должной скоростью превращать свободный билирубин в связанный, что приводит к повышению уровня свободного билирубина. Образующийся связанный билирубин печень также не в состоянии выделять с желчью и значительная его часть всасывается в кровь. Этот тип желтухи является единственным, при котором в крови отмечается пропорциональное увеличение обоих типов билирубина. Т. к. свободный билирубин растворим в воде, его избыток выводится почками с мочой, что приводит к появлению билирубина в моче. В моче также регистрируется уробилиноген (мезобилиноген), так как, всосавшись в систему воротной вены, он уже не разрушается больными гепатоцитами. В кале значительных изменений не отмечается.

3. *Обтурационная* – возникает при нарушении оттока желчи из печени. Причины: закупорка желчевыводящего протока желчным камнем, внешнее сдавление опухолью, воспаления и спазмы желчных путей.

При этом свободный билирубин легко переводится печенью в связанный, но он не способен эвакуироваться в просвет кишечника и вынужден в огромных количествах всасываться в кровь. При этом типе желтухи в крови отмечается резкое повышение связанного билирубина. Связанный билирубин попадает в мочу и регистрируется там. Поскольку в этом случае продукты распада билирубина не попадают в кишечник, уровень стеркобилина там резко снижен, что визуально проявляется в виде обесцвеченного кала.

## **Регуляция метаболизма**

### ***I. Общие положения***

Все процессы регуляции организма направлены на поддержание постоянства внутренних параметров (*гомеостаз*).

Уровни регуляции соподчинены друг другу. Причем все уровни теснейшим образом взаимосвязаны как единая система; между ними существует двухсторонняя связь: высшие уровни регуляции отдают приказы низшим, те их выполняют и посылают обратные сигналы о состоянии организма.

Уровни регуляции:

1. Нервная регуляция – является, верховным уровнем управления внутренними процессами.

2. Гуморальная регуляция - система регуляции посредством биологически активных факторов жидких сред организма. Гуморальная регуляция теснейшим образом связана с нервной, что особо ярко проявляется на примере гипоталамо-гипофизарной системы.

3. Клеточная регуляция. Гормоны не могут воздействовать непосредственно на биохимические процессы, их действие осуществляется на уровне клетки. Мишенью действия гормона является соответствующий специфический клеточный рецептор.

4. Молекулярная регуляция. В ходе эволюции сформировалось множество метаболических процессов автономного типа, способных к самоконтролю уже на молекулярном уровне путем воздействия метаболитов процесса на активность ключевого аллостерического фермента.

Процессы регуляции любой функции сводятся, в конце концов, к управлению биохимическими процессами, лежащими в ее основе. Если вспомнить, что практически все химические реакции организма катализируются соответствующими ферментами, то станет понятно, что управлять метаболическими превращениями легче, воздействуя на соответствующие ферментативные системы данных реакций. Мы видим, что *конечным пунктом воздействия любой системы регуляции является фермент.*

### ***II. Саморегуляция биохимических процессов***

Начнем снизу, с молекулярного типа регуляции, который является самым распространенным в живом мире.

Практически все ферментативные процессы многостадийны, т. е. включают в себя не одну, а несколько химических реакций, каждая из

которых катализируется соответствующим ферментом. Причем скорость протекания всего процесса зависит от скорости самой медленной реакции процесса - *лимитирующей*. Вспомним известную фразу: «скорость движения эскадры равна скорости движения самого медленного корабля»; разумеется, увеличив или уменьшив скорость движения этого судна, мы изменим скорость всей эскадры. Примерно так же осуществляется регуляция метаболических процессов: *контроль скорости всего процесса реализуется путем изменения скорости фермента (аллостерического), катализирующего лимитирующую реакцию*.

На аллостерический центр такого фермента воздействуют *эффекторы* (активаторы и ингибиторы), изменяющие его активность и, следовательно, скорость всего процесса. Ингибитором аллостерического фермента является, как правило, конечный продукт лимитирующей реакции или всего процесса. В качестве активаторов чаще выступают исходные субстраты.

**III. Клеточная регуляция** – процесс передачи сигнала от гормона внутрь клетки. Клеточная регуляция имеет два механизма действия:

1. *Мембранная регуляция*. Большинство гормонов действуют на рецепторы клеточных мембран и посредством каскадных мембранных механизмов (аденилатциклазная система и др.) изменяют активность тех или иных ферментативных систем, изменяя тем самым скорость метаболических процессов. Это система быстрого действия - действие осуществляется очень быстро, но в течение короткого промежутка времени.

2. *Ядерная регуляция*. Стероидные и тиреоидные гормоны, будучи гидрофобными по структуре, легко проникают сквозь билипидный слой клеточных мембран, и уже в цитозоле взаимодействуют со специфическими рецепторными белками, после чего проникают в ядро и воздействуют на ген фермента, ускоряя или замедляя его синтез на рибосоме. Это система дальнего действия - регуляция осуществляется медленно, но надолго.

#### **IV. Гуморальная регуляция**

К гуморальным регуляторам можно отнести *гормоноподобные вещества (гормоноиды), релизинг факторы, медиаторы, коферменты, метаболиты*, но важнейшими гуморальными регуляторами являются гормоны - химические агенты, выделяемые эндокринными железами в кровь и действующие в масштабе всего организма (в отличие от гормоноидов, которые синтезируются в тканях и секретируются не в общий кровоток, а по месту синтеза, следовательно, обладают не общим, а местным действием).

Классификация гормонов:

1. *Сложные белки* (ФСГ, ЛГ, ТТГ);
2. *Простые белки* (пролактин, СТГ, инсулин и др.);
3. *Пептиды* (АКТГ, глюкагон, вазопрессин, окситоцин, глюкагон и др.)
4. *Производные аминокислот* (катехоламины, тироксин и др.);
5. *Стероиды* (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестины).

Важно: по гормонам вас ждет контрольная работа, поэтому формулы гормонов 3-й, 4-й и 5-й групп придется выучить (самое трудное – формулы стероидных гормонов).

### Иерархия гуморальной системы

Координатором гуморальной системы является *гипоталамус*, который получает и объединяет сигналы, идущие из центральной нервной системы. В ответ на возбуждение определенных центров мозга гипоталамус выделяет либерины и статины, которые поступают в переднюю долю гипофиза, стимулируют (либерины) или подавляют (статины) секрецию соответствующих тропных гормонов клетками гипофиза.

(К слову: вазопрессин и окситоцин к гормонам задней доли гипофиза относят условно, поскольку синтезируются они тоже в нейронах гипоталамуса, после чего спускаются по аксонам до задней доли гипофиза, откуда выделяются в кровь).

Действие гормонов специфично, т. е. направлено только на определенные клетки, которые называют *клетками-мишенями* соответствующего гормона (обладающими рецепторами к нему). Клетки-мишени подразделяют по уровням иерархии гуморального воздействия на:

а) *Первичные мишени* – клетки аденогипофиза, принимающие сигнал от гипоталамуса. Первичные мишени выделяют вторичные регуляторы - тропные гормоны;

б) *Вторичные мишени* – клетки некоторых эндокринных желез (надпочечники, щитовидная, половые железы и др.), принимающие сигналы от первичных мишеней (гипофиза). Тропные гормоны регулируют продукцию соответствующих гормонов вторичных эндокринных желез;

в) *Конечные мишени* – соматические клетки периферических тканей, способные воспринимать гуморальные сигналы от вторичных мишеней.

Функциональная активность гуморальной системы не является однонаправленно-нисходящей. Исполнение регуляторных приказов сверху контролируется также с помощью механизмов, работающих по принципу обратной связи. Пример: тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует выделение щитовидной железой тироксина и трийодтиронина, которые

попадают далее в ткани. Однако, будучи в крови в избытке, эти гормоны тормозят выделение ТТГ гипофизом.

### Векторы регуляции метаболизма

Гуморальная и нервная регуляции способны действовать на обменные процессы только в двух направлениях:

1. *Депонирование* – процессы, направленные на запасание метаболита в клетках и снижение его уровня в крови. Для углеводного обмена, например, это усиление синтеза гликогена и, следовательно, снижение уровня глюкозы крови; для фосфорно-кальциевого обмена – усиление поступления кальция и фосфатов в организм и их депонирование в костях;

2. *Мобилизация* - здесь обратная тенденция: распад депо до метаболита, который попадает в кровь, повышая там свою концентрацию. Для липидного обмена, например - внутриклеточное расщепление нейтрального жира до ВЖК и глицерина, которые идут в кровь (их уровень в крови повышается). Для белкового обмена: гидролиз белка до аминокислот, которые, опять же, идут в кровь.

Ниже приводится сводная информация по гуморальной регуляции всех обменов:

#### Углеводный обмен:

*депонирует:* инсулин;

*мобилизуют:* адреналин, глюкагон, СТГ, тироксин, глюкокортикоиды;

#### Липидный обмен:

*депонирует:* глюкокортикоиды, инсулин;

*мобилизуют:* адреналин, глюкагон, СТГ, тироксин, андрогены;

#### Белковый обмен:

*депонируют:* СТГ, инсулин, андрогены;

*мобилизуют:* глюкокортикоиды, адреналин, глюкагон, тироксин;

#### Водно-солевой обмен:

*депонируют:* вазопрессин, альдостерон, ренин;

#### Фосфорно-кальциевый обмен:

*депонируют:* кальцитонин, кальцитриол (производное вит. D);

*мобилизует:* паратгормон.

## **Роль печени в метаболизме**

Печень можно назвать главным биохимическим органом. Именно печень является стержнем всего метаболизма в целом; котлом, где варятся все биохимические процессы, звеном, объединяющим и регулирующим их.

### ***I. Функции печени***

1. Экспортная. Печень можно смело назвать главным синтезирующим органом. Причем большую часть субстратов печень синтезирует не для себя, а для нужд других органов и тканей. Если говорить о веществах, образуемых клетками печени на экспорт, то особо следует назвать следующие группы метаболически важных веществ: белки, глюкоза, липиды, кетоновые тела.

2. Пищеварительная. Печень является самой крупной железой организма. Ее секрет – желчь, участвует в утилизации жиров пищи.

3. Выделительная. Печень – орган выделения, удаляющий с желчью излишки холестерина, билирубин и некоторые другие метаболиты.

4. Дезинтоксикационная (в т. ч. и синтез мочевины). Печень является основным органом, обеспечивающим обезвреживание токсинов (см. ниже).

5. Гомеостатическая. Печень депонируя продукты, всосавшиеся в ходе пищеварения, поддерживает уровень глюкозы, аминокислот и др. в крови на постоянном уровне.

### ***II. Роль печени в метаболизме***

#### **1. Углеводный обмен:**

*а) утилизация глюкозы*

*б) продукция глюкозы*

- распад гликогена
- глюконеогенез

*в) пентозный путь*

#### **2. Белковый обмен:**

*а) синтез белков*

*б) синтез аминокислот*

*в) распад аминокислот*

*г) обезвреживание аммиака*

#### **3. Липидный обмен:**

*а) окисление ВЖК*

*б) утилизация хиломикронов*

*в) синтез холестерина, кетоновых тел, ВЖК, нейтрального жира, фосфолипидов и холина*

*г) образование ЛПОНП, ЛПВП.*

### ***III. Обезвреживающая функция печени***

Печень – главный орган дезинтоксикации, обезвреживающий как внешние токсины (ксенобиотики), попадающие в организм, так и токсичные продукты жизнедеятельности (шлаки).

Несмотря на огромное число существующих ядов, все они обезвреживаются в печени практически одинаково, минуя две стадии дезинтоксикации:

1. *Микросомальное окисление* – первичная обработка, в процессе которой к молекуле токсина крепится функциональная группа (чаще - OH). Ключевую роль в этом процессе играет цитохром Р-450. Чем выше его концентрация в клетках печени, тем эффективнее идет обезвреживание. Замечено, что при длительном контакте с ксенобиотиками (хронические отравления, алкоголизм и др.) уровень цитохрома Р-450 значительно повышен.

2. *Конъюгация* – через функциональную группу, образовавшуюся на первой стадии, к молекуле яда присоединяется хорошо растворимое вещество, после чего комплекс: токсин-конъюгатор теряет токсические свойства и в растворимой форме выводится почками с мочой. Наиболее активными конъюгаторами являются: глюкуроновая кислота и сульфатный остаток.