

Раздел I. Введение. Строение и функции белков

Лекция 1-3.

История развития, предмет и задачи биологической химии. Биохимия как молекулярный уровень изучения явлений жизни. Мотивация изучения биохимии в медицинском ВУЗе. Медицинская биохимия, её задачи.

Уровни структурной организации белковой молекулы. Первичная структура белков. Зависимость биологических свойств от характера аминокислотной последовательности в полипептидной цепи (HbA и HbS). Видовая специфичность первичной структуры и антигенные свойства белков. Конформация пептидных цепей в белках: вторичная и третичная структуры, связи, определяющие эти структуры. Зависимость функциональных свойств белков от их конформации.

Высшая форма организации белковой молекулы - четвертичная структура. Кооперативные изменения конформации протомеров. Биологические функции белков. Способность к специфическим взаимодействиям («узнавание») как основа функционирования всех белков. Структурные белки. Самосборка многомолекулярных белковых структур на примере коллагеновых волокон. Различия белкового состава органов. Изменения белкового состава при онтогенезе и болезнях.

Краткая история и презентация кафедры

С момента образования Астраханского медицинского института в 1918 году основы биохимии преподавались параллельно с физиологией и фармакологией на кафедре, возглавляемой профессором Коганом Е.Н.

Самостоятельная кафедра биологической химии в АГМИ основана в 1930 году

- Кроме биологической химии на кафедре преподавались другие химические дисциплины:
- с 1946 органическая (до 1988 года) и физколлоидная (до 1950 года) химия.
- В 1993 году начата работа по постдипломной подготовке врачей на тематических курсах усовершенствования. В 1996 году введены занятия по клинической биохимии на 6 курсе.
- В 1997 была сформирована клиничко-диагностическая лаборатория.
- В 1998 году кафедра была переименована (- с курсом КЛД) и в том же году были введены интернатура и специализация по клинической лабораторной диагностике.
- В настоящее время на кафедре есть все виды последипломной подготовки специалистов, включая ординатуру и аспирантуру.

Основные вопросы:

Мотивация изучения биохимии в медицинском вузе

Медицинская биохимия, ее задачи

Белки – основа жизненных процессов

Функции белков

Структура белков

Взаимосвязь структуры и функции

Новые термины

ПРОТЕОМ- весь набор белков, присутствующих в определенной клетке, при определенных условиях и в определенный момент

ФОЛДИНГ – процесс сворачивания белков

ШАПЕРОНЫ -

АНТИГЕННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ -

ЛИГАНД -

Биологическая химия, как следует из самого названия (bios – жизнь), является химией жизни или химией живой материи

История биохимии как науки началась, по существу, только в конце XVIII века параллельно с бурным развитием химии и на ее открытиях.

1770 – 1774 гг. – Пристли открыл O_2 и показал, что он выделяется растениями и поглощается животными.

1780 – 1789 гг. – Лавуазье показал, что дыхание – это окисление.

1783 г – Спалланцани доказал, что переваривание пищи – химический процесс, а не механический.

1828 г. – Велер синтезировал мочевины - первое органическое вещество из неорганических компонентов.

➤ 1850 1855 гг. - Бернар выделил гликоген из печени.

➤ 1889 г. – Мишер открыл ДНК

➤ 1890 г. - Гофмейстер впервые закристаллизовал яичный белок

➤ 1902 г. – Фишер и Гофмейстер показали, что белки являются полипептидами.

Этот далеко не полный перечень открытий способствовал появлению нового научного направления.

Термин «Биохимия» впервые употребил Нейберг в 1903 году.

Несмотря на то, что корнями биохимия уходит в органическую химию и физиологию, она является самостоятельной наукой со своим предметом и методами исследования.

Предметом биохимии является изучение химического состава, структуры, превращения веществ и энергии в организме.

Главная задача биохимии – определение взаимосвязи молекулярной структуры и биологической функции, т.е. каким образом неживые молекулы поддерживают живое состояние и обеспечивают его воспроизведение.

XXI век международным научным сообществом был объявлен веком биологии и информатики

«Воплощение в жизнь научной истины в законах наследственности избавит человечество от многих скорбей и горя»

И.П.Павлов

В последнее время стали чрезвычайно актуальными новые области науки – геномика, транскриптомика, протеомика, которые позволяют проводить практически полное исследование любой биологической системы

Геномика включает в себя работы по расшифровке (секвенированию) и классифицированию геномов все живых существ. Картографирование и анализ всех генов позволят, прежде всего, провести сравнение их друг с другом.

Транскриптомика заключается в выявлении и расшифровке мРНК и позволяет выявить транскрибируемые (работающие) гены и создавать профили экспрессии генов (транскриптомные карты) на различных этапах жизнедеятельности того или иного организма, при развитии различных патологических состояний и т.д.

Целью **протеомики**, науки о белках, является инвентаризация белков и их анализ.

Термином **«протеом»** обозначают весь набор белков, присутствующих в определенной клетке, при определенных условиях и в определенный момент.

Для медицины и диагностики заболеваний определение состояния белков в клетке — чрезвычайно важно, так как заболевание может быть инициировано (вызвано) любыми внешними факторами, но его подлинная причина связана с неправильным функционированием того или иного белка.

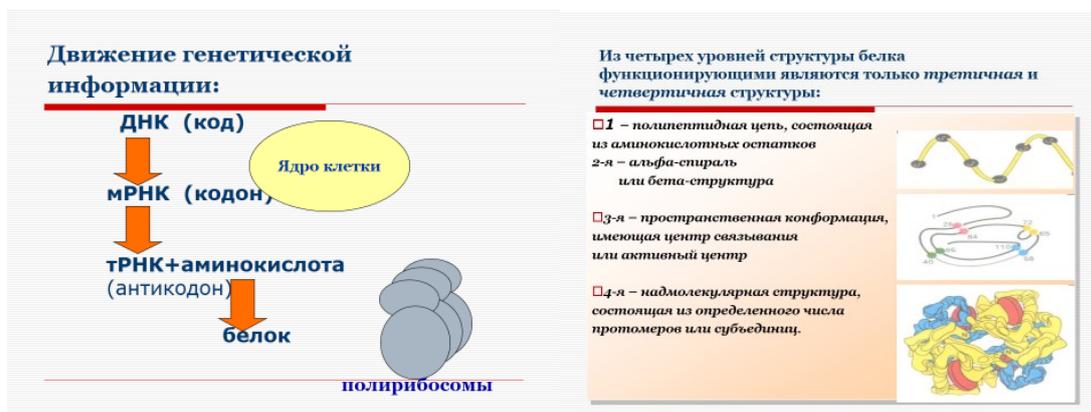
Практически все функции организма напрямую или опосредованно сопряжены с наличием определенных белков тканей или крови. **Когда ошибка закодирована в геноме, ее последствия проявляются на уровне белка, а не на уровне самого гена.**

Известно, как минимум, 10 основных функций белков:

- **каталитическая** (белки-ферменты, обуславливающие биохимические реакции в клетках и в пищеварительном тракте);

- **структурная** (белки опорных тканей и соединительнотканной основы - коллаген, эластин, кератин и др)
- **энергетическая** (до 25% поступающих и освобождающихся при катаболизме белков используются на энергетические цели)
- **транспортная** (белки крови – гемоглобин, трансферрин, альбумин и др.)
- **сократительная** (актин, миозин)
- **дыхательная** (гемоглобин, миоглобин, белки – ферменты тканевого дыхания)
- **регуляторная** (белки-гормоны, например, инсулин и рецепторные белки, встроенные в мембраны клеток-мишеней)
- **резервная** (белки мышц, крови, печени)
- **защитная** (белки системы свертывания крови и иммунной системы)
- **антигенная** (защита генетической самости или индивидуальности за счет уникальной поверхностной архитектоники белка)

Установление функции - самая трудная задача в исследованиях, посвященных впервые обнаруженным белкам. Такие белки часто называют “новыми”, что относится только к имевшимся до того знаниям и никоим образом – к природе выявленных белков, так как в организме могут синтезироваться только те белки, информация о которых заложена в генетическом фонде.



Посттрансляционная модификация

Синтезированные белки после выхода с рибосом для правильного функционирования должны укладываться в стабильные трехмерные структуры и оставаться такими на протяжении всей функциональной жизни.

- Поддержание структуры белка осуществляется шаперонами, специальными белками, катализирующими укладку полипептидов.
- Сборка полипротеинов и укладка мультибелковых комплексов, также осуществляется шаперонами.
- **Шапероны** связываются с гидрофобными участками неправильно уложенных белков и помогают им свернуться и достигнуть стабильной нативной структуры и, тем самым, предотвращают их включение в нерастворимые и нефункциональные агрегаты.

Функция зависит от пространственной конформации

(упаковки полипептидной цепи) с формированием центра связывания или активного центра белковой молекулы, способной специфично связываться с лигандом по принципу стехиометрического соответствия.

Связи, стабилизирующие третичную структуру:

- электростатические силы** притяжения между R-группами, несущими противоположно заряженные ионогенные группы (ионные связи);
- водородные связи** между полярными (гидрофильными) R-группами;

гидрофобные взаимодействия между неполярными (гидрофобными) R-группами;
дисульфидные связи между радикалами двух молекул цистеина. Эти связи ковалентные. Они повышают стабильность третичной структуры, но не всегда являются обязательными для правильного скручивания молекулы. В ряде белков они могут вообще отсутствовать.

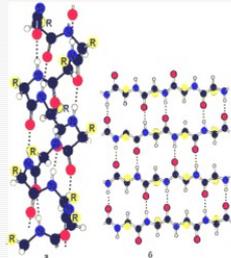
Третичная структура глобулярных белков представляет ориентацию в пространстве полипептидной цепи, содержащей α -спирали, β -структуры и участки без периодической структуры (беспорядочный клубок)




гидрофобные взаимодействия
 ионные связи
 водородные связи
 дисульфидные связи

Фибриллярные белки играют структурную роль

Конформация полипептидных цепей:



а) - альфа-спираль
 б) - β -складчатый лист

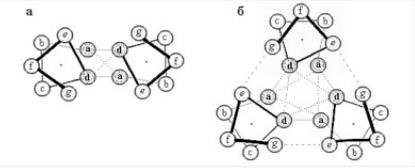
В α -кератине или тропомиозине спирали охватывают всю белковую цепь



Перевитые правые α -спирали

В комплексе они лежат параллельно друг другу и слегка закручены одна вокруг другой так, что каждая из них образует левую суперспираль.

Взаимодействие α -спиралей в двойной (а) и тройной (б) суперспирали (вид с торца спирали)



Образование коллагена *in vivo*

- Шаг 1. Биосинтез про- $\alpha 1$ -цепей и про- $\alpha 2$ -цепей (по 1300 остатков в каждой) в пропорции 2:1.
- Шаг 2. Гидроксилирование некоторых остатков Pro и Lys.
- Шаг 3. Присоединение сахаров (GLC-GAL) к гидроксилированным остаткам.
- Шаг 4. Образование тримера и SS связей на его концах.
- Шаг 5. Образование тройной спирали в середине проколлагена.

Трансляция

Шаги 1,2

Шаги 3,4,5

Проколлаген

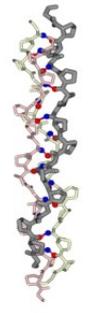
Коллаген

Шаги 6,7

Коллагеновая фибрилла

Шаги 8,9,10

Модель тройной суперспирали коллагена для последовательности (глицин - пролин - пролин)



Каждая цепь выделена своим цветом. Отмечены завязывающие водородные связи N-атомы NH-групп глицина (синим) и O-атомы CO-групп первого пролина тройки Gly-Pro-Pro (красным)

Раздел II. ФЕРМЕНТЫ

Лекция 4. История развития учения о ферментах. Роль ферментов в метаболизме. Особенности ферментативного катализа. Специфичность действия ферментов. Различия ферментного состава органов и тканей. Изоферменты. Изменения ферментного состава при онтогенезе и болезнях. Наследственные энзимопатии.

Лекция 5. Основы ферментативной кинетики: зависимость скорости ферментативных реакций от различных факторов (температуры, pH среды, концентрации субстрата и фермента). Единицы измерения активности и количества ферментов. Изменение активности ферментов при болезнях.

История биохимии во многом история изучения ферментов. Ван-Гельмонт (1600 г.), Спаланцани (1783 г.), Кирхгоф (1814 г.), Манассеина (1871 г.), Бюхнер (1887 г.) и т.д.

Ферменты (энзимы) – большой класс белков клеток и тканей организма, выполняющих роль биологических катализаторов. Они обладают всеми физико-химическими свойствами белков.

Термины: энзимология, энзимодиагностика, энзимотерапия.

Ферменты, как катализаторы, с одной стороны, имеют основные характеристики неорганических катализаторов, с другой, – отличительные свойства. Это высокая эффективность, специфичность действия и регулируемость. Следует отметить ферменты проявляют высокую эффективность в недопустимых для неорганического катализатора условиях: при низкой температуре и в присутствии воды.

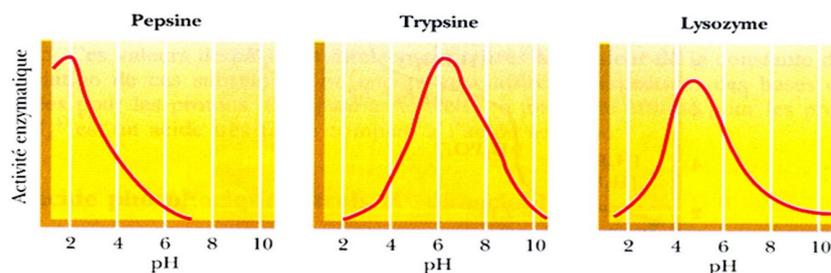
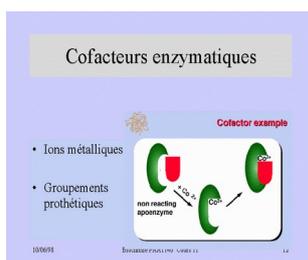
Главные виды специфичности действия **ферментов:** **абсолютная** (один фермент – один субстрат) и **относительная специфичность** (общий участок связывания у группы веществ с активным центром фермента, например, пептидная связь у белков).

Номенклатура и классификация ферментов.

Строение ферментов и распределение в клетках.

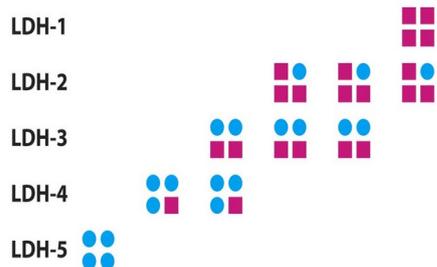
Понятия: холофермент, апофермент, кофактор, кофермент, коэнзим.

Строение активного центра: контактный участок и каталитический центр.



Варианты (простейшие, организованные, структурно-организованные) и биологической смысл формирования мультиферментных систем.

Изоферменты, примеры, определение в биологических жидкостях и тканях с диагностической целью.

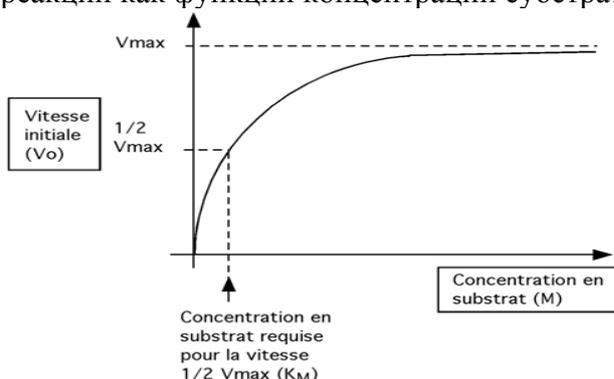


Isoenzymes : lactate déhydrogénase

	Heart	Kidney	Red blood cell	Brain	Leukocyte	Muscle	Liver
H ₄							
H ₃ M							
H ₂ M ₂							
HM ₃							
M ₄							

Figure 10-16b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

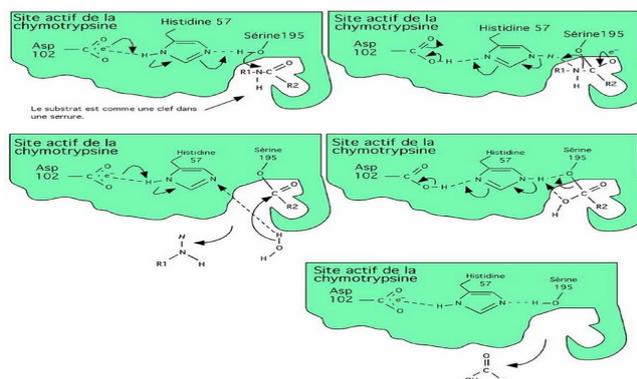
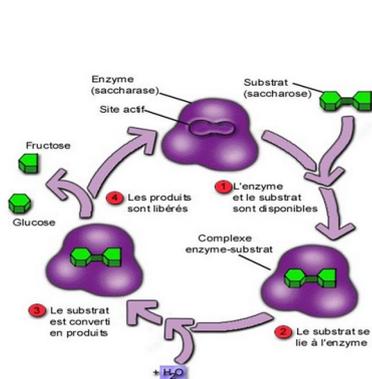
Факторы, влияющие на кинетику ферментативных реакций. Константа Михаэлиса. Наибольшее практическое значение в кинетике ферментативных реакций имеет представление скорости реакции как функции концентраций субстрата и фермента.



Лекция 6. Механизм действия ферментов. Комплементарность структуры субстрата и активного центра фермента - суть специфичности действия ферментов. Роль конформационных изменений при катализе. Полифункциональный катализ. Роль кофакторов ферментов в образовании фермент-субстратного комплекса.

Теории механизма действия ферментов: Фишера и Кошланда.

Значение разных теорий катализа для объяснения эффектов взаимодействия фермента с субстратом. В основе всех теорий механизма действия ферментов лежит образование фермент-субстратного комплекса.



Ферменты ускоряют реакции за счет уменьшения энергии активации.

Последовательная цепь событий по изменению энергии укладывается в постулат теории промежуточных соединений: суммарное изменение энергии активации последовательных этапов образования фермент-субстратного комплекса (1- взаимодействие в контакте участка, 2- замыкание связей, в т.ч. ковалентных, в каталитическом центре -

образование напряженного комплекса, его преобразование в комплекс фермент-продукт) ниже энергии активации прямой реакции.

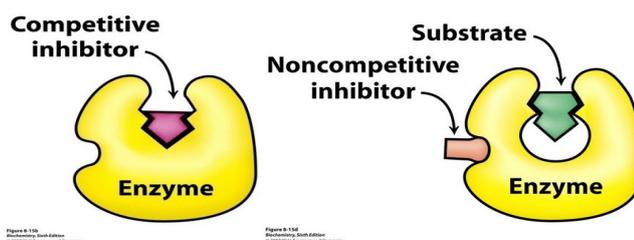
Этот эффект достигается изменением электронной плотности и геометрической деформацией напряженного комплекса, что и способствует снижению активационного барьера переходного состояния.

Понятие о полифункциональном и кислотно-основном катализе.

Лекция 7. Регуляция действия ферментов. Механизмы ингибирования и активирования: аллостерические, фосфорилирование-дефосфорилирование. Ингибиторы ферментов: обратимые и необратимые; конкурентные и неконкурентные, естественные и синтетические. Ферменты как лекарственные препараты. Имобилизованные ферменты.

Аллостерический центр фермента представляет собой место связывания с регуляторными эффекторами, имеющими наибольшее значение в поддержании метаболической активности клетки. Аллостерическому эффекту наиболее подвержены ферменты с четвертичной структурой (аллостерические ферменты), имеющие большую скорость реализации воздействия эффектора. Изменение стерической конфигурации всех субъединиц молекулы фермента приводит к изменению конформации их активных центров, в конечном счете к активации или ингибированию действия фермента.

Ингибирование обратимое (конкурентное, неконкурентное) и необратимое. Примеры.



За время использования иммобилизованных ферментов в научной, производственной и лечебной практике предлагалось несколько способов иммобилизации от механического нанесения на повязку до включения в полимеры, липосомы и инкапсулирование. Последние два варианта имеют развитие для формирования лекарственных средств с адресной доставкой.

Раздел III. ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ. ВИТАМИНЫ

Лекция 8. Обмен веществ: питание, метаболизм и выделение продуктов метаболизма. Основные пищевые вещества, их частичная взаимозаменяемость, незаменимые компоненты пищевых веществ. Понятие о центральных и специфических путях метаболизма.

О. В. в живом организме – сложный многокомпонентный процесс для поддержания жизни, состоящий из основных этапов:

- поступление веществ из среды в организм (в результате питания и дыхания), переваривание сложных веществ в ЖКТ и всасывание продуктов распада и транспорт их к тканям
 - перемещение и превращение исходных веществ в собственные вещества тканей (промежуточный обмен)
- образование конечных продуктов обмена и выделение их из организма

Поступление веществ в организм и выделение продуктов метаболизма в совокупности составляют обмен веществами между внешней средой и организмом

Роль каждого из этапов

I – Поступление питат. в-в и их дезинтеграция

- а) защита генетич. Индивидуальности организма
- б) упрощение структуры экзогенных в-в для включения их в промежут. обмен

II – Промежуточный обмен (метаболизм)

- а) обеспечивает обмен между организмом и внешней средой веществами и энергией
- б) обеспечивает рост, обновление тканей, самовоспроизведение и др. жизненные Ф.

III – Образование конечных продуктов и их выведение

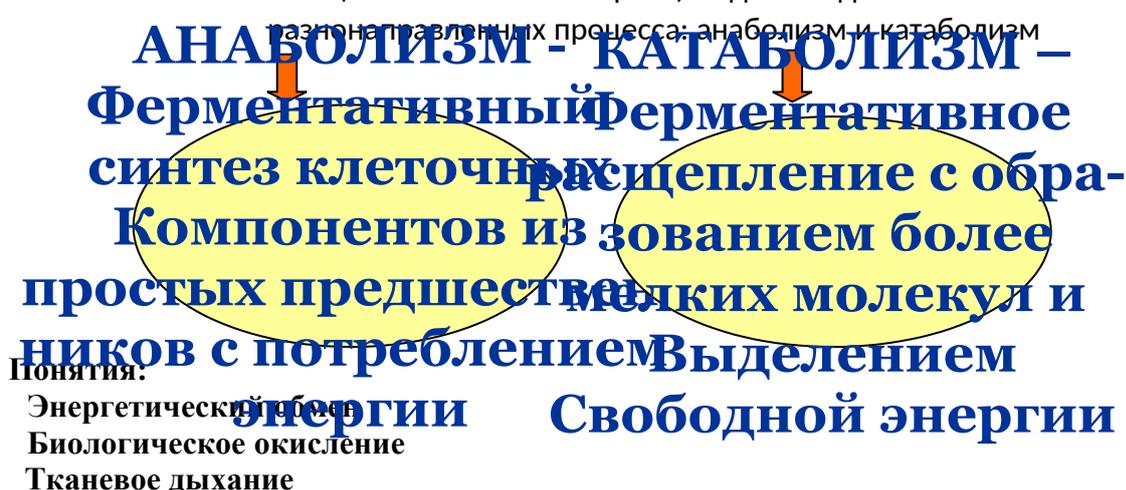
- а) выведение избытка радикалов, соединений, способных вызвать токсический эффект

Организм взрослого здорового человека находится в стационарном состоянии, т. е. его масса сохраняется постоянной. Это значит, что масса потребляемых веществ равна массе выделяемых за то же время веществ. Общая масса органических веществ в теле человека составляет около 25 кг (больше половины из них приходится на белки).

Ежедневное потребление органических веществ с пищей равно примерно 0,6 кг; следовательно, человек потребляет ту же массу органических веществ, что имеется в его теле, за 40-50 дней.

Схема катаболизма основных пищевых веществ – углеводов, жиров, белков (аминокислот). Связь между обменными путями катаболизма и цепи переноса протонов и электронов. Соотношение понятий энергетического обмена, биологического окисления и тканевого дыхания.

В метаболизме (включая обмен энергии) выделяют два взаимосвязанных, но



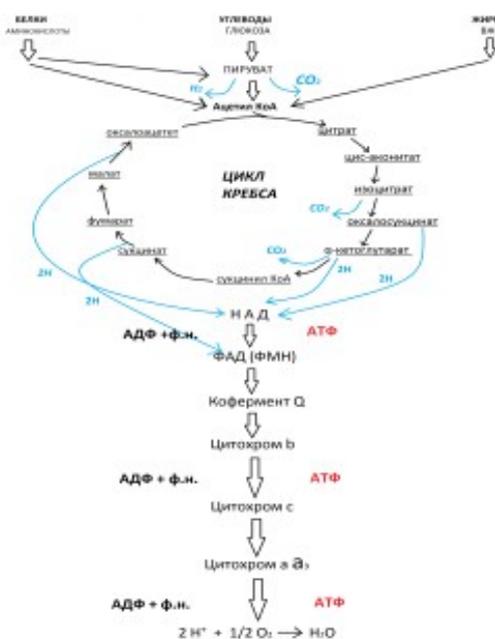
Совокупность всех процессов потребления живым организмом из окружающей среды веществ и энергии и выделение эквивалентного количества энергии и веществ в среду называется *обменом веществ и энергии*.

Биологическое окисление – это процесс дегидрирования субстрата с помощью промежуточных переносчиков водорода и его конечного акцептора.

Распад органических веществ в живых тканях, сопровождающийся потреблением кислорода и выделением диоксида углерода, называют *тканевым дыханием*.

У зеленых растений энергия поступает в организм и улавливается в виде квантов света. Такие организмы создают органические вещества из неорганических путем синтеза и называются *аутотрофами*. Другие нуждаются в уже готовых органических веществах и называются *гетеротрофами*. Энергия в них поступает в виде энергии химических связей органических веществ пищи. Между аутотрофами и гетеротрофами существует тесная связь. Аутотрофы в хлоропластах восстанавливают CO_2 в сложные органические соединения с использованием воды и с высвобождением кислорода. Сложные органические соединения в гетеротрофах превращаются в простые, попадают в кровь и в клетки тканей. В митохондриях они расщепляются в цикле Кребса и окисляются в дыхательной цепочке (тканевое дыхание) при участии кислорода, поступившего при дыхании. В результате образуется энергия, которая запасается в виде АТФ. В цикле Кребса также образуется CO_2 , а в дыхательной цепочке – вода. Вода и CO_2 , выделенные животными, используются растениями для образования органических веществ в процессе фотосинтеза.

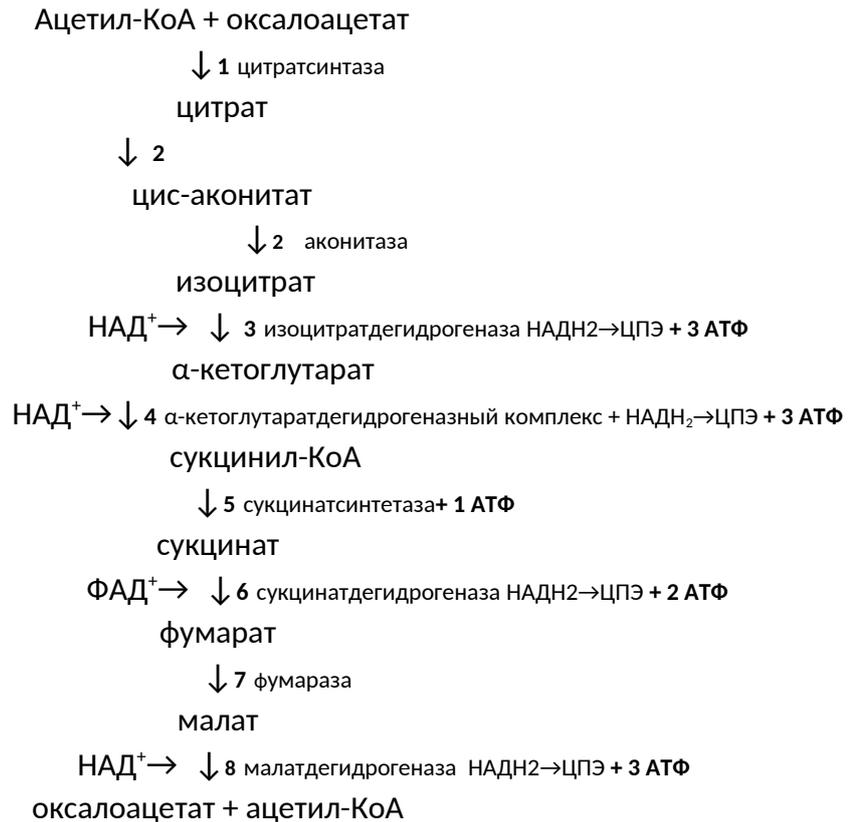
Катаболизм – ферментативный процесс расщепления органических молекул (белков, нуклеиновых кислот, жиров, углеводов) до конечных продуктов: CO_2 , H_2O и мочевины. Реакции катаболизма сопровождаются выделением энергии (*экзэргонические реакции*). *Анаболизм* – ферментативные биосинтетические процессы, в которых простые молекулы соединяются в сложные, необходимые для организма. В анаболических реакциях используется энергия, освобождающаяся при катаболизме (*эндэргонические реакции*).



Цикл Кребса протекает в митохондриях и состоит из 8 реакций.

Его роль: 1. энергетическая (в нем образуется 12 молекул АТФ); 2. в нём сходятся все метаболические пути организма (обмен углеводов, жиров, белков); 3. в результате работы цикла происходит взаимопревращение веществ (углеводы превращаются в жиры, белки в углеводы).

В 3, 4, 8 реакциях образуется по 3 молекулы АТФ, в 6-й реакции -2 молекулы АТФ, а в 5-й реакции -1 молекула АТФ. В 3, 4, 6, 8 реакциях АТФ образуется в процессе окислительного фосфорилирования, а в 5 - в процессе субстратного фосфорилирования.



Цикл Кребса работает с определенной скоростью, которая зависит от потребностей клетки в энергии, т.е. в молекулах АТФ. Скорость регулируется концентрацией оксалоацетата, активностью цитрат-синтазы и НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы. Аллостерическим ингибитором цитрат-синтазы является АТФ. При увеличении его концентрации уменьшается образование цитрата.

Основной регуляторный фермент цикла Кребса – аллостерический фермент НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа. Его активатор – АДФ, ингибитор – АТФ.

Основной субстрат цикла Кребса – это ацетил-КоА, который может образовываться во многих катаболических процессах организма – окислении глюкозы, высших жирных кислот, белков.

Цикл Кребса поставляет протоны водорода через НАД- и ФАД-зависимые дегидрогеназы в цепь дыхательных ферментов, в которой в результате этого образуются молекулы АТФ. Такая связь осуществляется в 3, 4, 6, и 8 реакциях.

Лекция 9. Витамины: история открытия и изучения. Функции витаминов, их участие в метаболических процессах. Алиментарные и вторичные авитаминозы. Гипо- и гипервитаминозы. Понятие об антивитаминах и механизм их действия. Биохимическая характеристика патогенеза рахита.

Начало изучения витаминов было положено русским врачом Н. И. Луниным, который еще в 1888 г. установил, что для нормального роста и развития животного организма, кроме белков, жиров, углеводов, воды и минеральных веществ, необходимы еще какие-то, пока неизвестные науке вещества, отсутствие которых приводит организм к гибели.

В 1912 г. польский врач и биохимик К. Функ выделил из рисовых отрубей вещество, излечивающее паралич голубей, питавшихся только полированным рисом (бери-бери – так называли это заболевание у людей стран Юго-Восточной Азии, где население питается преимущественно одним рисом). Химический анализ выделенного К. Функом вещества понимал, что в его состав входит азот. Открытое им вещество Функ называл витамином (от слов “вита” – жизнь и “амин” – содержащий азот). Правда, потом оказалось, что не все витамины содержат азот, но старое название этих веществ осталось.

В наши дни принято обозначать витамины их химическими названиями: ретинол, тиамин, аскорбиновая кислота, никотинамид, – соответственно А, В, С, РР.

Привычные нам буквенные обозначения – это дань традиции.

Витамины делятся на водорастворимые, жирорастворимые и витаминоподобные соединения. По химическому строению и физико-химическим свойствам (в частности, по растворимости) их делят на 2 группы.



А. Водорастворимые

Витамин В1 (тиамин)

Витамин В2 (рибофлавин)

Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид, витамин В3)

Пантотеновая кислота (витамин В5)

Витамин В6 (пиридоксин)

Биотин (витамин Н)

Фолиевая кислота (витамин Вс, В9)

Витамин В12 (кобаламин)

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин Р (биофлавоноиды)

Б. Жирорастворимые

Витамин А (ретинол)

Витамин D (холекальциферол)

Витамин Е (токоферол)

Витамин К (филлохинон)

Витамин F (Полиненасыщенные жирные кислоты)

Понятия:

Авитаминозы

Гиповитаминозы

Гипервитаминозы

Раздел IV. БИОЭНЕРГЕТИКА

Лекция 10. Дегидрирование субстратов и окисление водорода как источник энергии для синтеза АТФ. Структурная организация цепи переноса протонов и электронов. Химическая природа НАД, ФАД, убихинона, цитохромов

В живых организмах есть группа веществ, при гидролизе которых выделяется большое количество энергии, более 5 ккал/моль. Такие соединения называют *макроэргическими*. Макроэргическую связь в соединениях обозначают символом ~. К ним относятся: фосфоенолпируват, креатинфосфат, АТФ, АДФ и др.

АТФ – аденозинтрифосфат, молекула, богатая энергией, т.к. содержит две макроэргические связи.

(формула АТФ)

АТФ образуется из АДФ за счет переноса фосфатного остатка от других макроэргов. Выделяют два пути внутриклеточного получения АТФ (фосфорилирования):

Субстртное фосфорилирование – непосредственный синтез АТФ в ходе химического превращения, обеспечиваемый благодаря контакту с другим макроэргом. Пример: образование АТФ в пируваткиназной реакции гликолиза (здесь роль макроэрга выполняет фосфоенолпируват).

Окислительное фосфорилирование – сложный процесс синтеза АТФ в результате тканевого дыхания в митохондриях.

Цикл АТФ-АДФ

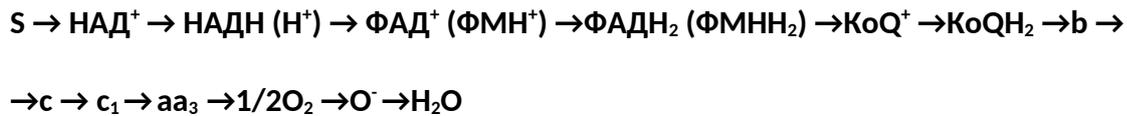
Выделение энергии:				Использование энергии:
окисление углеводов, жиров, белков	→	АТФ	→	биосинтез молекул, сокращение мышц, активный транспорт, продукция тепла
	←	АДФ+P _i	←	

Для возникновения окислительно-восстановительного процесса необходимо наличие двух веществ - донора и акцептора электронов. Большинство реакций *биологического окисления* протекает путем дегидрирования. Вещества, окисляющиеся в тканях, дегидрируются (отщепляют водород) при участии специальных ферментов - дегидрогеназ. Отщепившийся водород присоединяется к тому или иному акцептору, который при этом восстанавливается. Таким образом, одновременно протекают два процесса: субстрат окисляется, а другое вещество восстанавливается. Если конечным акцептором является кислород и образуется вода, то говорят о *тканевом дыхании*.

Митохондрии – это органеллы аэробных клеток, представляющие палочковидные образования 2-3 мкм в длину и около 1 мкм в ширину. Митохондрии имеют две мембраны. Наружная мембрана – гладкая, отграничивающая органеллу от цитозоля, выполняет разделительную функцию. Внутренняя мембрана образует многочисленные выпячивания – кристы, увеличивающие площадь ее поверхности, что немаловажно для процессов тканевого дыхания. На внутренней мембране фиксированы ферменты дыхательной цепи, АТФ-синтетаза и др. Между мембранами находится межмембранное пространство, играющее ключевую роль в процессе хемиосмотического синтеза АТФ. Пространство, отграниченное внутренней мембраной заполнено матриксом – коллоидным веществом, содержащим большое количество белка (до 50%). В матриксе протекают важнейшие процессы окисления: цитратный цикл, β-окисление, окисление пирувата и содержатся ферменты названных процессов.

Мембраны митохондрий обладают избирательной проницаемостью для некоторых субстратов, важнейшими из которых, безусловно, является пара АТФ–АДФ. Каждое из веществ этой пары может проникать сквозь мембраны митохондрий только в одном направлении: АДФ внутрь митохондрий, а АТФ – наружу.

Цепь переноса электронов (ЦПЭ, дыхательная цепь) включает 15 компонентов. Последовательность основных компонентов этой цепи приведены ниже:



В трех точках ЦПЭ возможно выделение энергии, достаточное для синтеза молекул АТФ: между НАД и флавопротеидом, между цитохромами b и c₁ и между цитохромоксидазой и молекулярным кислородом.

Энергия освобождается в процессе ферментативного окисления субстратов специфическими дегидрогеназами. В реакциях дегидрирования (отщепления водорода от субстрата) электроны и протоны переходят от органических веществ на коферменты НАД- и ФАД-зависимых дегидрогеназ. Электроны, обладающие высоким энергетическим потенциалом, передаются от восстановленных коферментов НАДН и ФАДН₂ к кислороду через цепь переносчиков. Электроны, поступающие в ЦПЭ, по мере их продвижения от одного переносчика к другому теряют свободную энергию. Значительная часть этой энергии запасается в форме АТФ, а часть рассеивается в виде тепла.

Первичные акцепторы водорода окислительно-восстановительных реакций относятся к двум типам дегидрогеназ: никотинамидзависимых и флавинзависимых.

Никотинамидзависимые дегидрогеназы содержат в качестве коферментов НАДН⁺-производное витамина РР. Субстраты НАД-зависимых дегидрогеназ находятся в матриксе митохондрий и цитозоле. Рабочей частью никотинамидных коферментов служит никотинамид. НАД⁺, присоединяя протоны и электроны от различных субстратов, служит главным распределителем энергии и электронов для ЦПЭ.

Флавиновые дегидрогеназы содержат в качестве коферментов ФАД или ФМН. Они образуются в организме из витамина В₂. Большинство ФАД-зависимых дегидрогеназ локализованы в

Кофермент НАД (никотинамидадениндинуклеотид) является динуклеотидом, в котором мононуклеотиды связаны между собой через остатки фосфорной кислоты. В состав одного входит витамин РР, в другой – АМФ. Способность НАД переносить водород связана с наличием в структуре амида никотиновой кислоты.

(формула НАД)

Пиридинзависимые дегидрогеназы являются первичными акцепторами дыхательной цепи, они отщепляют от субстрата 2H, переходя в восстановленную форму (НАД·Н) и передают их на флавиновые дегидрогеназы по ЦПЭ. В процессе восстановления НАД принимает 2 электрона и один протон. Свободный ион Н⁺ остается в среде.

Важнейшими субстратами пиридинзависимых дегидрогеназ являются: изоцитрат, α-кетоглутарат, малат, гидроксиацил-КоА, глицеролфосфат и др.

Флавинзависимые дегидрогеназы являются следующими, после НАД-зависимых дегидрогеназ, в ЦПЭ соединениями. Флавиновые дегидрогеназы содержат в качестве коферментов ФАД (флавинадениндинуклеотид) или ФМН (флавинмононуклеотид). Они образуются в организме из витамина В₂ (рибофлавина). Большинство ФАД-зависимых дегидрогеназ локализованы в матриксе митохондрий. ФАД и ФМН очень прочно, в отличие от НАД, присоединены к ферменту.

(формула ФАД)

Активная часть молекулы ФАД или ФМН может присоединять два атома водорода, т.е. два электрона и два протона.

Восстановленная форма передает с помощью железосерного белка передает два электрона и два протона на КоQ.

Важнейшими субстратами флавинзависимых дегидрогеназ являются: сукцинат, глицерол-3-фосфат, КоА-производное жирной кислоты.

Убихинон или КоQ – витаминоподобное соединение, играет роль промежуточного переносчика протонов и электронов. В ЦПЭ он располагается между флавиновыми дегидрогеназами и системой цитохромов. Убихинон может существовать как в окисленной, так и в восстановленной формах.

(формула убихинона)

Перенос электронов от КоQH₂ на кислород осуществляет *система цитохромов*. Она состоит из ряда гемсодержащих белков: b, c, c₁, aa₃. В ходе переноса электронов железо в цитохромах меняет валентность (Fe²⁺ ↔ Fe³⁺). Цитохромы b, c и c₁ – промежуточные переносчики электронов, aa₃ (цитохромоксидаза) – конечный дыхательный фермент, предающий электроны на кислород. “Активный” кислород присоединяет два протона из окружающей среды и образуется молекула воды.

(формула цитохромов)

Лекция 11. Окислительное фосфорилирование, коэффициент P/O. Этапы продукции макроэргов в цепи дыхательных ферментов. Регуляция переноса электронов по цепи дыхательных ферментов. Разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Нарушения энергетического обмена и гипоксические состояния.

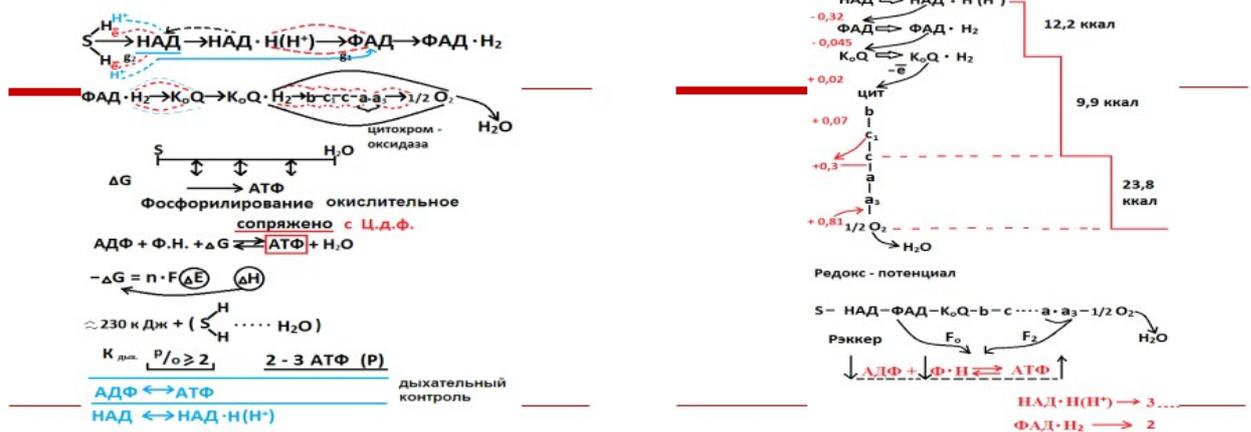
Окислительное фосфорилирование - синтез АТФ из аденозиндифосфата и неорганического фосфата, осуществляющийся в живых клетках, благодаря энергии, выделяющейся при окислении орг. веществ в процессе клеточного дыхания.

Это самый сложный процесс синтеза АТФ в результате тканевого дыхания в митохондриях. Согласно хемосмотической теории Митчелла, дыхание и фосфорилирование связаны между собой через электрохимический потенциал ионов водорода на мембране митохондрий. 2 электрона, двигаясь через переносчики дыхательной цепи, захватывают и переносят из матрикса в межмембранное пространство 6 протонов водорода. При этом наружная поверхность мембраны заряжается положительно, а внутренняя – отрицательно. Т.е. одновременно создается разность потенциалов и разница концентрации протонов водорода.

Затем протоны водорода возвращаются в матрикс через специальный канал. Это сопровождается выделением свободной энергии и синтезом АТФ.

В ЦПЭ выделяют 3 участка, в которых перенос электронов сопровождается большим снижением свободной энергии. На каждом из этих этапов образуется по 1-ой молекуле АТФ. Всего в дыхательной цепи может образовываться 3 или 2 молекулы АТФ. Первая молекула образуется на этапе между НАДН и ФАД⁺, вторая – между цитохромами b и c₁, третья – между цитохромоксидазой aa₃ и кислородом.

Отношение количества фосфорной кислоты (P), использованной на фосфорилирование АДФ, к атому кислорода (O), поглощенного в процессе дыхания, называют *коэффициентом окислительного фосфорилирования* и обозначают P/O. Если дыхательная цепочка состоит из всех переносчиков, то P/O=3, если она укорочена и начинается с ФАД - P/O =2.



Сопряжение окисления и фосфорилирования в митохондриях отличается прочностью: если невозможен синтез АТФ, то прекращается и перенос электронов в ЦПЭ.

Зависимость дыхания митохондрий от концентрации АДФ называют *дыхательным контролем*. Этот механизм регуляции имеет очень важное значение. В результате его действия скорость синтеза АТФ определяется потребностью клетки в энергии: при увеличении расходования АТФ в клеточных процессах (реакции синтеза, транспорт ионов и др.) увеличивается концентрация АДФ. Это автоматически ведет к ускорению дыхания и фосфорилирования. Можно сказать, что темп работы митохондрий задается фактическими затратами АТФ.

Существует ряд лекарственных средств и токсических веществ, которые ингибируют этапы дыхательной цепи: *ротенон* и *аминал* 1-ый этап; *антимицин А* – 2-ой этап; *цианиды*, *окись углерода* и *сероводород* – 3-ий этап.

Для эффективной реализации выделяемой при окислении энергии в АТФ, процессы тканевого дыхания и фосфорилирования должны быть связаны. При ряде нормальных и патологических состояний наблюдается *разобщение* этих процессов. При разобщении тканевого дыхания и фосфорилирования не вся энергия, выделяющаяся при окислении, используется на синтез АТФ. Значительная ее доля теряется в виде тепла. При разобщении осуществляется синтез не 3 молекул АТФ, а менее. Т.е. коэффициент Р/О при разобщении окисления и фосфорилирования снижается.

Разобщение тканевого дыхания и фосфорилирования наблюдается при воздействии веществ - разобщителей (протонофоров). К таким веществам можно отнести: динитробензол, гормоны: тироксин, трийодтиронин, высшие жирные кислоты и др. Эти соединения обладают способностью проникать через внутреннюю мембрану митохондрий и, присоединяя протон водорода из межмембранного пространства, проносят его обратно в матрикс, минуя специальный канал. Это приводит к уменьшению концентрации протонов водорода в межмембранном пространстве и снижению синтеза молекул АТФ.

Разобщение в норме является важным терморегуляторным фактором: при холодовом стрессе это способствует согреванию организма за счет выделения тепла при окислении.

Гипоэнергетические состояния – патологические состояния, сопровождающиеся снижением процессов митохондриального окисления и, следовательно, уменьшением темпов образования макроэргических соединений (в т.ч. и АТФ). Гипоэнергетические состояния неизбежно приводят к дефициту энергии организма, что негативно сказывается на метаболизме и в тяжелых случаях может закончиться летально.

Причинами таких состояний может быть нарушение процессов биологического окисления на любом уровне: голодание, гиповитаминозы, разобщение, ингибирование

ферментов ЦПЭ, гипоксии. *Гипоксии* – нарушение процессов аэробного окисления. В зависимости от уровня нарушения этих процессов выделяют следующие виды гипоксий: *экзогенная* – возникает при недостатке кислорода в воздухе; *респираторная* – при разнообразной патологии верхних и нижних дыхательных путей, альвеолярной ткани (обтурация инородным телом, ларингоспазм, бронхоспазм, легочная недостаточность и др.); *сердечно-сосудистая* – при патологии сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, недостаточность кровообращения и др.); *гемическая* – при неадекватном функционировании компонентов крови (анемии, гемоглобинопатии, повреждение гемоглобина дыхательными токсинами); *тканевая* – при нарушении митохондриального окислительного фосфорилирования (поражение ферментов ЦПЭ, отравление цианидами, сероводородом, азидами и др.).

Возможности применения препаратов с метаболической направленностью (триметазидин) при лечении хронической сердечной недостаточности.

В 90-х годах XX столетия возник интерес к препаратам, способным поддерживать энергетику миокарда на уровне обеспечивающего насосную деятельность сердца. Подобные препараты с антигипоксантами и антиоксидантной фармакологической направленностью относят к корректорам метаболизма или цитопротекторам.

Лекция 12. Немитохондриальное окисление как минорный путь биоокисления. Краткая характеристика ферментативных и неферментативных звеньев антиоксидантной системы

Типы окислительных реакций в организме

- Митохондриальное окисление
- Немитохондриальное окисление
- Микросомальное окисление
- Свободно-радикальное окисление

ВНЕМИТОХОНДРИАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

На его долю приходится 5-10% кислорода, поступающего в организм. **АТФ во немитохондриальном окислении никогда не образуется.**

Существуют 2 типа немитохондриального окисления:

1. ОКИСЛЕНИЕ ОКСИДАЗНОГО ТИПА

Ферменты - ОКСИДАЗЫ. По строению являются металлофлавопротеинами. Содержат металлы с переменной валентностью - железо(Fe), медь(Cu), молибден(Mo). Находятся оксидазы в пероксисомах - особых образованиях эндоплазматического ретикулума, а также в наружной мембране митохондрий. Отнимают водород от субстрата и передают



его на кислород с образованием H_2O_2 - перекиси водорода. Общая схема:

Оксидаз в клетке немного, и субстратов для них тоже мало. Эти ферменты обычно обладают широкой субстратной специфичностью и невысокой активностью.

1. **МОНОАМИНОКСИДАЗЫ (МАО)** - окисляют гормон адреналин и некоторые биогенные амины.
2. **ДИАМИНОКСИДАЗЫ (ДАО)** - окисляют гистамин и другие диамины и полиамины.
3. **ОКСИДАЗА L-аминокислот**
4. **ОКСИДАЗА D-аминокислот**
5. **КСАНТИНОКСИДАЗА** - окисляет пуриновые азотистые основания (аденин и гуанин) с участием воды.

Биологическое значение окисления по оксидазному типу.

1. Окисляются трудноокисляемые циклические вещества.
2. Быстрая инактивация БАВ - биологически активных веществ.
3. Образующаяся H_2O_2 оказывает бактерицидное действие - разрушает клеточные мембраны фагоцитированных бактериальных клеток.

II. ОКИСЛЕНИЕ ОКСИГЕНАЗНОГО ТИПА

Происходит на мембранах эндоплазматического ретикулума и во внутренней мембране митохондрий.

Ферменты - **оксигеназы**. Они активируют молекулу кислорода, а затем внедряют один или два атома кислорода в молекулу окисляемого вещества.

Оксигеназы, включающие один атом кислорода в окисляемое вещество, называются **монооксигеназами** (гидроксилазами).

Оксигеназы, включающие два атома кислорода в окисляемое вещество, называются **диоксигеназами**.

Оксигеназы работают в составе мультиферментного комплекса, встроенного (built-in) в мембрану.

Мультиферментный комплекс состоит из 3-х компонентов:

1. **Флавиновые дегидрогеназы**. Содержат ФАД. Наиболее обычный субстрат для них - НАДФН₂.
2. **Железо-серный белок**. Содержит негеминное железо с переменной валентностью.
3. **Цитохром P₄₅₀**. Его строение отличается от строения цитохромов цепи митохондриального окисления.

Цитохром P 450

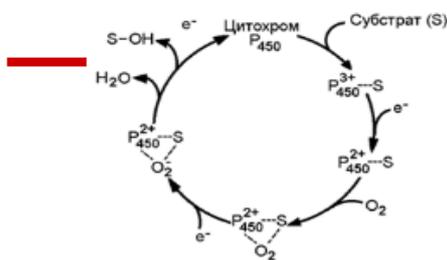


Схема включения субстрата в реакции окисления

ЦитP450-зависимые монооксигеназы катализируют расщепление веществ разного типа с участием НАДФН и молекулярного кислорода (O_2). При этом один атом кислорода присоединяется к субстрату, а второй освобождается в составе молекулы воды. В реакции принимает участие флавопротеин, выполняющий функцию переносчика восстановительного эквивалента с кофермента НАДФН + H⁺ на собственно монооксигеназу, которая переносит электроны на молекулярный кислород.

Мультиферментный комплекс формирует цепь переноса электронов и протонов, в конце ее происходит активация кислорода. Активированный кислород присоединяется к активному центру цитохрома P₄₅₀, и на него переносятся электроны, а затем этот кислород включается в молекулу субстрата.

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

- химические соединения, в составе которых кислород имеет промежуточную степень окисления, с высокой реакционной способностью.
- Эти соединения образуются:
 - а) в монооксигеназных реакциях - супероксид-анион, который может отщепляться от активного центра цитохрома P450.
 - б) в оксидазных реакциях - образуется пероксидный анион (присоединяя протоны, превращается в перекись водорода).
 - в) в дыхательной цепи МтО может происходить утечка электронов от каких-либо переносчиков - это явление наблюдается при реоксигенации ишемических тканей.
 - г) активные формы кислорода могут легко переходить друг в друга.

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

Кислород, необходимый организму для функционирования ЦПЭ и многих других реакций, является одновременно и токсическим веществом, если из него образуются так называемые активные формы.

К активным формам кислорода относят:

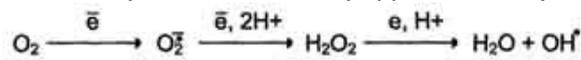
- ОН• - гидроксильный радикал
- супероксидный анион
- H₂O₂ - пероксид водорода

ЦПЭ как источник активных форм кислорода

Утечка электронов из ЦПЭ и непосредственное их взаимодействие с кислородом - основной путь образования активных форм кислорода в большинстве клеток.

Кофермент Q в ЦПЭ принимает от доноров последовательно по одному электрону, превращаясь в форму семихинона - КоQH•

Этот радикал может непосредственно взаимодействовать с кислородом, образуя супероксидный анион, который, в свою очередь, может превращаться в другие активные формы кислорода.



Перекисное окисление липидов (ПОЛ), роль в патогенезе повреждений клетки

Кислород, необходимый организму для функционирования ЦПЭ и многих других реакций, является одновременно и токсическим веществом, если из него образуются так называемые активные формы.

К активным формам кислорода относят:

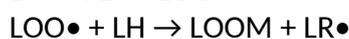
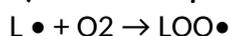
- ОН• - гидроксильный радикал;
- супероксидный анион;
- H₂O₂ - пероксид водорода.

Стадии перекисного окисления липидов (ПОЛ)

Инициация: образование свободного радикала (L•)

Иницирует реакцию чаще всего гидроксильный радикал, отнимающий водород от СН₂-групп полиеновой кислоты, что приводит к образованию липидного радикала.

2) Развитие цепи:



Развитие цепи происходит при присоединении O₂, в результате чего образуется липопероксирадикал LOO• или пероксид липида LOOH.

ПОЛ представляет собой свободнорадикальные цепные реакции, т.е. каждый образовавшийся радикал иницирует образование нескольких других.

3) Разрушение структуры липидов

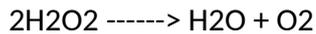
Конечные продукты перекисного окисления полиеновых кислот - малоновый диальдегид и гидропероксид кислоты.

Антиоксидантная система

1. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ

- а) **КАТАЛАЗА** - геминный фермент, содержащий Fe³⁺, катализирует реакцию разрушения перекиси водорода. При этом образуется вода и молекулярный

кислород.



Каталазы много в эритроцитах - там она защищает гем гемоглобина от окисления.

б) СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА (СОД) катализирует реакцию обезвреживания двух молекул супероксиданиона, превращая одну из них в молекулярный кислород, а другую - в перекись водорода (менее сильный окислитель, чем супероксиданион).



СОД работает в паре с каталазой и содержится во всех тканях.

в) ПЕРОКСИДАЗА - геминовый фермент, восстанавливает перекись водорода до воды, но при этом обязательно идет окисление другого вещества, которое является восстановителем. В организме человека таким веществом является ГЛУТАТИОН - трипептид: гамма-глутамил-цистеил-глицин. Поэтому пероксидазу человеческого организма называют глутатионпероксидазой.

2. НЕФЕРМЕНТАТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ

1. **Витамины Е (токоферол) и А (ретинол)**, которые находятся в составе клеточных мембран.
2. **Церулоплазмин** - белок плазмы крови, который принимает участие в транспорте меди.
3. **Мочевая кислота**.

Механизм действия этих компонентов: они принимают неспаренные электроны от активных форм кислорода, при этом образуется радикал антиоксиданта, который малоактивен. Таким образом неферментативные компоненты антиоксидантной системы - это перехватчики неспаренных электронов.

Свободное окисление (СвОк)

Если процесс тканевого дыхания отключен от процесса фосфорилирования, то энергия субстратов окисляются, превращается в теплоту, которая не используется для выполнения клеточных функций. Такой путь окисления клеточных субстратов А. Ленинджер назвал нефосфорилированным или свободным окислением.

(СвОк) необходимо в тех случаях, когда потребность в тепле для организма больше, чем в АТФ. Например, для поддержания температуры тела при охлаждении теплокровных организмов. В этих организмах есть особая ткань - бурый жир. Его физиологическое назначение - продуцирование тепла в процессе окисления триацилглицеринов для поддержания необходимой температуры тела.

Особенность внутренней митохондриальной мембраны клеток бурой жировой ткани - отсутствие способности синтезировать АТФ.

Внутр. мембрана имеет особые поры, проницаемые для ионов водорода (H⁺). Ионы водорода, которые выделяются во время работы дыхательной цепи, попадают снова в матрикс митохондрий не через протонный канал АТФазного комплекса, а через все особые поры. Энергия окисления превращается в тепло.

Бурого жира больше всего у новорожденных, с возрастом у человека его количество уменьшается

Особенно много бурого жира у спящих зимой животных, которые чутко реагируют на температуру окружающей среды.

Необычная для бурого жира коричневая окраска объясняется большим содержанием в нем митохондрий. Эти митохондрии отличаются тем, что в них примерно в 10 раз больше ферментов дыхания, чем фосфорилирования, т.е. они в меньшей степени предназначены для производства АТФ.

Раздел V. БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ. МАТРИЧНЫЙ БИОСИНТЕЗ. ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ

Лекция 13. История открытия и изучения нуклеиновых кислот. Комплементарные и некомплементарные полинуклеотидные цепи. Видовые различия первичной структуры нуклеиновых кислот. Типы РНК, их биологическая роль в клетке. Рибосомы и рибосомные РНК. Матричные РНК. Транспортные РНК. Модель двойной спирали ДНК. Строение хроматина. Модель ДНК как объяснение физико-химического механизма самовоспроизведения генов. Биосинтез ДНК и фазы клеточного деления. Повреждения и репарация ДНК.

Международным научным сообществом XXI век объявлен веком биологии и информатики в связи с достижениями в расшифровке генома человека.

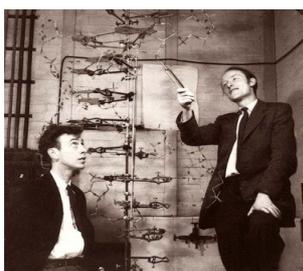
Наука подошла вплотную к реализации главных задач медицины: профилактике и излечению болезней. Философская сторона предиктивно-превентивной и персонифицированной медицины состоит в том, что наконец появились методические возможности реализовать то,



что было понятно великим врачам древности.

Достижения теоретической медицины или биомедицины создают все более прочный фундамент доказательной медицины

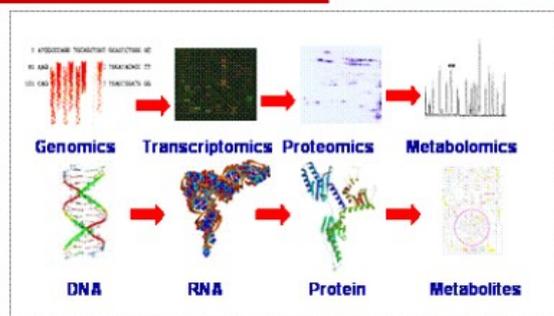
Молекулярная биология (МБ) появилась как раздел биохимии в 1953 году.



Д. Уотсон и Ф. Крик

Бурное развитие методологии всего за 50 лет после появления МБ привело к формированию новых направлений, которые позволяют проводить практически полное исследование любой биологической системы

Направления, для краткости называемые «-омиками» (omics – genomics, transcriptomics и т.д.), – основа медицины XXI века



Протеомика, геномика и биоинформатика определяют высокую скорость накопления данных о биохимии белка.

Протеомика (PROTEins и genOMe) – самая молодая отрасль в молекулярной биологии.

Появилось определение – «постгеномный этап изучения белков».

Сразу выделилось медицинское направление: в первую очередь стали изучать белки, важные для понимания механизма заболевания и диагностики

Протеомика определяет изучение белков как стратегическое направление также в биологии, биотехнологии и фармакологии

Движение генетической информации – от носителя информации (ДНК) к закодированному объекту (белки). Генетическая информация реализуется через функцию белков.

Функции нуклеиновых кислот:

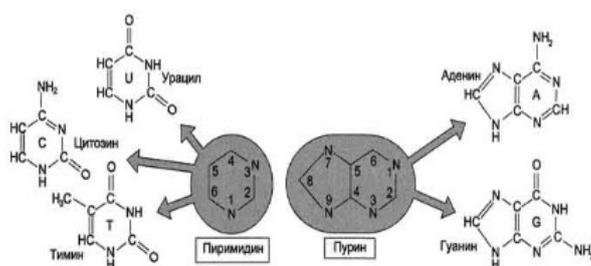
- ДНК – хранение и передача информации
- РНК – (мРНК, тРНК, рРНК) воспроизведение информации, хранящейся в молекулах ДНК

ДНК и РНК состоят из мономерных единиц – нуклеотидов

Каждый нуклеотид содержит 3 компонента:

- азотистое основание,
- моносахарид (рибозу или дезоксирибозу),
- остаток фосфорной кислоты

В состав мононуклеотидов входят пуриновые и пиримидиновые азотистые основания



Отличия ДНК от РНК

ДНК	РНК
1. дезоксирибоза	рибоза
2. А, Т, Г, Ц	А, У, Г, Ц
3. двухцепочечная	одноцепоч...
4. жесткая структура	лабильная

Структура определяет функции Н.К.

Наиболее консервативные по структуре и свойствам 2-хцепочечные ДНК являются хранителями наследственной информации.

Более лабильные и менее консервативные по структуре РНК обеспечивают передачу генетической информации для реализации процессов жизнедеятельности организма.

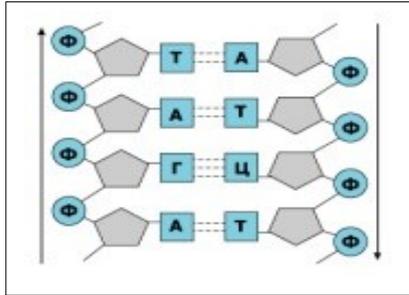
Структура ДНК от Мишера(1869) до Уотсона и Крика (1953)

Правила Чаргаффа, 1951 г. :

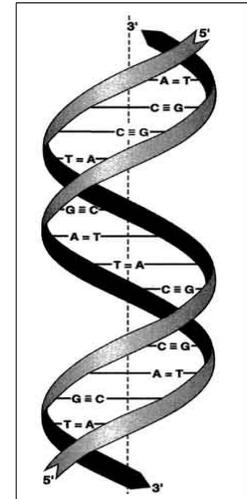
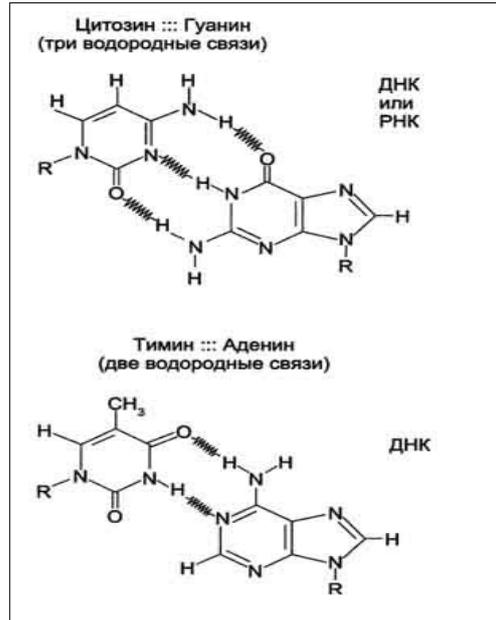
1. Пур осн = Пир
2. А = Т (А/Т = 1)
3. Г = Ц (Г/Ц = 1)
4. NH₂ у C₆ = О у C₆
или Г+Т = А+Ц

Вторичная структура ДНК (фрагмент двойной спирали). Обращенные внутрь

комплементарные азотистые основания соединены водородными связями.



Комплементарные основания уложены в стопку в сердцевине спирали. Между основаниями двухцепочечной молекулы в стопке возникают **гидрофобные взаимодействия**, стабилизирующие двойную спираль



ДНК. Молекулы ДНК состоят из двух антипараллельных цепей с направленностью нуклеотидов. Цепи закручены относительно друг друга в правозакрученную спираль так, что на один виток приходится примерно 10 пар нуклеотидов.

В клетке человека ДНК больше в 1000 раз, чем в клетке *e. Coli*. Это наделяет эукариот большими потенциальными возможностями. Другое отличие ДНК высших организмов ассоциирована с основными белками – гистонами.

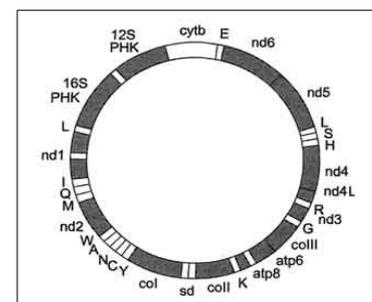
ДНК эукариот связаны с **гистоновыми и негистоновыми** белками. Комплекс белков с ядерной ДНК клеток называют **хроматином**. Гистоны осуществляют компактизацию и суперспирализацию ДНК. Четыре гистона H2A, H2B, H3 и H4 образуют белковый октамер (H2A, H2B, H3, H4)₂ - "**нуклеосомный кор**". Молекула ДНК "накручивается" на поверхность гистонового октамера, совершая 1,75 оборота (около 146 пар нуклеотидов). Этот комплекс гистонов с ДНК служит основной структурной единицей хроматина, её называют "**нуклеосома**".

Третичная структура ДНК – суперспирализация.

Общая длина ДНК всех 46 хромосом клетки **составляет 1,74 м**, но она упакована в ядре, диаметр которого в миллионы раз меньше.

При участии структурных, регуляторных белков и ферментов, участвующих в синтезе ДНК и РНК, нить нуклеосом преобразуется в высококонденсированный комплекс белков и ДНК.

Митохондрии имеют собственный уникальный геном, наследуемый по материнской линии. Митохондриальный геном человека представлен одной кольцевой молекулой ДНК из 16 569 нуклеотидных пар.



Синтез ДНК у эукариотов происходит в S-фазу клеточного цикла.

Инициацию репликации регулируют специфические сигнальные белковые молекулы - **факторы роста**, которые связываются рецепторами мембран клеток, которые передают сигнал, побуждающий клетку к началу репликации. В **точке начала репликации** происходит локальная денатурация ДНК, цепи расходятся и образуются две **репликативные вилки**, движущиеся в противоположных направлениях (ферменты - нуклеазы).

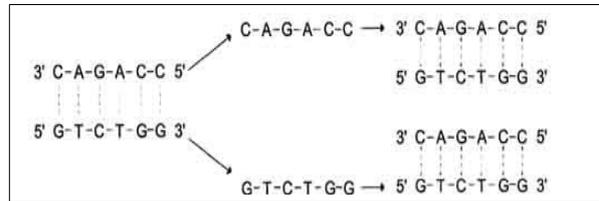
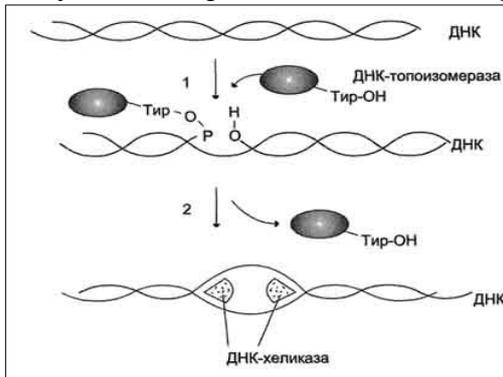
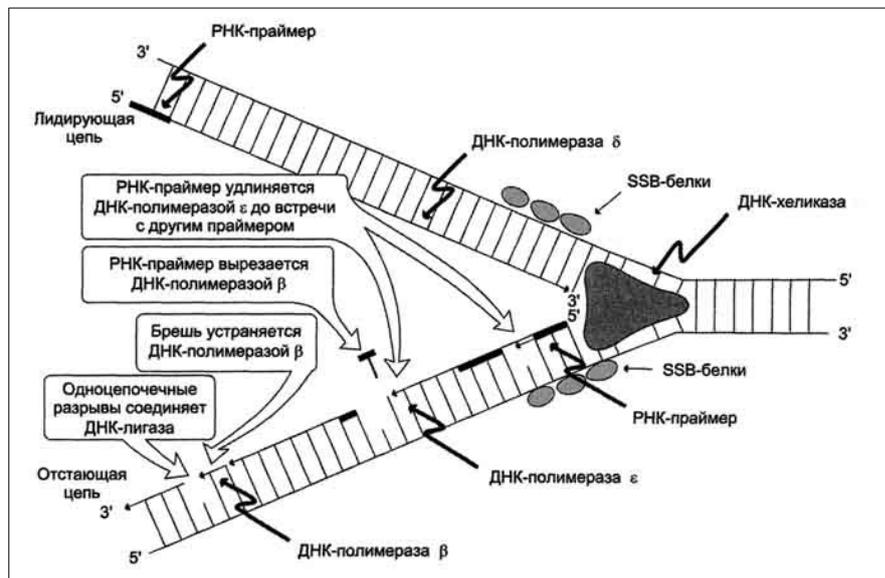


Схема участка ДНК в процессе репликации. Выбор азотистыми основаниями своего места на матрице дочерних цепей определяет комплементарность



Ферменты репликации:

Олигонуклеотид, синтезированный **ДНК-полимеразой α** и образующий небольшой двухцепочный фрагмент с матрицей позволяет присоединиться **ДНК-полимеразе δ** и продолжить синтез новой цепи в направлении от 5'- к 3'-концу по ходу раскручивания репликативной вилки.

Лекция 14. Биосинтез РНК (транскрипция). Понятие о мозаичной структуре генов, первичном транскрипционе, посттрансляционной достройке РНК, альтернативном сплайсинге. Биосинтез белков. Концепция: один ген - один белок. Роль матричной РНК. Транспортная РНК - адаптор между нуклеотидами и аминокислотами.

Постулаты Крика, характеризующие генетический код:

- Код триплетный
- вырожденный
- универсальный
- линейный (коллинеарный)

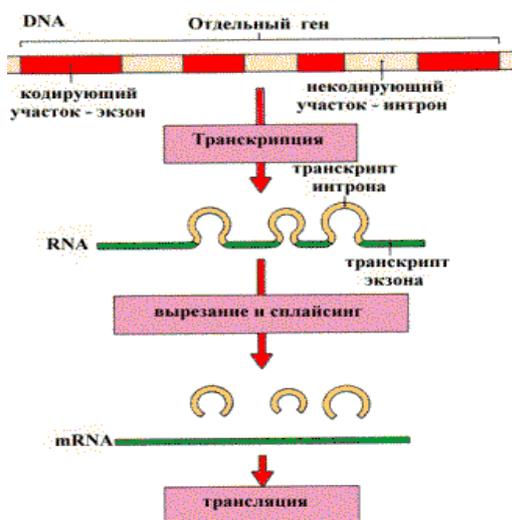
Синтез РНК — транскрипция

Транскрипция, как и репликация ДНК, — эндэргический процесс, сопряженный с использованием нуклеозидтрифосфатов в качестве субстратов и источников энергии.

РНК—полимераза катализирует синтез всех типов РНК. Особенностью действия этого фермента является то, что он предварительно узнает ту часть ДНК, которую необходимо транскрибировать, и присоединяется к ней. Участок, с которым связывается РНК—полимераза, называется **промотором**.

Последовательность оснований ДНК ниже сайта промотора с направлением от 3 к 5 используется в качестве матрицы для синтеза РНК. Другая цепь остается нетранскрибируемой. РНК-полимераза вместе с растущей цепью РНК перемещается по матрице, пока не достигнет терминирующего кодона.

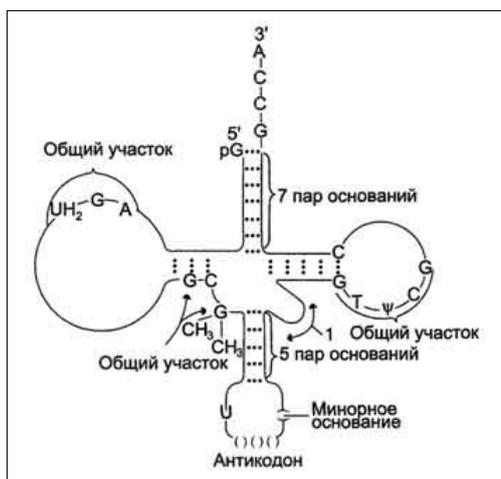
В эукариотической ДНК информация, необходимая для синтеза белка, хранится на участках — **экзонах**, разделенных **интронами** — участками не содержащими генетической информации (некодирующие участки).



При транскрипции гена сначала образуется **первичный транскрипт**, который затем подвергается доработке — **процессингу**. Суть доработки заключается в вырезании интронов (**сплайсинг**) из мРНК перед трансляцией и в присоединении характерных для мРНК концевых последовательностей.

Основные компоненты белоксинтезирующей системы: - мРНК и тРНК

- аминокислоты
- рибосомы



Уникальная структура тРНК

Академик Баев открыл
валинтранспортную РНК

Лекция 15. Этапы синтеза белка. Строение рибосомы. Последовательность событий при образовании полипептидной цепи. Функционирование полирибосом. Универсальность

биологического кода и механизма биосинтеза белков. Антибиотики - ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков. Регуляция биосинтеза белков у про- и эукариотов. Теория Жакоба и Моно, теория Г.П. Георгиева.

В процессе трансляции различают 3 стадии: - инициация
 - элонгация
 - терминация

mРНК содержит информацию о структуре синтезируемого белка и используется в качестве матрицы. У человека около 50 различных тРНК обеспечивают включение аминокислот в белок. тРНК называют "адапторными молекулами", так как к акцепторному концу этих молекул может быть присоединена определённая аминокислота, а с помощью антикодона они узнают специфический кодон на мРНК. Некоторые тРНК способны связываться больше чем с одним кодоном.

В процессе синтеза белка на рибосоме связывание антикодонов тРНК с кодонами мРНК происходит по принципу комплементарности и антипараллельности.

Активацию аминокислот катализирует фермент аминоацил-тРНКсинтетаза.

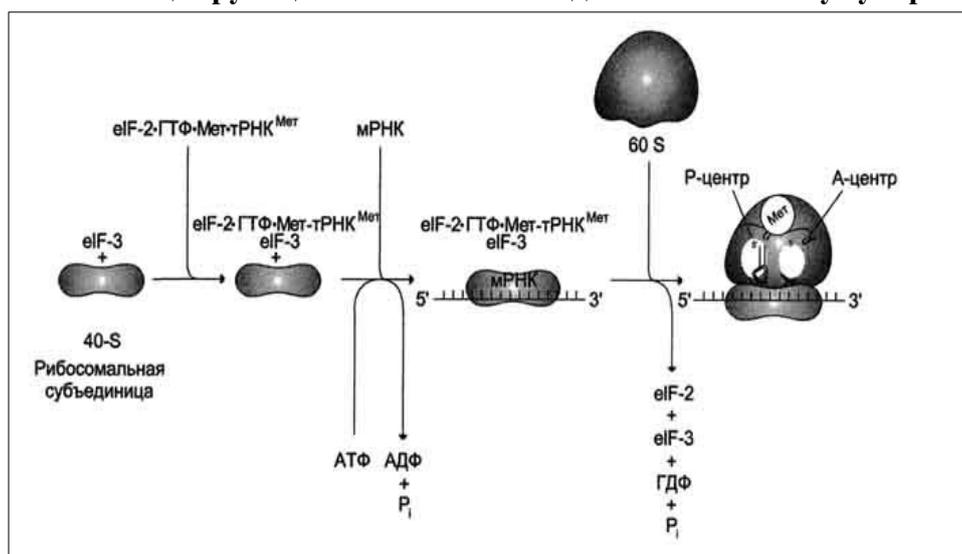
Аминокислота + тРНК + АТФ = аминоацил-тРНК + АМФ + РР

Мет-тРНК^{Мет} объединяется с малой субъединицей рибосомы в форме тройного комплекса: Мет-тРНК^{Мет}, eIF-2 и ГТФ. Образовавшийся более сложный четырёхкомпонентный комплекс присоединяется к 5'-концу мРНК с помощью нескольких дополнительных факторов, и малая субъединица начинает скользить по мРНК до тех пор, пока антикодон Мет-тРНК^{Мет} не свяжется с иницирующим кодоном AUG. При этом в комплексе происходит изменение состава иницирующих факторов, и ускоряется присоединение 60S субъединицы рибосомы, сопровождающееся гидролизом ГТФ. Мет-тРНК^{Мет} занимает на рибосоме Р-центр.

Включение каждой аминокислоты в белок происходит в 3 стадии, в ходе которых:

- aa-тРНК каждой входящей в белок аминокислоты связывается с А-центром рибосомы;
- пептид от пептидил-тРНК, находящейся в Р-центре, присоединяется к α-NH₂-группе аминокислотного остатка aa-тРНК А-центра с образованием новой пептидной связи;
- удлинённая на один аминокислотный остаток пептидил-тРНК перемещается из А-центра в Р-центр в результате транслокации рибосомы.

Образование иницирующего комплекса в ходе синтеза белка у эукариот

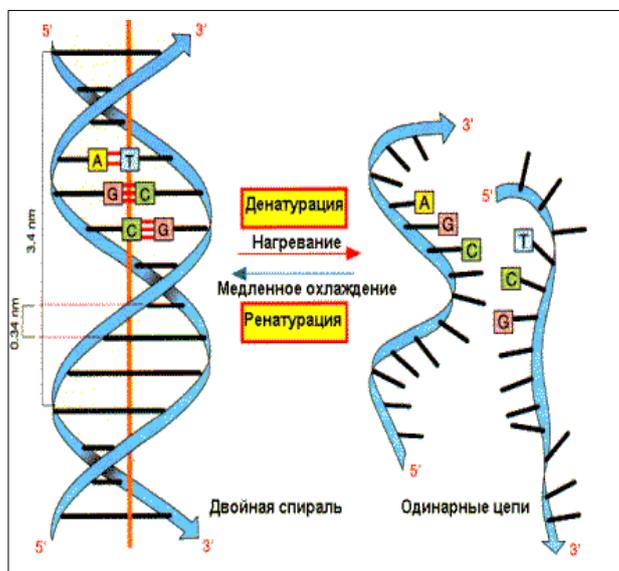


Денатурация и ренатурация ДНК

ДНК способна к денатурации (плавлению) при повышении температуры до 80—90° и ренатурации при последующем охлаждении.

Причинами, вызывающими повреждение DNA может быть действие факторов окружающей среды:

ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, определённые химические соединения.



Репарация ДНК.

Поврежденные участки ДНК или ошибочно встроенные нуклеотиды удаляются в результате действия специальных эндо- и экзонуклеаз.

Образующиеся промежутки заполняются с помощью DNA—полимеразы и затем сшиваются лигазами с

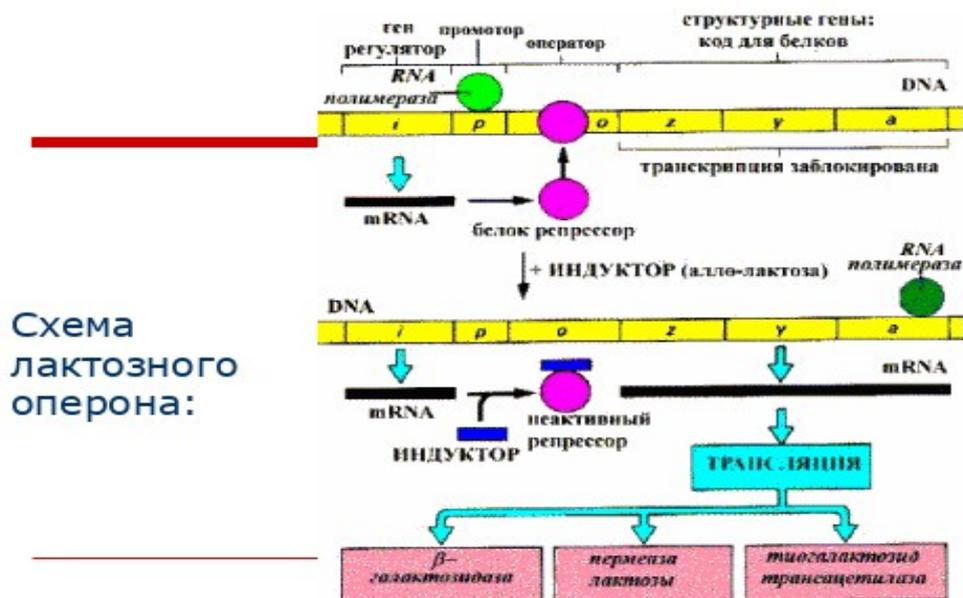
Регуляция синтеза белка

Концентрация многих белков в клетке непостоянна и изменяется в зависимости от состояния клетки и внешних условий. Это происходит в результате регуляции скоростей синтеза и распада белков. Регуляция экспрессии генов может осуществляться на любой стадии на пути от гена до образования функционально активного белка.

Регуляция транскрипции

Транскрипция генов может подавляться или активироваться, т.е., синтез белков может быть **репрессирован или индуцирован**.

Оперон —участок ДНК, кодирующий строение, как правило, функционально связанных белков и содержащий регуляторную зону, контролирующую синтез этих белков.



Регуляция действия генов и клеточная дифференцировка

В клетках животных кратковременная адаптивная индукция и репрессия синтеза белков возникает при изменении концентрации определенных веществ: субстратов, продуктов метаболических путей, гормонов. Однако также существуют длительные, часто сохраняющиеся на протяжении всей жизни индукция и репрессия, возникающие в ходе клеточной дифференцировки. Разные дифференцированные клетки одного организма имеют одинаковый набор генов, но, как правило, отличаются по белковому составу. Различия клеток при дифференцировке возникают в результате **репрессии** одних генов и **дерепрессии** других.

Ингибиторы матричных биосинтезов. Использование некоторых лекарственных средств из группы антибиотиков основано на ингибировании матричных биосинтезов, протекающих в микроорганизмах, вызывающих инфекцию. Тетрациклин ингибирует элонгацию, блокируя центр связывания aa—тРНК на рибосоме, эритромицин ингибирует транслокацию.

Противоопухолевые антибиотики (актиномицин D, рубомицин и т.д.) нарушают структуру ДНК и ингибируют репликацию ДНК и (или) транскрипцию. Лекарственные средства этой группы не обладают абсолютной избирательностью по отношению к DNA опухолевых клеток, поэтому они достаточно токсичны. Однако избирательность в их действии всё же имеется, но объясняется не ДНК, а другими факторами, например, отличиями проницаемости мембран опухолевых клеток, особенностями метаболизма и т.д.

Генные мутации

Замена нуклеотида в кодоне. Такое изменение может привести к изменению **смысла** кодона — **миссенс** мутации, и появлению в белке новой аминокислоты.

Делеция — утрата мономера из цепи. Может быть утрата фрагмента DNA, состоящего из трех нуклеотидов или количества нуклеотидов кратного трем. В этом случае выпадает один кодон или несколько, а в белке утрачивается одна или несколько аминокислот.

Вставка дополнительных мономеров. В случае вставки фрагмента из трех нуклеотидов (или количества кратного трем) синтезируется белок удлинённый на одну или несколько аминокислот.

Мутации в половых клетках передаются по наследству и могут проявляться как **наследственная болезнь**, связанная со структурными и функциональными изменениями белков. Мутации в соматических клетках могут вызывать различные функциональные нарушения, а иногда трансформацию клеток и развитие опухолей. Если в результате мутации свойства белка изменились в лучшую сторону и повышают жизнеспособность организма, то такие мутации биологически полезны и являются средством естественного отбора.

Полиморфизм белков

При филогенезе происходит усложнение генома по двум причинам: удвоение генов и независимые мутации в них. Образовавшиеся варианты генов у отдельных особей распространяются в популяции в результате наследования. Так формируется генетическая неоднородность, ведущая к неоднородности (**гетерогенности**) фенотипической.

Полиморфизм белков обуславливает существование разных форм белка, выполняющего одинаковые или очень похожие функции. **Первый тип** полиморфных белков связан с увеличением числа *локусов*, кодирующих определённый белок в хромосоме, в результате удвоения и мутаций, т. е. имеет место группа сходных локусов в геноме индивида. Гены этих белков *не аллельны*, они занимают разные локусы (HbA, HbA2, HbF). **Второй тип** полиморфных белков — продукты *аллельных генов* (HbA, HbS) — то есть имеет место множество аллелей в генофонде популяции. Полиморфизм белков настолько велик, что можно говорить о биохимической индивидуальности организма.

Раздел VI. БИОХИМИЯ МЕМБРАН. БИОХИМИЯ КРОВИ. СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ, СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА

Лекция 16. Строение и функции клеточных мембран. Липидный состав мембран и строение липидного бислоя. Белки мембран. Гликолипиды и гликопротеиды мембран. Общие свойства мембран. Механизмы переноса веществ через мембраны. Мембранные белки - рецепторы; трансмембранная передача сигналов в клетку. Возрастные особенности состава, структуры и функции мембран. Разнообразие мембранных структур и функций.

Наука, изучающая структуру и функции биологических мембран, называется мембранологией. Подавляющее большинство известных заболеваний человека и животных являются либо прямым следствием нарушения мембран, либо процессами в большей или меньшей степени сопряженными с ними.

С другой стороны, действие многих лекарственных препаратов направлено на изменение функции мембран, а эффективность лекарств зависит от их способности проникать через мембраны или связываться с ее рецепторами.

Подавляющее большинство известных заболеваний человека и животных являются либо прямым следствием нарушения мембран, либо процессами в большей или меньшей степени сопряженными с ними.

С другой стороны, действие многих лекарственных препаратов направлено на изменение функции мембран, а эффективность лекарств зависит от их способности проникать через мембраны или связываться с ее рецепторами.

Основными компонентами мембран являются ФЛ (фосфолипиды и СФМ), которые образуют билипидный слой мембран. СФМ много в мембранах нервных клеток, в большинстве клеток больше фосфолипидов.

На долю ФЛ приходится от 40-90% всех липидов мембран.

В мембранах обязательно присутствует холестерин (1/3 липидов мембран, он преимущественно находится в плазматических мембранах и расположен, в основном, в наружном слое). ХСН выполняет роль амортизатора мембран и защищает ПНЖК мембран от ПОЛ.

В мембранах много белков.

От 6-8 видов в мембранах саркоплазматического ретикулума и более чем 100 видов в плазматических мембранах. Количество белков в мембранах зависит от выполняемой ими функции.

По степени прочности связывания белков с мембраной, белки делятся на слабосвязанные – периферические белки (30% от всех белков мембран) и прочносвязанные – интегральные белки (70% от всех белков мембран).

Периферические белки свободно перемещаются в латеральной плоскости или присоединены к интегральным белкам.

Белки мембран по функциям делятся на 1) структурные, 2) ферменты (в том числе транспортные белки), 3) рецепторы.

Структурные белки образуют скелет мембраны. Эти белки располагаются на поверхности липидного бислоя мембран.

В мембранах локализовано большое количество ферментов, в том числе ионных насосов. Некоторые из мембранных ферментов локализуются только в определенных мембранах и могут использоваться в качестве маркеров этих мембран: у плазматических мембран - 5'-нуклеотидаза, аденилатциклаза, натрий-калиевая АТФ-аза; маркерами аппарата Гольджи служат Гольджи-маннозидаза, галактозилтрансфераза и сиалилтрансфераза; маркером внутренней митохондриальной мембраны служит АТФ-синтаза

В мембранах имеются рецепторы. Это сложные белки, типа истинных ГП, участвующих в связывании лигандов (гормонов, лекарств, метаболитов). Рецепторы имеют сложное строение, в них различают узнающую часть (углеводная часть ГП), сопрягающую часть (погружена в мембрану и служит для закрепления в ней) и каталитическая часть (обладает ферментативной активностью).

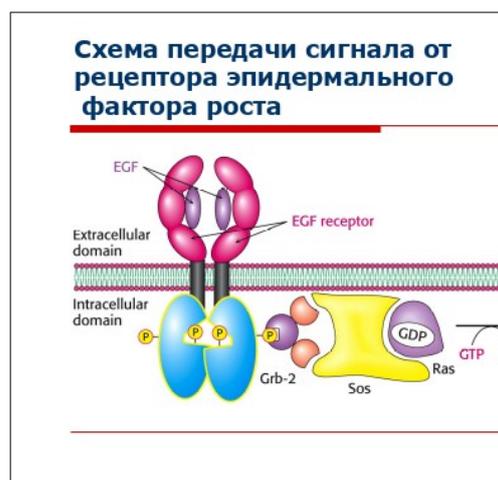
В мембране располагаются белки-транспортёры различных веществ и ионов. Эти белки образуют каналы или транспортные системы. Благодаря им в клетке поддерживается постоянство внутренней среды, ее объем, осуществляется питание клетки и выводятся конечные продукты обменов.

Классификация мембранных рецепторов.

Участие Са-связывающих белков в различных внутри- и внеклеточных процессах.

Перенос веществ и информации через мембраны включает в себя:

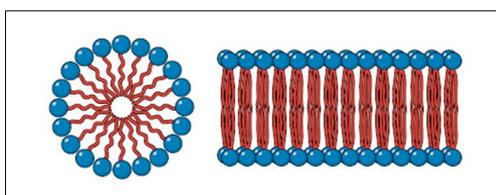
- 1) трансмембранное перемещение малых молекул (пассивный и активный транспорт);
- 2) трансмембранное перемещение крупных молекул (эндоцитоз и экзоцитоз);
- 3) передача сигнала через мембраны (передача гормонального сигнала и интернализация сигнала, сопряженная с эндоцитозом рецепторов, например, для ЛПНП);
- 4) межклеточные контакты и коммуникации



Болезни, связанные с мембранами

Болезнь	Мутации
Ахондроплазия	Мутации в гене, кодирующем рецептор фактора роста фибробластов
Семейная гиперхолестеринемия	Мутации в гене, кодирующем рецептор к ЛПНП
Фиброз поджелудочной железы	Мутации в гене, кодирующем транспортер хлора
Синдром удлинения QT	Мутации в гене, кодирующем ионные каналы в сердце
Болезнь Вильсона-Коновалова	Мутации в гене, кодирующем медь-зависимую АТФ-азу
Врожденный сфероцитоз	Мутации в генах, кодирующих спектрин или другие Структурные белки мембран эритроцитов
Метастазирование	Мутации, приводящие к аномалиям олигосахаридных цепей в мембранных гликопротеинах и гликолипидах

Образованию мицелл способствует дестабилизация бислоевой структуры мембраны липидами с одной жирной кислотой



Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1971)
Эрл Сазерленд



Установил, что действие некоторых гормонов опосредуется так называемыми вторичными посредниками. Обнаружил, что таким вторичным посредником может быть 3'-5'-циклическая

Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине (1992)
Э. Фишер и Э. Кребс



• **Э. Фишер.** Провел классические работы в области энзимологии, исследовал механизм действия амилазы. Показал, что активность гликогенфосфоорилазы может регулироваться путем обратимого фосфорилирования и дефосфорилирования.



• **Э. Кребс.** Исследовал ферменты гликолиза. Установил, что активность гликогенфосфоорилазы может регулироваться путем обратимого фосфорилирования (под действием протеинкиназы) и дефосфорилирования (под действием фосфатазы).

Лекция 17. Биохимия крови. Белки плазмы крови. Белковые фракции, физиологическое значение отдельных белков. Диспротеинемия, парапротеинемия, врожденные дефектопротеинемии. Методы выявления белков крови.

Определение плазмы и сыворотки крови.

Концентрация белков плазмы крови взрослого здорового человека.

Место синтеза белков крови.

Альбумины, глобулины, электрофоретические фракции белков сыворотки крови. Альбуминово-глобулиновый индекс.

Функции белков крови, индивидуальные представители основных групп белков.

Нормопротеинемия, гипо- и гиперпротеинемия. Парапротеинемии и дефектопротеинемии (врожденные и приобретенные). Причины и диагностическое значение выявления этих состояний.

Белки – маркеры патологических состояний.

Известные в настоящее время диагностически значимые белки можно, по нашему мнению, разделить на несколько групп:

- Стадиоспецифические (эмбрио-и фетоспецифические)
- Аномальные (возникшие в результате мутаций, например, HbS)
- Ассоциированные с развитием особого физиологического состояния (белки беременности, белки-реагенты и др.)
- Ассоциированные с развитием патологического процесса (маркеры: опухолей, в т.ч. онкофетальные; воспаления; например, СРБ; деструкции; гипоксии и др.)

Биохимические и иммунохимические методы выявления белков крови. Качественный и количественный анализ.

В клинической лабораторной практике ИммуноФерментный Анализ (ИФА) является определяющим иммунологическим методом индикации антигенов-маркеров для диагностики:

- опухолей,
- заболеваний соединительной ткани,
- эндокринной системы,
- бактериальных и вирусных инфекций

□ и т. д.

В истории Астраханской государственной медицинской академии есть исключительные вехи, ставшие судьбоносными для мировой медицинской науки и практики. В Астрахани в 1963 году впервые была выявлена секреция в кровь белка альфа-фетопротеина при первичном раке печени у человека, ставшего первым маркером опухолей.



Профессор Ю.С. Татаринов с коллегами, 1968 г.



**Лауреаты Премии «Призвание» 2004 года
Гарри Израйлевич Абелев и Юрий Семенович Татаринов
Награждены за изучение фундаментальных основ выявления белков - маркеров рака**

Классификация онкомаркеров по их биологической функции.

Онкофетальные антигены:

- Раково-эмбриональный антиген
- Альфа-фетопротеин
- Хорионический гонадотропин человека
- СА 125
- СА 15_3
- СА 19_9

Ферменты:

- Кислая фосфатаза простаты

- Лактатдегидрогеназа
- Нейроспецифическая енолаза
- Специфический антиген простаты

Гормоны:

- Адrenокортикотропный гормон
- Антидиуретический гормон
- Кальцитонин
- Паратгормон
- Пролактин

Рецепторы:

- Прогестероновые
- Эстрогеновые

Другие соединения:

- Ферритин
- Бета2-микроглобулин
- Иммуноглобулины
- Тканевой специфический антиген

Раздел VII. ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ

Лекция 18. Глюкоза - важнейший метаболит углеводного обмена. Роль углеводов в питании. Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. Синтез и распад гликогена - основного резервного полисахарида.

Лекция 19. Анаэробный распад глюкозы (гликолиз). Механизм и распространение в тканях. Физиологическое значение анаэробного распада глюкозы, его энергетическая ценность. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, последовательность реакций. Участие витаминов в процессе образования активного ацетата.

Лекция 20. Пентозофосфатный путь окисления глюкозы. Физиологическое значение, энергетический баланс. Химизм окислительной цепи. Глюконеогенез. Аллостерический механизм регуляции анаэробного, аэробного путей распада глюкозы и глюконеогенеза; роль АМФ, АДФ и АТФ как аллостерических модификаторов. Роль адреналина, глюкагона и инсулина в поддержании постоянного уровня глюкозы в крови. Сахарные кривые, их диагностическое значение. Наследственные нарушения обмена углеводов. Гликогенозы и агликогенозы.

Лекция 21. Схема катаболизма основных пищевых веществ - углеводов, жиров, белков (аминокислот). Основные функции ЦТК в клетке. Структурная и функциональная связь между ЦТК и дыхательной цепью.

Углеводы пищи и организма. Углеводы - основные поставщики энергии в организм человека. Структурная роль углеводов. Значение глюкуроноидов в детоксикации эндогенных ядов и ксенобиотиков.

Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте. Амилаза слюны и панкреатическая α -амилаза. Олигосахаридазы. Синдром мальабсорбции углеводов. Всасывание моносахаридов.

Поступление глюкозы в клетку. Белки-переносчики глюкозы: строение, локализация, модус-операнди.

Глюкоза - важнейший метаболит углеводного обмена. Синтез и распад гликогена - основного резервного полисахарида. Гормональный контроль гликогенолиза.

Анаэробный распад глюкозы (гликолиз). Механизм и распространение в тканях. Гормональный контроль гликолиза. Воздействие инсулина, тиреоидных гормонов и соматотропина на гексокиназную, фосфофруктокиназную и пируваткиназную реакции.

Физиологическое значение анаэробного распада глюкозы, его энергетическая ценность. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, последовательность реакций. Основные ферменты. Участие витаминов в процессе образования активного ацетата.

Пентозофосфатный путь окисления глюкозы. Физиологическое значение, энергетический баланс. Химизм окислительной цепи.

Глюконеогенез. Аллостерический механизм регуляции анаэробного, аэробного путей распада глюкозы и глюконеогенеза; роль АМФ, АДФ и АТФ как аллостерических модификаторов. Роль адреналина, глюкагона и инсулина в поддержании постоянного уровня глюкозы в крови.

Особенности обмена углеводов в различных тканях (скелетных мышцах, кардиомиоцитах, мозге).

Сахарные кривые, их диагностическое значение. Сахарный диабет. Классификация. Инсулинзависимый сахарный диабет. Этиология: провоцирующие события, вирусные и химические диabetогены, генетическая предрасположенность. Углеводный, липидный и белковый метаболизм при сахарном диабете.

Инсулиннезависимый сахарный диабет. Генетическая предрасположенность. Патогенез ИНЗД. Патохимические механизмы развития осложнений сахарного диабета.

Гликогенозы (печеночные, мышечные, смешанные формы), агликогенозы (гликогеноз 0). **(Особенности углеводного обмена у детей).**

NB! - взаимное превращение моносахаридов друг в друга (альдозы и кетозы).

В обмене веществ участвуют:

- моносахариды: триозы, тетрозы, пентозы, гексозы! и гептозы;
- дисахариды: сахароза, мальтоза, лактоза (название, формулы)

В тканях животных – 2% углеводов.

В животном рационе – 60-70% -«- (до 75% крахмала, около 25% сахарозы, 5% - лактозы).

Суточная потребность – около 500 г.

У детей при пересчете на 1 кг веса – **в 10 раз больше.**

Роль углеводов в обмене: источник энергии, пластическая, защитная, регуляторная_____

Этапы обмена углеводов

I (ЖКТ)	II (кровь)	III (ткани)
Поступление с пищей;	транспорт	распад, синтез в тканях;
Переваривание;	всосавшихся	образование конеч. прод.
	углев. к тканям	

При переваривании все сложные углеводы превращаются в глюкозу! И фруктозу.

Ферменты переваривания:

Слюна – альфа-амилаза, частично мальтаза.

Сок поджелудочной железы - альфа-амилаза, мальтаза.

Кишечный сок - альфа-амилаза, сахараза, мальтаза, лактаза, конечная декстриназа.

Взаимопревращения при всасывании углеводов (90% поступают в виде глюкозы).

УДФ-гал УДФ-гл

(отсутствие фермента – врожденная непереносимость)

Распределение всосавшихся моносахаридов (в основном, глюкозы):

- 60-70% - в ткани

- 10% - в печень на синтез гликогена

- до 30% - на синтез жиров!!!

Раздел VIII. ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

Лекция №22. Важнейшие липиды тканей человека: резервные, протоплазматические. Ненасыщенные высшие жирные кислоты - незаменимые пищевые факторы. Пути поступления липидов в ткани, образование хиломикрон, упаковка жиров в транспортные липопротеиды. Транспорт жирных кислот альбуминами.

Липиды – сложная, неоднородная группа органических веществ, представление которых на студенческом уровне представляет определенные трудности, в силу их чрезвычайного разнообразия. В литературе встречается огромное количество определений липидов, но *полноценного, стройного определения липидов не существует*. Но есть одно фундаментальное физико-химическое свойство, объединяющее всех представителей этого класса. Это их алифатичность, гидрофобность, полное или частичное неприятие воды и водных растворов.

Функции липидов

К классу липидов относятся различные органические соединения, различающиеся не только по структуре и свойствам, но и по биологической роли. Это обстоятельство обеспечивает широкое разнообразие биологических функций липидов.

Пластическая функция – Большая группа липидов (фосфолипиды, сфинголипиды, гликолипиды, холестерин и др.) образуют основу биологических мембран – их билипидный слой, где гидрофобные хвосты двойного слоя липидных молекул повернуты друг к другу, а полярные, гидрофильные головки обращены наружу и контактируют с водной фазой.

Резервная функция – обеспечивается триацилглицеридами жировой клетчатки. Этот класс веществ практически нерастворим в воде и поэтому легко депонируется в клетках жировой ткани и тканей других видов (липиды в два с лишним раза более энергоемки, 9,3 кКал/г, чем углеводы и белки, 4,1 кКал/г. ; при окислении липидов образуется значительное количество воды; на различных этапах гидролиза и окисления липидов жировой ткани образуется множество продуктов, которые могут выступать в качестве необходимых метаболитов или источников для образования ряда питательных веществ.

Регуляторная функция. К биорегуляторам липидной природы можно отнести: стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины); гормоноиды (прежде всего - простогландины); коферменты липидной природы (КоQ и др.); жирорастворимые витамины (A, D, E, K).

Барьерная функция. Можно выделить следующие барьеры: а) мембранный; б) электрический. Липиды практически не проводят электричество; в) термический - у многих животных слой подкожного жира является защитой от переохлаждения; д) механический – подкожно-жировая клетчатка, благодаря своей рыхлости и эластичности, выступает также в качестве барьера от внешних механических воздействий.

III. Классификации липидов

- **по структуре:** следует сказать, что по причине уже упомянутого крайнего разнообразия класса липидов, их классификация по структуре просто не может быть в достаточной степени стройной и совершенной.

- **по растворимости в воде** (Small, 1968)

Класс	Отношение к воде	Представители
I класс – нерастворимые липиды	Растекаются по поверхности воды	Холестерин, ди- и триглицериды, жирные кислоты с длинной цепью
II класс – нерастворимые полярные	В воде образуют псевдокристаллы (билипидные пленки)	Фосфолипиды, некоторые сфинголипиды и моноглицериды

Условно растворимые в воде - класс IIIA	В малом количестве воды образуют билипидные пленки, а в большом переходят в раствор в виде мицелл	Щелочные соли жирных кислот с длинной цепью (мыла), лизолецитины, лизокефалины и др.
Условно растворимые в воде - класс IIIB	Не образуют псевдокристаллической фазы, образуют мицеллы	Соли желчных кислот

Пищевая ценность жиров

Липиды обеспечивают около 40% от общих энергетических потребностей организма.

В состав пищевого жира входят также незаменимые вещества, жизненно необходимые организму: жирорастворимые витамины А, D, E, K; F (комплекс полиненасыщенных ВЖК)

Суточные потребности в пищевых липидах составляют 60-100 г, хотя эта цифра может сильно варьировать в зависимости от физической активности человека, температуры окружающей среды.

Массовое соотношение белка, жира и углеводов пищи составляет в среднем 1:1:4.

Особенности липидного обмена у детей

Но у грудных детей переваривание липидов начинается уже в желудке, т.к. жир грудного женского молока находится в эмульгированном состоянии и рН желудочного сока новорожденного колеблется в диапазоне 5-5,5, что обеспечивает активность желудочной липазы; в слизистой корня языка и глотки новорожденного ребенка синтезируется особый фермент – лингвальная липаза, он секретруется во время сосательных движений и, попадая с молоком в желудок, оказывает там ферментативное липолитическое действие.

После рождения роль резервно-энергетической функции липидов становится значительно выше, т.к. потребность ребенка в энергии для обеспечения всех жизненных функций резко возрастает. Структура и химический состав жировой ткани плода имеет значительные количественные отличия от таковой у взрослого человека, она более гидратирована 56,5% (содержание липидов - 33,5%). Процент насыщенных жирных кислот у новорожденного значительно выше, чем у детей старшего возраста и еще выше, чем у взрослых, что свидетельствует о преимущественном синтезе этих кислот из углеводов.

Потребности новорожденного в жирах полностью покрываются молоком матери. Жир женского молока не отличается от жира коровьего молока в количественном соотношении, однако, значительно отличается по качественному составу.

Переваривание липидов

В организме взрослого человека переваривание жиров начинается в 12-перстной кишке. Но гидролиз липидов в ЖКТ возможен только после предварительного эмульгирования. Функцию эмульгаторов выполняет секретлируемая печенью желчь, точнее дифильные компоненты желчи: фосфоглицериды и, особенно, *желчные кислоты*, которые являются прекрасными адаптерами между алифатическими липидами и полярным водным раствором. Еще более выражены полярные группировки у глициновых и тауриновых солей желчных кислот, присутствующих также в желчи. Функции желчных кислот и их солей:

1. эмульгирование пищевых жиров; 2. активация панкреатической липазы;
3. участие во всасывании продуктов переваривания липидов в тонком кишечнике.

Главным пищеварительным ферментом гидролиза жиров является *панкреатическая липаза*, синтезируется в поджелудочной железе в неактивной форме –

пролипазы, которая при попадании в 12-перстную кишку активируется с помощью колипазы. В процессе активации принимают участие также желчные кислоты.

Пищеварительный гидролиз триглицеридов под действием липаз протекает следующим образом: сначала разрываются «крайние» сложноэфирные связи – в 1-м и 3-м положениях. Гидролиз последней сложноэфирной связи во 2-м положении происходит значительно труднее и медленнее. При этом сначала происходит трансферазный ферментативный перенос остатка ВЖК от 2-го положения в 1-е (т.е. на край глицеринового остатка) и только после этого – липазный разрыв связи.

Всасывание липидов происходит в проксимальных отделах тонкого кишечника.

Липофильные фракции: глицерин и короткоцепочечные ВЖК всасываются непосредственно в кровь. Транспорт высших жирных кислот кровью осуществляется в связанном состоянии – в комплексе с главным транспортным белком плазмы крови – альбумином.

Нерастворимые фракции продуктов переваривания липидов: нейтральные жиры, длинноцепочечные ВЖК, холестерин, его эфиры и др., не способны к прямому поглощению энтероцитами из-за большого размера (0,5 мкм). Поэтому в проксимальных отделах тонкого кишечника происходит дополнительное дробление микрокапелек. В этом процессе принимают участие уже описанные гидрофильные факторы – Под действием фосфолипидов, желчных кислот и их солей образуются мельчайшие мицеллы, в центре которых находятся гидрофобные три-, ди- и моноглицериды, ВЖК, эфиры холестерина, а на поверхности – гидрофильные структуры. Микроскопические размеры образованных мицелл позволяют энтероцитам поглощать их путем эндоцитоза.

В желчи гепатобилиарной системы содержится лишь 10-15% общей массы желчных кислот; остальной их пул в этот момент находится в просвете ЖКТ или в портальном кровотоке. Мицеллярные желчные кислоты через портальный кровоток проникают в печень. А далее с желчью возвращаются в двенадцатиперстную кишку (*гепато-энтеральная* циркуляция). Главное назначение этого процесса – предотвращение крупных потерь желчных кислот и их солей. За сутки молекула желчной кислоты совершает в среднем 6-8 таких циклов.

Ресинтез жиров в кишечной стенке.

Попавшие из просвета кишечника внутрь энтероцитов продукты переваривания липидов могут тут же участвовать в синтезе триглицеридов, фосфолипидов и других жиров. Назначение этого процесса – образование аутогенных липидов. Ресинтез липидов в кишечной стенке может проходить двумя путями: а) начиная от моноглицеридов и б) начиная с глицерина. Однако процесс обратного синтеза жиров не является тотальным, т.к. гидролиз липидов в ЖКТ никогда не протекает полностью. В результате, среди продуктов переваривания жиров встречаются в достаточном количестве моно-, ди-, и даже триглицериды, которые именно в таком виде попадают в процессе всасывания в энтероциты. Эти триглицериды, разумеется, не подвергаются ресинтезу и могут в неизменном виде транспортироваться в жировые депо.

Транспорт всосавшихся липидов

Транспорт липидов в организме осуществляют липопротеины биологических жидкостей, причем каждый из четырех классов выполняет свою роль в транспорте липидов.

В энтероцитах образуется огромное (по клеточным масштабам) гидрофобное ядро, состоящее из нейтральных жиров (моно-, ди и триглицериды), длинноцепочечных ВЖК,

холестерина и его эфиров. По периферии эта жировая капля окружается слоем дифильных адаптеров, в основном это фосфолипиды, небольшое количество холестерина и специфические белки *аполипопротеины*. Сформированная таким образом частица носит название *хиломикрона* (ХМ). В состав хиломикронов входит около 80% триглицеридов, 8% холестерина, 7% фосфолипидов и примерно 2% аполипопротеинов.

Липиды в составе хиломикронов транспортируются от кишечника через лимфатическую систему в кровь и далее по двум адресам: в печень и жировую ткань. Содержание хиломикронов в общем кровотоке очень вариабельно, а через 10-12 часов после последнего приема пищи ХМ могут полностью исчезать из общего кровотока.

Хиломикроны - самые большие частицы плазмы крови (0,1-5 мкм) не могут целиком проникать внутрь жировой клетки, поэтому подвергаются гидролизу на поверхности эндотелия капилляров жировой ткани при участии фермента *липопротеидлипазы*. Компоненты гидролиза попадают внутрь адипоцита, где подвергаются обратному ресинтезу. Липиды хиломикронов, попавшие в синусоиды печени, усваиваются аналогичным образом.

В печени осуществляется синтез и секреция в кровь *липопротеидов* двух типов: *липопротеиды очень низкой плотности* (ЛПОНП) и *липопротеиды высокой плотности* (ЛПВП). ЛПОНП, уже в процессе их транспорта кровью, под действием *липопротеидлипазы* превращаются в *липопротеиды низкой плотности* (ЛПНП), которые улавливаются специальными рецепторами клеток периферических тканей ("окаймленные рецепторные ямки") и путем эндоцитоза, попадают внутрь клеток. Только липиды от ЛПНП могут усваиваться клетками периферических тканей. Биологическая роль ЛПВП заключается в том, что они осуществляют обратный транспорт избытка жиров от периферических тканей в печень. ЛПВП снижают, таким образом, уровень холестерина в тканях, уменьшая риск возникновения атеросклероза; именно поэтому их иногда называют "хорошими" *липопротеидами*.

Лекция 23. Катаболизм жиров в тканях. Внутриклеточный липолиз, каскадный механизм активации липазы. Энергетический баланс окисления триглицеридов в тканях. Значение метионина и холина для обмена липидов.

II. Внутриклеточный липолиз

Основная часть запасной энергии организма депонируется триглицеридами жировой ткани. 95% триглицеридов человеческого организма содержится в жировых депо (энергетический запас). Реализация этой энергии путем поэтапного окисления триглицеридов. Первый этап - *внутриклеточный липолиз*, происходит еще внутри адипоцитов. Этот процесс осуществляется в три реакции:

- гидролиз первой сложноэфирной связи триглицерида, заканчивающийся образованием диглицерида и ВЖК, катализируется триглицеридлипазой;
- гидролиз третьей сложноэфирной связи диглицерида с образованием моноглицерида и ВЖК, катализируется диглицеридлипазой;
- расщепление диглицерида до моноглицерида и ВЖК, катализируется диглицеридлипазой.

Из трех названных реакций процесса лимитирующей является первая реакция, катализируемая аллостерическим ферментом *триглицеридлипазой*. Запускается этот процесс под влиянием различных внеклеточных гуморальных факторов, наиболее значимыми из которых являются катехоламины (адреналин, норадреналин) и глюкагон. В

результате молекула нейтрального жира еще внутри жировых клеток расщепляется до глицерина и ВЖК. Глицерин, как растворимое в воде вещество, транспортируется кровью в свободном виде. Высшие жирные кислоты транспортируются кровью в комплексе с сывороточным альбумином.

III. Окисление глицерина

Свободный глицерин, попадая в клетки периферических тканей, может идти по различным метаболическим путям, одним из которых является его полное аэробное окисление до углекислого газа и воды через Гликолиз, Окилительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-КоА и Цикл лимонной кислоты.

Энергетический баланс окисления глицерина

Этап	Источник АТФ	Количество АТФ
Реакция активации		-1
Реакция №2	1 НАДН ₂ (цитозольный)	2(3)
Гликолиз	Субстр. фосфорилир.	2
	1 НАДН ₂ (цитозольный)	2(3)
Окисление пирувата	1 НАДН ₂ (митохондриальный)	3
ЦТК	3 НАДН ₂ , 1 ФАДН ₂ , 1 ГТФ	9+2+1
ВСЕГО		20 (22)

IV. Окисление высших жирных кислот включает две стадии:

- β-окисление ВЖК до ацетильной группы (ацетил-КоА);
- окисление ацетильного остатка в цитратном цикле до CO₂ и H₂O.

Поскольку ВЖК находятся, в основном, в цитозоле, а их окисление осуществляется в матриксе митохондрий, то процессу β-окисления предшествует трансмембранный транспорт активированных ВЖК (ацил-КоА) из цитозоля в матрикс сквозь обе мембраны митохондрий. Этот транспорт осуществляется при участии витаминоподобного вещества – карнитина.

β-окисление протекает в матриксе митохондрий и является циклическим процессом, за один виток которого происходит отщепление от окисляемой ВЖК двухуглеродного фрагмента (ацетил). Каждый цикл β-окисления включает 4 последовательных реакции. С каждым оборотом цикла β-окисления происходит укорачивание молекулы жирной кислоты на два атома С. Это происходит до тех пор, пока в последнем цикле не образуются, в результате тиолазной реакции, сразу две молекулы ацетил-КоА.

Образующиеся активированные ацетильные группы (ацетил-КоА) вступают во вторую стадию окисления жирных кислот – цитратный цикл, где сгорают до углекислого газа и воды. При подсчете энергетического баланса учитывается количество образовавшихся молекул ацетил-КоА.

Суммарный энергетический баланс полного аэробного окисления 1 молекулы пальмитиновой кислоты

Фаза	Число АТФ
Активация	-1
β-окисление	7x5=35
Цитратный цикл	12x8=96
СУММА	<u>130</u>

Лекция 24. Образование кетоновых тел: место, механизм, регуляция. Представление о синтезе холестерина. Холестерин как предшественник стероидных гормонов, желчных

кислот, витамина D. Гиперхолестеринемия: ее причины и последствия. Регуляция липидного обмена.

I. Кетоновые тела

К кетоновым телам относят три органических вещества, имеющие общие пути биологического образования и выполняющие единую функцию (за исключением ацетона): *ацетоуксусную кислоту, β-гидроксимасляную кислоту и ацетон*. Физиологическими являются только ацетоуксусная и β-гидроксимасляная кислоты. Ацетон образуется в результате неконтролируемого спонтанного распада ацетоуксусной кислоты и является шлаковым метаболитом, нуждающимся в немедленном выведении из организма. В функциональном плане кетоновые тела являются альтернативой главного «клеточного горючего» – глюкозы, поэтому при сахарном диабете, в условиях внутриклеточного дефицита глюкозы, стимулируется синтез кетоновых тел как единственной полноценной замены глюкозы.

Синтез кетоновых тел протекает только в гепатоцитах. Источником синтеза являются ацетильные группы ацетил-КоА.

II. Синтез высших жирных кислот

Синтез ВЖК – во многом обратный их окислению процесс. Из шести последовательных реакций синтеза жирных кислот четыре ключевых повторяют реакции β-окисления в обратной последовательности. Отличия: все реакции синтеза протекают в цитозоле, в то время как процесс окисления – в матриксе митохондрий; в процессе синтеза жирных кислот принимает участие ряд факторов: углекислый газ, НАДФ·Н и ацилпереносящий белок (АПБ).

Источником для синтеза ВЖК служат ацетильные группы ацетил-КоА, в большом количестве образующиеся в матриксе митохондрий. Процесс транспорта ацетильных групп ацетил-КоА из митохондрий в цитозоль осуществляется посредством проницаемого переносчика – лимонной кислоты. Собственно процесс синтеза ВЖК включает 6 последовательных реакций, катализируемых мультиферментной системой – *синтазой высших жирных кислот*. В основе построения простетической группы АПБ лежит витамин В₃ (пантотеновая кислота), того самого, производным которого является центральный кофермент организма высших животных – КоА.

III. Холестерин

Холестерин способен синтезироваться только в тканях животных организмов. У человека и высших животных синтез холестерина протекает в основном в гепатоцитах. Синтез этого вещества является очень сложным биохимическим процессом, включающим около сотни последовательных реакций, многие из которых еще не изучены.

Холестерин является жизненно необходимым для человеческого организма веществом.

Его биологическая роль многогранна.

1. Холестерин – одно из центральных веществ метаболизма организма человека и высших животных, является источником образования практически всех биологически значимых стероидных структур организма. Наиболее важными из которых можно назвать:

а) стероидные гормоны (кортикостероиды – минерал- и глюкокортикоиды; половые гормоны – андрогены и эстрогены и прогестины);

б) витамины группы Д – регуляторы фосфорно-кальциевого обмена, предшественники кальцитриола. Его ткани-мишени: тонкий кишечник (повышает

всасывание солей кальция и фосфора) и костная ткань (стимулирует минерализацию костей);

в) *желчные кислоты и их соли* (см. выше). Большая часть холестерина идет на синтез именно этой группы веществ. Желчные кислоты и их соли активно участвуют в процессах переваривания и всасывания липидов.

2. Пластическая функция. Холестерин, наряду с другими дифильными липидными структурами, участвует в построении клеточных мембран. Правда, участие холестерина в организации билипидного мембранного слоя не столь значительно, как, у фосфолипидов.

3. Энергетическая функция – наименее значимая из перечисленных.

Суточные потери холестерина у взрослого человека составляют примерно 0,5 г. Основной путь выведения – с желчью. Имеются два механизма выведения холестерина из организма человека:

1. Выведение свободного холестерина.

Излишек холестерина секретируется гепатоцитами с желчью в просвет ЖКТ. Попадая в толстый кишечник, где под воздействием нормальной микрофлоры превращается в совершенно нерастворимый в воде копростерин (от греч. *kopros* – кал), который не всасывается в кишечнике и целиком выводится с калом.

2. Потери холестерина в виде желчных кислот.

Так как большая часть холестерина идет на образование желчных кислот и их солей, то очевидно, что потери этих структур в процессе пищеварения можно рассматривать как косвенные потери холестерина.

На блокировании процесса печеночно-кишечной циркуляции основан весьма остроумный способ борьбы с повышенным уровнем холестерина в крови. Пациенту с гиперхолестеринемией дают *per os* медикаментозные вещества, которые не всасываются в ЖКТ, но в тонком кишечнике образуют с желчными кислотами нерастворимые в воде комплексы. Связанные таким образом желчные кислоты и их соли не всасываются и, минуя гепато-энтеральный цикл, выводятся из организма с калом. Это приводит к опосредованному снижению холестерина крови, т.к. значительная его доля вынуждена расходоваться на образование новых желчных кислот.

IV. Регуляция липидного обмена

Гормоны, участвующие в регуляции обмена липидов, можно разделить на две группы:

- ◆ способствующие депонированию жира (инсулин, АКТГ, глюкокортикоиды);
- ◆ способствующие мобилизации жира (СТГ, ТТГ, тиреоидные, катехоламины, глюкагон, андрогены).

Мембранная регуляция - активация внутриклеточного липолиза адреналином через аденилатциклазную систему.

Ядерная регуляция – так действует тироксин на интенсивность окисления тканевых липидов.

Молекулярная регуляция. В обмене липидов особого внимания заслуживают три таких процесса.

Процесс	Фермент	Эффект	Эффектор
Окисление ВЖК	Карнитинацилтрансфераза I	Ингибир.	Малонил-КоА
Синтез ВЖК	Ацетил-КоА-карбоксилаза	Активир.	Цитрат

		Ингибир.	Ацил-КоА
Синтез Холестерина	Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза	Ингибир.	Мевалонат и холестерин

Как видно, ингибитором ключевого фермента является, как правило, конечный продукт реакции (мевалонат) или всего процесса (ацил-КоА, холестерин). Возможны и другие варианты: малонил-КоА - метаболит синтеза ВЖК (процесса, противоположного их окислению), разумеется, ингибирует окисление ВЖК. Активаторами чаще выступают исходные субстраты реакции или всего процесса. Правда здесь тоже возможно влияние сопряженных процессов: повышение уровня цитрата, указывающий на избыток энергии в ЦТК, логично активирует синтез ВЖК, способствуя депонированию лишней энергии.

V. Патология обмена липидов

Значение метионина и холина в обмене липидов

Лецитины (фосфатидилхолины), легко могут синтезироваться в организме человека и животных; причем значительная их часть синтезируется из нейтральных жиров. Для этого синтеза необходимо наличие азотистого основания *холина*.

Холин синтезируется из этаноламина путем его трехкратного трансметилирования (метильные группировки перебрасываются с метиониновых остатков S-аденозилметионина). При недостатке экзогенного холина и метионина снижается активность синтеза лецитинов из триглицеридов, что приводит к накоплению нейтрального жира в гепатоцитах, т.е. развитию *жировой дистрофии печени*. Содержание жира в печени в норме не превышает 5% ее сырого веса; при жировой же дистрофии печени количество жира в этом органе возрастает в несколько раз и может достигать до 50%.

Белок *казеин*, в состав которого входит большое количество метионина, обладает «липотропным» действием, т.е. способствует удалению из печени избытка жира.

Желчнокаменная болезнь

Образование желчных камней у человека зависит от нескольких факторов: застоя желчи, инфекции и нарушения обмена веществ.

Основоположником теории нарушения холестеринового обмена, как главной причины возникновения образования желчных камней, явился Bouchard (1882). В последующие годы продолжил и развил эту теорию в своих работах Chauffard (1922) и его ученики. По их мнению, в процессе образования желчных камней ведущее место занимают гиперхолестеринемия и увеличение холестерина в желчи с одновременным уменьшением содержания холевой кислоты, которая в норме способствует удержанию холестерина в растворенном состоянии в желчи. При функциональной недостаточности печеночных клеток увеличивается содержание холестерина в желчи и уменьшается содержание холевой кислоты, что создает условия для выпадения холестерина в осадок.

При патологическом состоянии желчеобразования происходит нарушение равновесия коллоидных структур, и труднорастворимые составные части желчи выпадают в виде осадков, образуя желчные конкременты.

По составу желчные камни делят на: холестериновые, билирубиновые и смешанные.

Холестериновые камни. Чистые холестериновые камни составляют одну треть всех желчных камней. В смешанных камнях, которые составляют основную массу желчных камней, холестерина содержится до 80%. В процессе формирования тех и других ключевую роль играет нарушение обмена холестерина желчи.

Холестерин желчи может находиться в трех фазах:

1. *Мицеллярная фаза.*

2. *Псевдокристаллическая фаза.* Особенностью псевдокристаллической фазы является ее обратимость. При нормализации холестеринового обмена, когда соотношение желчные кислоты - холестерин нормализуется, избыток холестерина вновь растворяется желчными кислотами, т.е. переходит в мицеллярную фазу. Если соотношение: желчные кислоты - холестерин продолжает снижаться и этот процесс растягивается во времени, аморфные псевдокристаллические структуры постепенно уплотняются и превращаются в истинные кристаллы.

3. *Кристаллическая фаза.* Возникшие кристаллики холестерина при благоприятных условиях могут приводить к образованию камней.

Билирубиновые камни встречаются в виде солей типа билирубината кальция.

Сопутствующим условием для возникновения желчных камней является воспаление слизистой желчного пузыря и протоков, что приводит к образованию в их просвете большого количества слизи и клеток слущенного эпителия. Эти органические структуры могут выступать в качестве основы, на которой формируются и растут желчные камни.

Сейчас начинают применять метод лечения введением хенодезоксихолевой кислоты, от которой в наибольшей степени зависит растворимость холестерина. Кроме того, хенодезоксихолевая кислота ингибирует гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу. При приеме 1 г хенодезоксихолевой кислоты в день синтез холестерина снижается вдвое, его концентрация в желчи уменьшается; концентрация желчных кислот, наоборот, увеличивается в результате дополнения собственных желчных кислот введенным препаратом. В этих условиях прекращается не только осаждение холестерина, но становится возможным и растворение уже имеющихся камней.

Атеросклероз

Еще в 1913 г Аничков сформулировал концепцию, согласно которой атеросклероз есть результат гиперхолестеринемии и инфильтрации холестерина из крови в стенки артерий. С тех пор и по сей день, многие врачи рассматривают холестерин, как «опасное» вещество, количество которого в пище надо строго контролировать. Но количество экзогенного холестерина не является определяющим фактором генеза атеросклероза.

Основной метаболической причиной атеросклероза является не холестерин, и даже не гиперхолестеринемия, а *нарушение обмена липопротеидов низкой плотности.* Хронические гиперстрессорные адреналовые воздействия косвенным образом могут нарушать физико-химические свойства ЛПНП и ЛПОНП, что приводит к их адгезии на эндотелий сосудов и проникновения в их стенку.

Лизосомные болезни

Лизосомы - специальные клеточные органеллы, выполняющие функцию утилизации отработанных макромолекул. Все поврежденные или лишние крупные частицы, а также нерастворимые клеточные компоненты (пептиды, белки, липиды, полисахариды), ненужные в данный момент клетке, поглощаются лизосомами. Эти структуры разрушаются, до составных

частей (аминокислоты, ВЖК, глицерин, сфингозин, моносахара), под действием многочисленных гидролаз, находящихся внутри органеллы. Затем эти растворимые продукты гидролиза диффундируют в цитозоль, где подвергаются дальнейшему метаболизму. Макромолекулы могут транспортироваться только в одном направлении - внутрь лизосомы. Наружу выходят уже продукты их распада.

Эволюционно сложилось так, что метаболизм мембранных сфинголипидов, к которым относятся сфингомиелин, цереброзиды и ганглиозиды, особенно подвержен нарушениям, обусловленным генетическими дефектами ферментов, участвующих в их лизосомальной деградации.

Накопление липидов наблюдается в различных клетках в зависимости от варианта заболевания. Поражение паренхиматозных клеток приводит к развитию дистрофий и некроза этих клеток. Последовательность событий:

1. Дефект гена, отвечающего за синтез лизосомного гидролитического фермента
2. Отсутствие или нарушение работы фермента
3. Накопление субстрата в лизосомах и их разбухание
4. Деформация клетки и нарушение ее функций
5. Нарушение функции органа и соответствующие клинические проявления

Заболевание	Дефектный фермент	Накапливающийся липид	Поражаемые ткани
Болезнь Тея-Сакса	Гексозаминидаза А	GM2 ганглиозид	Мозг, сетчатка.
Болезнь Гоше	β-глюкозидаза (глюкоцереброзидаза)	Глюкоцереброзиды	Печень, селезенка, костный мозг, головной мозг.
Болезнь Нимана-Пика	Сфингомиелиназа	Сфингомиелин	Головной мозг, печень, селезенка.
Болезнь Фабри	α-галактозидаза	Тригексозид церамида	Кожа, почки.
Болезнь Краббе	Галактозилцерамид	Галактоцереброзид	Головной мозг.

Понятие о химической и биологической ценности белков. Примеры.

Нормы белка в питании. Коэффициент изнашивания, физиологический минимум и оптимум белка, фактическое потребление белков в зависимости от различных факторов.

Динамическое состояние белков в организме. Количественная характеристика.

Протеолитические ферменты желудочно-кишечного тракта: общая характеристика, место выработки, способы активации, субстратная специфичность. Пептидазы желудочного сока, панкреатические пептидазы, ферменты, вырабатываемые в тонком кишечнике.

Распад белков в тканях. Катепсины: виды, субстратная специфичность.

Транс- и дезаминирование аминокислот, их взаимосвязь. Локализация в организме и клетке. Виды дезаминирования аминокислот. Стадии окислительного дезаминирования аминокислот. Ферменты, коферменты. Механизм трансаминирования аминокислот, роль пиридоксина в образовании шиффовых оснований. Аминотрансферазы, их диагностическая ценность.

Судьба безазотистого остатка аминокислот. Использование аминокислот для образования метаболитов цикла трикарбоновых кислот. Конечные продукты азотистого обмена. Пути образования аммиака в организме. Обезвреживание аммиака: синтез амидов аминокислот, реаминирование альфа-кетоглутарата, образование солей аммония, креатинина и др. Система глутамин-глутамат как одна из буферных систем организма. Синтез мочевины: локализация в организме и клетке, химизм, регуляция. Врожденные и вторичные нарушения синтеза и выведения мочевины.

Декарбоксилирование аминокислот: виды, примеры биологически активных продуктов. Биогенные амины - производные конкретных аминокислот, их участие в обмене веществ и развитии патологических состояний. Окисление биогенных аминов, аминоксидазы, их коферменты, конечные продукты процесса.

Особенности обмена отдельных аминокислот. Пути использования глицина, аланина, окси- и серосодержащих аминокислот. Роль метионина в процессах трансметилирования. Примеры. Метилирование чужеродных, в том числе лекарственных веществ. Обмен циклических аминокислот - фенилаланина, тирозина, триптофана, гистидина. Физиологическое значение биологически активных продуктов аминокислотного обмена. Биохимические основы врожденных нарушений отдельных аминокислот. Примеры, способы профилактики и лечения. Вторичные варианты нарушения белкового обмена.

Раздел X. ОБМЕН СЛОЖНЫХ БЕЛКОВ

Лекция 30. Обмен нуклеопротеидов. Нуклеазы пищеварительного тракта и тканей. Распад и синтез пуриновых нуклеотидов: происхождение частей пуринового ядра и конечные продукты распада оснований. Координация биосинтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Подагра, оротатацидурия.

Два типа биополимеров обеспечивают главные функции организма. Это белки и нуклеиновые кислоты.

В их состав входит азот. Активным радикалом, содержащим азот, является NH_2 . Поэтому при их распаде могут быть образованы одинаковые конечные продукты. И, наоборот, аминогруппа необходима при синтезе аминокислот и азотистых оснований. Значительная часть аминогрупп поступает в организм с незаменимыми аминокислотами.

Метаболические пути расщепления и синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований



В этом разделе по существу будет рассматриваться обмен азотистых оснований, так как обмен белковой части этих сложных веществ ничем не отличается от метаболизма простых белков.

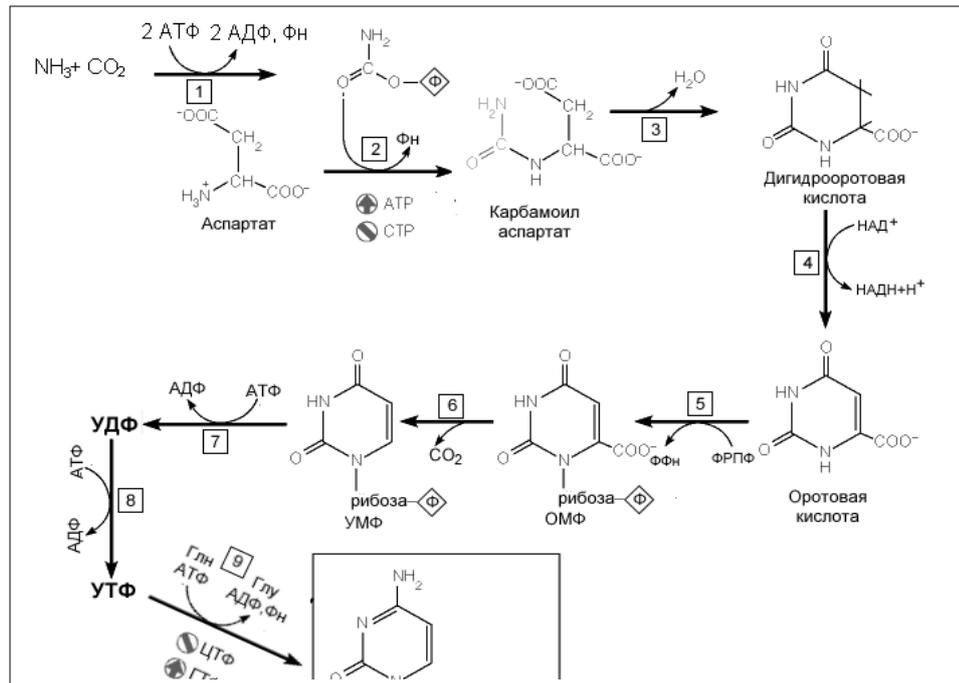
При поступлении в пищеварительный тракт белковая часть нуклеопротеидов будет расщепляться под действием протеолитических ферментов, а полинуклеотидная часть последовательно атакована эндонуклеазами (ДНКазы и РНКазы) и фосфодиэстеразами.

В тканях имеются аналогичные ферменты.

Особенностью распада пуриновых оснований является сохранение циклической основы молекулы с образованием конечного продукта – мочевой кислоты. Пиримидиновые основания утрачивают цикличность и как у аминокислот их аминогруппа идет на формирование молекулы мочевины.

Аденин и гуанин теряют аминогруппы и приобретают OH -радикалы, которые делают молекулу более растворимой в воде. Это важно для выведения конечных продуктов с мочой.

Заслуживающим особого внимания фактом является образование инозиновой кислоты, через которую процесс синтеза может переходить в процесс расщепления (и наоборот).



Синтез пиримидиновых оснований

Лекция 31. Обмен хромопротеидов. Особенности транспорта железа через кишечную стенку. Синтез гема. Распад гемоглобина в тканях. Образование и превращение желчных пигментов. Прямой и непрямой билирубин. Желтухи. Диагностические значения определения билирубина, других желчных пигментов в крови и в моче.

Хромопротеиды – сложные белки, имеющие в качестве протетической группы какое-либо окрашенное вещество. К наиболее важным представителям, имеющим в своем составе гем, относятся гемоглобин, пероксидаза, каталаза, цитохромы, участвующие в выполнении дыхательной функции.

Структура и типы гемоглобина.

Физиологическая концентрация у взрослых по гендорному признаку, у детей, понятие о физиологической анемии новорожденных.

Метаболизм железа: суточная потребность в разные периоды жизни, депо железа, негативная регуляция процесса всасывания, белки клеток и крови, принимающие участие в транспорте и усвоении железа клеткой (апоферритин-ферритин, трансферрин, гемосидерин).

В плазме крови железо транспортирует белок трансферрин. Трансферрин - гликопротеин, который синтезируется в печени и связывает только окисленное железо (Fe^{3+}). Поступающее в кровь железо окисляет фермент ферроксидоза, известный как медьсодержащий белок плазмы крови церулоплазмин. Одна молекула трансферрина может связать один или два иона Fe^{3+} , но одновременно с анионом CO_3^{2-} с образованием комплекса трансферрин-2 ($Fe^{3+}-CO_3^{2-}$). В норме трансферрин крови насыщен железом приблизительно на 33%.

Трансферрин взаимодействует со специфическими мембранными рецепторами клеток. В результате этого взаимодействия в цитозоле клетки образуется комплекс Ca^{2+} -кальмодулин-ПКС, который фосфорилирует рецептор трансферрина и вызывает образование эндосомы. АТФ-зависимый протонный насос, находящийся в мембране эндосомы, создаёт кислую среду внутри эндосомы. В кислой среде эндосомы железо освобождается из трансферрина. После этого комплекс



Поступление экзогенного железа в ткани. В полости кишечника железо освобождается из белков и солей органических кислот пищи. Усвоению железа способствует аскорбиновая кислота, восстанавливающая железо. В клетках слизистой оболочки кишечника избыток поступившего железа соединяется с белком апоферритином с образованием ферритина, при этом ферритин окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} . Поступление железа из клеток слизистой оболочки кишечника в кровь сопровождается окислением железа ферментом сыворотки крови ферроксидазой. В крови Fe^{3+} транспортирует белок сыворотки крови трансферрин. В тканях Fe^{2+} используется для синтеза железосодержащих белков или депонируется в ферритине.

Гемоглобин - сложный белок. Он состоит из четырех протомеров белковых и небелковой части с активным химическим элементом - железом. Метаболизм функциональной группы гемоглобина.

Распад гемоглобина в тканях: последовательность и механизм событий

(гемоглобин → вердоглобин → биливердин → билирубин непрямо́й (свободный или несвязанный) → билирубин прямо́й (связанный): моно- биглюкурониды. Выведение желчных пигментов из организма.

Соотношение непрямого и прямого билирубина в крови в норме и при желтухах.

Механизм формирования распределения непрямого и прямого в крови и количественных показателей билирубина при надпеченочной, печеночной и подпеченочной желтухе.

Желчные пигменты в моче: механизм образования, уровень.

Бiosинтез гемоглобина: молекулярные источники, механизм, ключевые ферменты.

Раздел XI. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ. ИЕРАРХИЯ РЕГУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Лекция 32. Синтез глюкозы из глицерина и аминокислот. Гликогенные аминокислоты. Синтез жира из углеводов. Единая схема взаимосвязи обмена углеводов, липидов, белков. Ацетил-КоА - узловой метаболит обмена веществ, его судьба в организме. Сахарный диабет - пример взаимосвязи обменов. Изменение обмена веществ при голодании и ожирении.

Взаимосвязь обмена углеводов, жиров и белков

Процессы взаимосвязи происходят постоянно и основаны на:

- Энергетической зависимости и
- Общности веществ.

Взаимосвязь энергии катаболизма и анаболизма.

1. Одни метаболические пути высвобождают энергию за счет разрушения структуры молекул с образованием более простой структуры и в конечном итоге с полным окислением биомолекул до CO_2 и H_2O . Весь этот процесс деградации называется катаболизмом.
2. С другой стороны, энергия, выделяющаяся в катаболическом процессе, используется для синтеза широкого спектра сложных молекул из нескольких простых предшественников. Этот набор реакций биосинтеза называется анаболизмом.

Взаимосвязь - это взаимопревращения веществ.

Взаимные превращения биомолекул друг в друга наиболее выражены между представителями классов веществ: углеводы и белки; углеводы и липиды.

1. синтез углеводов из гликогенных аминокислот.
2. синтез заменимых аминокислот из углеводов.
3. синтез липидов из углеводов является активным физиологическим процессом резервирования энергетического материала.
4. гликогенолиз из липидов.

Большая часть реакций обмена веществ в организме является обратимыми, их направление зависит от концентрации субстратов, конечных продуктов и прочих условий. Обратимость отдельных этапов метаболических путей, а также наличие единых промежуточных продуктов обмена липидов, белков, углеводов и лежат в основе взаимопревращений этих веществ. Так, наряду с распадом гликогена в организме может протекать процесс его синтеза не только из глюкозы и промежуточных продуктов углеводного обмена (пировиноградной, молочной кислот), но и из промежуточных продуктов жирового и белкового обмена.

Помимо 30% поступивших в организм углеводов (обязательный объем резервирования в виде жиров при сбалансированном питании) все избытки также будут преобразовываться в нейтральный жир. При этом путь преобразования короткий: глицерин образуется из промежуточного продукта гликолиза - фосфоглицеринового альдегида, а непосредственным сырьем для синтеза ж.к. является ацетил КоА, образовавшийся из пировиноградной кислоты. Значительно меньшая часть глюкозы резервируется в виде гликогена.

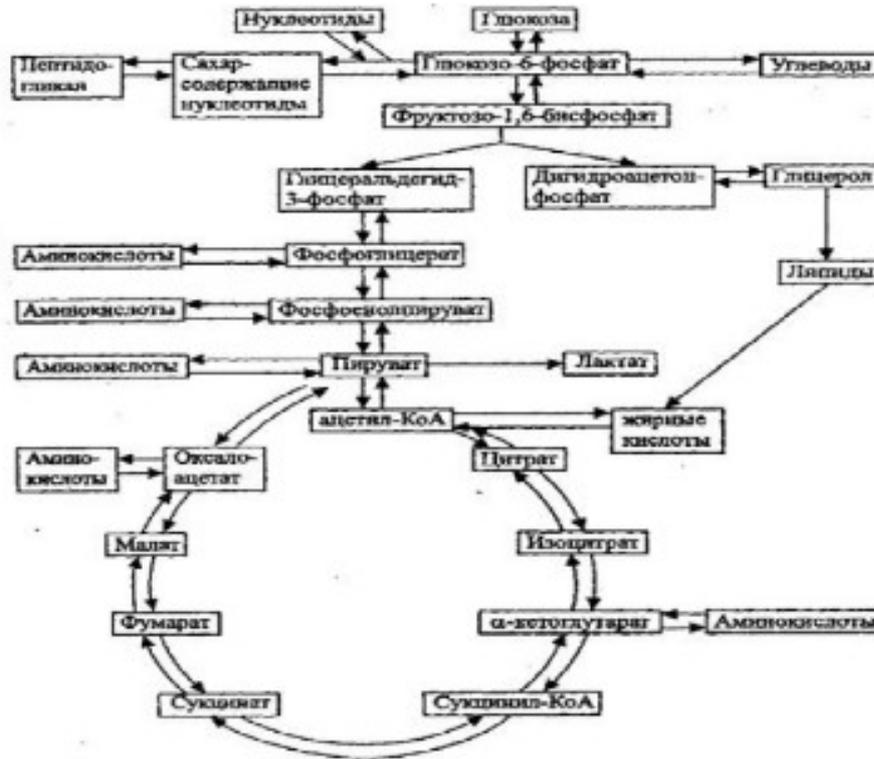
Белки и аминокислоты используются для синтеза ряда соединений (пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, биогенных аминов). Аминокислоты, образующиеся в процессе обмена ацетил КоА участвуют в синтезе жирных кислот.

Механизмы взаимосвязи обменов при сахарном диабете и голодании

В условиях истощения углеводных ресурсов организма жиры начинают энергично расходоваться в качестве источника энергии. При этом жирные кислоты либо конкретно

потребляются тканями, либо преобразуются в печени в кетоновые тела, которые поступают в кровь и также частично утилизируются тканями в качестве энергетического субстрата. Из другого продукта мобилизации жира – глицерина образуется глюкоза (глюконеогенез), которая поступая в кровь, обеспечивает энергетическим сырьем ткани, предпочитающие глюкозу иным субстратам.

Взаимосвязь путей катаболизма и анаболизма (двойными стрелками показаны амфиболические пути)



Наиболее важным общим промежуточным продуктом обмена веществ, участвующих в большинстве клеточных процессов, является *ацетил-КоА*. Это единый метаболит для вхождения всех классов веществ в цикл Кребса, т. е. для реализации своей энергетической функции.

В цикла Кребса ацетил-КоА через ряд промежуточных продуктов полностью окисляется до CO_2 и воды. В то же время с ацетил-КоА начинается синтез жирных кислот, холестерина, ряда аминокислот и других соединений. А это уже один из важнейших фактов проявления принципа рациональности устройства живой системы.

РОЛЬ АЦЕТИЛ-КоА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ



Лекция 33. Основные механизмы регуляции метаболизма: изменение активности ферментов и изменение проницаемости клеточных мембран. Гормональная регуляция как механизм межклеточной и межорганной координации обмена веществ. Клетки-мишени и клеточные рецепторы гормонов. ц-АМФ и другие посредники между гормонами и внутриклеточными механизмами регуляции. Рилизинг-факторы. Эйкозаноиды.

Два стороны обмена веществ априори предполагают наличие системы его координации для поддержания гомеостаза.

1. В каждой клетке происходят тысячи биохимических реакций. Метаболические реакции образуют большую сеть разветвленных путей, в которых трансформируются молекулы, так называемые метаболиты. Все эти реакции имеют очень высокую скорость, намного выше, чем вне организма в природе, за счет биологических катализаторов - ферментов.
2. Внешняя среда и состояние клетки постоянно меняются и организм (клетка) должна адаптироваться к внутренним или внешним сигналам (изменениям). Например, окисление питательных веществ в клетке совершается со скоростью, достаточной для того, чтобы удовлетворить ее энергетические потребности в данный момент.

Регуляция обмена веществ в организме осуществляется **нервной и гормональной системами**, а также системой автоматической регуляции (саморегуляция). К системам регуляции также справедливо относят и кровеносную систему.

Соподчиненность регуляторных систем называется регуляторной иерархией.

Основной принцип регуляции обмена веществ в организме сводится к избирательному, точно соответствующему потребностям организма изменению скорости отдельных химических реакций, действий, комплексов действий. Хотя этот принцип реализуется в организме довольно многообразно, в конечном итоге разные механизмы регуляции в подавляющем большинстве оказывают влияние на скорость биохимических реакций. **Таким образом, конечной точкой регуляторного воздействия на метаболизм является фермент(ы).**

К внеклеточным (дистантным) регуляторным факторам относятся гормоны, нейромедиаторы, биогенные амины. Все дистантные регуляторные факторы свое регулирующее влияние на скорость клеточных реакций осуществляют через мембрану, вызывая быстрый (нестероидные гормоны) или стойкий ответ (стероидные гормоны.)

Первые передают сигнал через протеинкиназные системы мембран и вызывают **изменение активности ферментов**, **вторые** проникают внутрь клетки и свое воздействие осуществляют на уровне ядра, влияя на **изменение количества ферментов**.

Другие регуляторные факторы: доступность субстратов (концентрация реагирующих веществ), наличие кофакторов.

Механизмы регуляции активности фермента: активация профермента; структурные изменения; ковалентная активация; каскадный механизм.

Скорость метаболических превращений зависит в большинстве случаев от концентрации и активности лимитирующих ферментов. Они еще называются регуляторными и катализируют обычно необратимые реакции. Активность таких ферментов как правило регулируется концентрацией одного из последующих продуктов или конечного продукта данного метаболического пути. Так при накоплении АТФ угнетается активность фосфофруктокиназы – ключевого фермента гликолиза, т.е. клетке на данный момент достаточно макроэргов. Активируется этот фермент при накоплении АДФ и АМФ.

Активность ферментов в свою очередь напрямую зависит от концентрации коферментов (витаминов) и кофакторов (минеральных веществ). Так дефицит витамина В₁ (ТДФ) тормозит реакции окислительного декарбоксилирования альфа-кетокислот. При этом замедляются отдельные этапы гликолиза, ЦТК, тормозится окисление ЖК, химическое превращение АК и синтез белка, возникает дефицит НАДФН, который образуется в пентозофосфатном шунте.

Снижение концентрации общих метаболитов сказывается на уровне обменных процессов во всей клетке. В то же время, уровень таких метаболитов может восполняться за счет различных биохимических реакций.

Лекция 17. Биохимия крови. Белки плазмы крови. Белковые фракции, физиологическое значение отдельных белков. Диспротеинемия, парапротеинемия, врожденные дефектопротеинемии. Методы выявления белков крови.

Определение плазмы и сыворотки крови.

Концентрация белков плазмы крови взрослого здорового человека.

Место синтеза белков крови.

Альбумины, глобулины, электрофоретические фракции белков сыворотки крови. Альбуминово-глобулиновый индекс.

Функции белков крови, индивидуальные представители основных групп белков.

Нормопротеинемия, гипо- и гиперпротеинемия. Парапротеинемии и дефектопротеинемии (врожденные и приобретенные). Причины и диагностическое значение выявления этих состояний.

Белки – маркеры патологических состояний.

Известные в настоящее время диагностически значимые белки можно, по нашему мнению, разделить на несколько групп:

- Стадиоспецифические (эмбрио-и фетоспецифические)
- Аномальные (возникшие в результате мутаций, например, HbS)
 - Ассоциированные с развитием особого физиологического состояния (белки беременности, белки-реактанты и др.)
 - Ассоциированные с развитием патологического процесса (маркеры: опухолей, в т.ч. онкофетальные; воспаления; например, СРБ; деструкции; гипоксии и др.)

Биохимические и иммунохимические методы выявления белков крови. Качественный и количественный анализ.

В клинической лабораторной практике ИммуноФерментный Анализ (ИФА) является определяющим иммунологическим методом индикации антигенов-маркеров для диагностики:

- опухолей,
- заболеваний соединительной ткани,
- эндокринной системы,
- бактериальных и вирусных инфекций
- и т. д.

В истории Астраханской государственной медицинской академии есть исключительные вехи, ставшие судьбоносными для мировой медицинской науки и практики

В Астрахани в 1963 году впервые была выявлена секреция в кровь белка альфа-фетопротеина при первичном раке печени у человека, ставшего первым маркером опухолей.



Профессор Ю.С. Татарinov с коллегами, 1968 г.



**Лауреаты Премии «Призвание» 2004 года
Гарри Израйлевич Абелев и Юрий Семенович Татаринев
Награждены за изучение фундаментальных основ выявления белков - маркеров рака**

В качестве маркеров могут выступать белки с различными функциями.

Классификация онкомаркеров по их биологической функции.

Онкофетальные антигены:

- _ Раково-эмбриональный антиген
- _ Альфа-фетопротеин
- _ Хорионический гонадотропин человека
- _ СА 125
- _ СА 15_3
- _ СА 19_9

Ферменты:

- _ Кислая фосфатаза простаты
- _ Лактатдегидрогеназа
- _ Нейроспецифическая енолаза
- _ Специфический антиген простаты

Гормоны:

- _ Адренкортикотропный гормон
- _ Антидиуретический гормон
- _ Кальцитонин
- _ Паратгормон
- _ Пролактин

Рецепторы:

- _ Прогестероновые
- _ Эстрогеновые

Другие соединения:

- _ Ферритин
- _ Бета2-микроглобулин

- _ Иммуноглобулины
- _ Тканевой специфический антиген