

ФГБОУ ВО Астраханский государственный
медицинский университет Минздрава России

Кафедра биологической химии

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО БИОХИМИИ
ДЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА, I КУРС

Разделы: **ФЕРМЕНТЫ**
ВИТАМИНЫ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН

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

Лекция № 4

Ферменты – биологические катализаторы. Строение ферментов

I. Общая характеристика

Что может быть важнее ферментов (энзимов)? Любой биохимик ответит – ни-че-го. Если белки – самый значимый класс биологических молекул, то энзимы – ключевая группа белков (аналогия: белки – дворянство химического мира, ферменты – королевский двор).

Жизнь – это, прежде всего - процесс, совокупность сложнейших функций, каждая из которых – набор биохимических реакций, и все эти реакции катализируют ферменты. Таким образом, энзимы – первейшая основа жизни.

Ферменты – биологические катализаторы. Это доказывает сходство ферментов и катализаторов:

1. повышают скорость химической реакции;
2. действуют в мизерных концентрациях;
3. не расходуются в ходе реакции;
4. не смещают химическое равновесие реакций.

Но, поскольку все ферменты являются белками, существует ряд их отличий от неорганических катализаторов:

1. ферменты более активны;
2. они регулируемы;
3. работают только в узких рамках физиологических параметров (температура, pH и др., см. ниже);
4. ферменты специфичны.

Рассмотрим подробнее типы специфичности ферментов:

а) абсолютная: один фермент реагирует только с одним видом субстрата¹ (обозначается - S) в реакции только одного типа. Это самый распространенный тип специфичности, поэтому он не нуждается в примерах;

б) относительная: 1 фермент – несколько субстратов – 1 реакция (пример: пищеварительные ферменты);

в) стереоспецифичность: фермент работает только с одним из изомеров субстрата (пример: малатдегидрогеназа).

II. Строение сложных ферментов

¹ **Субстрат** – так называют вещество, которое катализирует фермент (прим. автора).

Замечу, что энзимы (как и все белки) делят на простые и сложные. Простые – их молекула построена только из аминокислот. Сложные – в их состав входит также небольшая небелковая часть.

Рассмотрим подробнее строение сложных ферментов. Белковая часть их молекулы (большая по размеру) – *апофермент*; небелковая – *кофактор*.

Кофакторы делят на:

а) кофермент – связан с апоферментом легко, нековалентно и поэтому может на время отходить от белковой части;

б) протетическая группа – связана с апоферментом ковалентно, жестко.

III. Строение активного центра

Активный центр – это рабочий орган фермента, с его помощью энзим и проводит реакцию катализа. В его состав входят аминокислотные последовательности и кофактор (у сложных энзимов). Активный центр построен из двух частей:

а) контактная площадка – особая «выемка» в теле фермента, она выполняет две функции: во-первых, *контакт* с субстратом (S) и его удержание; во-вторых, она по форме и положению функциональных групп идеально сочетается с субстратом (и только с ним), следовательно, *обеспечивает специфичность*.

б) каталитический участок – «сердце» энзима, именно он обеспечивает катализ, т. е. – ускорение реакции. Если фермент сложный, то его кофактор является тем самым каталитическим участком.

Аллостерический центр

Если активный центр есть у каждого фермента, то аллостерический – лишь у избранных (о них я расскажу позднее), эту группу так и называют – аллостерические ферменты.

Аллостерический центр не похож на активный и выполняет иную функцию – регуляторную. К нему могут специфически присоединяться только особые вещества – эффекторы (модификаторы), которые делятся на: активаторы (ускоряют работу энзима) и ингибиторы (замедляют).

Таким образом, аллостерический центр можно сравнить с «выключателем», с помощью которого можно управлять ферментом (а, следовательно – и химической реакцией), т. е. подстегивать его работу или,

наоборот, притормаживать. Повторю², функция аллостерического центра – регуляция скорости химического процесса.

IV. Изоферменты – разные формы одного фермента, немного различающиеся по строению, свойствам, но катализирующие одну и ту же реакцию.

Единственный пример изоферментов, который вы должны знать – ЛДГ (лактатдегидрогеназа). Молекула этого белка построена из 4 субъединиц, каждая из которых может быть Н- или М-типа.

Таким образом, мы видим, что получается всего 5 комбинаций, которые приведены ниже:

ЛДГ-1 – построена из 4-х Н-протомеров (НННН). Содержится, в основном, в сердце;

ЛДГ-2 – НННМ (в сердце);

ЛДГ-3 – ННММ (в почках и легких);

ЛДГ-4 – НМММ (в печени);

ЛДГ-5 – ММММ (в печени и скелетных мышцах).

Эти изоформы имеют большое значение в медицине, как маркеры разрушения (деструкции) клеток. В норме, уровень ЛДГ в крови очень низок, но при массивной гибели клеток (некроз, инфаркт, агрессивное вирусное воспаление) повышаются отдельные изоформы. Например, при вирусном гепатите (болезнь печени) подскакивает уровень ЛДГ 4-й и 5-й изоформ. При инфаркте миокарда резко увеличивается концентрация ЛДГ 1-й и 2-й изоформ, которые находятся в сердце. Замечу, что при ишемической болезни сердца (ИБС, стенокардия) ЛДГ будет в норме; этот тест прекрасно помогает отличить ИБС от инфаркта (это важно, поскольку лечение при этих заболеваниях отличается).

Мультиферментные системы

Надо помнить, что в нашем организме нет отдельных химических реакций, есть процессы – несколько последовательных реакций, выполняющих какую-то функцию. Если, к примеру, в процессе 6 реакций, значит его обеспечивают 6 видов ферментов. Все просто. Обычно эта группа энзимов беспорядочно взвешена (растворена) в цитоплазме, или иной жидкости, в такой системе нет выраженной последовательности. Но бывают и другие типы расположения ферментов: *мультиферментная система* -

² В этой книге я повторяю только ту информацию, которую (судя по опыту) студенты усваивают с трудом (прим. автора).

группа ферментов, катализирующих реакции одного процесса и жестко фиксированных (на мембране или органелле) в порядке следования реакций. Такой подход выгоден, т. к. сокращает время процесса (увеличивает скорость). Представьте, стоит субстрату связаться с активным центром первого фермента и он «попал», S уже не вырвется, он обречен перескакивать с одного активного центра на другой, пока не пройдет все превращения до последнего.

Примеры мультиферментных систем: дыхательная цепь; пируватдегидрогеназный комплекс; альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс.

Лекция № 5

Кинетика и механизм ферментативных реакций

I. Кинетика ферментативных реакций

Как правило, к этой теме студенты подходят с опаской. Их пугает раздутая математическая часть. А зря. Ведь 90% этого «ужаса» можно спокойно пропустить. Из письменного материала вам необходимо запомнить лишь три легчайших графика и одно уравнение. Если разобраться, это довольно простая, логически стройная, интересная тема. Итак, приступим.

Кинетика – раздел физикохимии, изучающий скорость химических реакций и факторы, влияющие на нее.

Разберемся с терминами.

Энергия активации – минимальная энергия, необходимая для запуска реакции. Она количественно равна барьеру отталкивания между молекулами. Понятно: чем больше барьер (чем выше энергия активации), тем ниже скорость реакции. Значит, чтобы ускорить реакцию, надо понизить энергию активации (что и делают ферменты).

Молекулярность – число, равное количеству молекул, участвующих в акте реакции. Пример: если в одном акте реакции участвуют две молекулы (скажем: щелочь и кислота), молекулярность равна двум. Молекулярность может иметь только следующие значения: 1, 2 и 3.

Порядок реакций. В учебниках определение порядка дано настолько отвратительно, что 99% студентов не понимают его суть. Даю свое определение. *Порядок* – числовая величина, показывающая, от концентрации скольких веществ зависит скорость химической реакции. Как видите, все просто. Если скорость реакции зависит от концентрации двух веществ, порядок равен 2, если от одного – единице. Если порядок равен нулю, это говорит о том, что скорость вообще не зависит от концентрации.

Факторы, от которых зависит скорость реакции:

1. Концентрация реагирующих веществ;
2. Температура среды;
3. Давление (на ферментативные реакции не влияет);
4. pH;
5. Катализ.

В изучении ферментов два из пяти факторов отбрасываем сразу: катализ (ферменты и есть катализаторы, что уж тут говорить?) и давление. Почему убираем давление? Из школьного курса вы помните, что давление влияет только на реакции в газовых средах, а энзимы, как вы уже поняли,

живут и работают в водной среде (все биохимические процессы протекают только в водной фазе). Значит, давление не влияет на ферментативные процессы.

Теперь разберемся по порядку с ключевыми факторами:

1. Концентрация реагирующих веществ

В ферментативных реакциях реагирующее вещество, как правило, одно – субстрат (фермент не считается реагентом, т. к. он - катализатор).

В простых реакциях эта зависимость описывается законом действующих масс (вспомните школу) – чем больше концентрация, тем выше скорость.

С ферментами сложнее. Посмотрите на график: «Зависимость между скоростью ферментативной реакции и концентрацией субстрата...» в вашем учебнике. Мы видим, что при повышении концентрации S , вначале скорость растет почти линейно (реакция 1-го порядка), но, если мы будем добавлять все больше S , темпы роста скорости падают и, в конце концов, ее рост останавливается, выходит на плато, т. е. скорость больше не зависит от концентрации субстрата (реакция 0-го порядка). Почему так? Ответ прост: наступил момент, когда все молекулы фермента насыщены субстратом (который в избытке), а вступает в реакцию только тот S , который связан с энзимом, остальные молекулы S пассивно висят в растворе и ждут своей очереди. Достигнута максимальная скорость. Бросьте в колбу хоть килограмм субстрата, скорость не изменится (повысить ее можно только одним способом – добавить еще фермента).

Этот процесс описывает уравнение Михаэлиса-Ментен:

$$v = v_{\max} [S] / K_m + [S],$$

где v_{\max} – максимальная скорость, $[S]$ – концентрация субстрата, а K_m – константа Михаэлиса (посмотрите, она есть на графике), это концентрация S , при которой скорость равна половине от максимальной. Все ферменты различаются по активности. K_m – важнейшая характеристика, отражающая энергичность конкретного фермента. Чем она меньше, тем активнее фермент.

2. Температура среды – единственный фактор, который влияет на скорость всех, без исключения химических реакций.

В обычной реакции зависимость линейная: чем выше температура (t), тем быстрее протекает процесс. Но у ферментов все не так. Посмотрите на график: «Влияние температуры на скорость катализируемой ферментом реакции...» в вашем учебнике. Мы видим, что при повышении t , вначале

скорость реакции растет, но в какой-то момент она достигает пика и начинает резко падать до нуля. Это легко объяснить. Любой фермент – белок, и, как белок, он денатурирует (теряет активность) при сильном нагревании. Разве это сложно?

Теперь о цифрах. В разных учебниках по биохимии на этом графике приводятся различные цифры (иногда они вообще отсутствуют), поэтому даю максимально приближенные к истине. Их всего две: оптимум (самая высокая точка графика) – 36,6 °С; полное ингибирование (когда кривая падает до 0) – 45 °С. Некоторые энзимы «выключаются» уже при 42 °С, поэтому на медицинских термометрах 42 °С – крайняя точка, температура, которую человек, как правило, не переживает. Это в очередной раз доказывает, что ферменты – основа жизни, и угнетение даже одного из них чревато смертью.

3. Кислотность среды (pH)

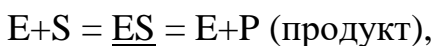
Энзимы очень чувствительны к изменению кислотности раствора, и при сдвиге pH в ту или иную сторону, они прекращают работать. Идеальной pH для подавляющего большинства ферментов является значение 7,4, хотя они способны функционировать в диапазоне от 6,5 до 8,5. Это показано на графике: «Влияние pH на скорость катализируемой ферментов реакции» в вашем учебнике.

Есть исключения. К примеру, пепсин желудка активен в сильнокислой среде (pH 1,5-2,5), а аргиназа – в щелочной (pH около 10,0).

Обратите внимание: гомеостаз, постоянство внутренних параметров организма, направлено на оптимальную работу его величества фермента, он первичен, что доказывает сказанное выше. Почему нормальная температура тела человека – 36,6 °С? Да потому, что именно в этих условиях большинство наших энзимов чувствуют себя великолепно. По этой же причине норма pH биологических жидкостей человека равна 7,4.

II. Механизм ферментативных реакций

Еще в начале прошлого века Анри Михаэлис доказал, что в ферментативной реакции обязателен контакт фермента (E) и S, образование фермент-субстратного комплекса:



который играет ключевую роль в процессе.

В ходе изучения этого вопроса, особого внимания заслуживают две теории механизма ферментативного катализа:

а) Теория Фишера (теория «ключа» и «замка»; теория соответствия). Согласно Фишеру, субстрат идеально соответствует активному центру фермента, как ключ соответствует «личинке» своего замка. S входит в активный центр (АЦ), заполняя его. При этом все функциональные группы субстрата вступают в связь с соответствующими группами АЦ. Таким образом, соответствие является как пространственным, так и химическим.

б) Теория Кошленда (теория «руки» и «перчатки»; теория индуцированного катализа). По Кошленду, АЦ фермента не полностью соответствует субстрату (как лежащая перчатка не повторяет форму руки), но, как только S приближается к активному центру (рука к перчатке), тот «расправляется», приобретая нужную форму и вступая в связь с S. Мы видим, что в этом случае субстрат выступает как активный реагент, воздействующий на энзим.

Какая же из этих теорий верна? Обе. Часть ферментов работают согласно версии Фишера, часть – по Кошленду.

Современные представления о механизме ферментативного катализа

Согласно современным данным, ферментативная реакция протекает в 4 стадии:



Как видно из схемы, субстрат не сразу становится продуктом реакции (P), до этого он превращается в X – переходную форму, где старые связи еще не разрушены, а новые уже начинают образовываться. Весь фокус в постепенности превращения. Нет резких переходов, есть плавное медленное «перетекание» от S к P, через переходную форму X. При этом нет нужды в трате больших количеств энергии (как, если бы вы, вместо того, чтобы надрываться, карабкаясь на 5-й этаж по стене, вы не торопясь поднялись бы по лестнице). Именно эта плавность и обеспечивает значительное снижение энергии активации и, следовательно – ускорение реакции.

Лекция № 6

Регуляция ферментов, классификация

I. Виды регуляции

а) Изменение количества фермента. Т. к. все энзимы – белки, они синтезируются также, как белки – на рибосомах, при участии м-РНК, под управлением ядра. Если клетка «хочет» увеличить концентрацию фермента, в ядре включается ген этого белка, образуется его м-РНК, которая идет в цитоплазму и запускает образование фермента на рибосоме. Если необходимо уменьшить количество Е, его ген блокируется. Как понимаете, этот вид регуляции запускается довольно медленно, но действует долго.

б) Изменение активности фермента:

- Химическая модификация (в т.ч. проферменты). Модификация – это изменение. Чтобы запустить или выключить фермент, к его молекуле присоединяются (или отщепляются) различные химические группы: фосфат, пептидные участки и др. Пример: профермент пепсиноген превращается в активный пепсин путем отщепления от него крупного пептидного фрагмента.

- Аллостерическая регуляция – самый красивый и распространенный тип регуляции. Любой биохимический процесс состоит из нескольких последовательных реакций. Скорость всего процесса равна скорости *лимитирующей* (самой медленной) реакции. Эту реакцию (и только ее) катализирует аллостерический фермент (т. е. фермент с «выключателем»). Теперь вы понимаете, почему не все ферменты являются аллостерическими? Для каждого процесса достаточно одного такого энзима. Эволюционно так сложилось, что в каждом процессе исходные вещества являются активаторами аллостерического фермента, а продукты реакции – выключают (ингибируют) его. Это гармоничная система. Стоит процессу слишком разогнаться, он образует избыток продуктов, которые тормозят аллостерический фермент, а если процесс течет вяло, накапливаются исходные вещества, которые «подстегивают» его. Таким образом, процесс сам управляет собой, без внешнего вмешательства.

Замечу, что во втором семестре вам часто придется сталкиваться с аллостерической регуляцией того или иного процесса, так что обратите особое внимание на этот вопрос. Это поможет.

Активаторы – вещества, стимулирующие работу ферментов. Вот и все, собственно. И сказать-то нечего. Поэтому по данному вопросу преподаватель будет требовать примеры. Приведем их:

Пепсин + соляная кислота – активируют пепсиноген;

Колипаза + желчные кислоты – активируют липазу;

Энтерокиназа – активирует трипсиноген;

Трипсин – активирует химотрипсиногены и проэластазу.

Распространенными активаторами многих энзимов являются ионы двухвалентных металлов: Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} и др.

Ингибиторы (обозначаются - *I*) – вещества, замедляющие работу ферментов. Ингибирование делят на необратимое, приводящее к денатурации (кипячение, радиация, кислоты, щелочи и др.) и обратимое, которое, в свою очередь, делят на:

а) конкурентные I - имеют три особенности, причем, каждая из последующих является следствием предыдущей. Во-первых, молекула конкурентного ингибитора очень похожа на субстрат, во-вторых, он взаимодействует с активным центром энзима, в-третьих, активность ингибирования зависит от концентрации: чем *I* больше, тем сильнее он подавляет реакцию.

Поясню, бывает такое, что чужой ключ, волей случая, настолько сходен с вашим, что его можно вставить в замок, но повернуть не получится. Такие *I*, подобно *S*, связываются с АЦ фермента, временно выключая его из реакции. Предположим, что в растворе одинаковое количество *I* и *S*, тогда, примерно половина фермента будет связана с конкурентным ингибитором (т. е. – выключена из реакции). И только половина энзима будет работать с субстратом. Во сколько раз снизится скорость реакции в этом случае? Ответ очевиден – в два.

Примером конкурентных *I* являются сульфаниламидные лекарства (норсульфазол, фталазол, бисептол и др.). Они конкурентно вытесняют субстрат - ПАБК³ бактерий из синтеза фолиевой кислоты, необходимой для их размножения. В результате колония микробов угасает, человек выздоравливает. Но следует помнить, что эти лекарства (будучи конкурентными) активны только в высоких концентрациях. Поэтому, при применении сульфаниламидов, в первый день пьют ударную дозу (чтобы достичь нужной концентрации), затем – поддерживающие.

б) неконкурентные I имеют те же три особенности, только с противоположным знаком. Во-первых, их молекула не похожа на субстрат, во-вторых, она взаимодействует не с активным центром (чаще – с аллостерическим), в-третьих, активность ингибирования не зависит от концентрации, неконкурентные *I* активны даже в мизерных дозах.

³ ПАБК – парааминобензойная кислота (прим. автора).

II. Классификация ферментов по типу реакции:

- а) оксидоредуктазы – обеспечивают окислительно-восстановительные реакции. Примеры: дегидрогеназы, цитохромы, гидроксилазы;
- б) трансферазы – катализируют реакции переноса;
- в) гидролазы – самая распространенная группа, обеспечивает реакции гидролиза, распада. Примеры: пептидазы – расщепляют белок, гликозидазы – гидролизуют углеводы;
- г) лиазы – катализируют реакции отщепления с образованием двойной связи;
- д) изомеразы – проводят реакции изомеризации, т. е. изменения внутри молекулы;
- е) синтетазы (лигазы) – катализируют реакции синтеза, т. е. образования крупных молекул из более мелких. Важно: они работают только при обеспечении энергией (АТФ и др.).

III. Медицинская энзимология

Энзимология – наука о ферментах. Медицинская энзимология имеет три направления:

а) Энзимопатология – изучает *энзимопатии* – заболевания, связанные с нарушением работы фермента. Энзимопатии делят на приобретенные (панкреатит) и врожденные, примеры которых приведены ниже:

Фенилкетонурия – поломка фермента⁴, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин. При этом токсические продукты поражают мозг ребенка, вызывая слабоумие. Единственный способ борьбы с осложнениями – ограничивать употребление продуктов, содержащих фенилаланин.

Алкаптонурия – отсутствие фермента, расщепляющего *гомогентизиновую кислоту*. Это пигмент, придающий темный цвет моче, а в запущенных случаях – кончикам ушей и носа.

Альбинизм – поломка одного из ферментов, участвующих в синтезе меланина – покровного пигмента человека, защищающего кожу от ультрафиолета. У альбиносов бледная кожа, белые волосы и розовая радужка (из-за просвечивания сквозь нее сетчатой оболочки глаза).

б) Энзимодиагностика – постановка диагноза с помощью ферментов. Имеет два направления:

- Определение фермента в крови. В качестве примера рассказываете все об ЛДГ (см. выше). Этого достаточно.

⁴ Если в данной книге я не привожу конкретное название фермента, значит запоминание названия необязательно (прим. автора).

- Определение в крови другого вещества с помощью фермента, имеющегося в лаборатории. Пример – иммуноферментный анализ (ИФА).

в) Энзимотерапия – лечение с помощью ферментов. Примеры: пищевые ферментативные препараты (Панкреатин, Фестал, Энзистал, Мезим, Креон и др.) – эффективны не только при лечении заболеваний ЖКТ, но и при банальном переедании; гиалуронидаза («Лидаза») – применяется для предотвращения разрастания рубцов; раствор трипсина – для очистки гнойных ран и т.д.

Лекция № 7

Витамины

Важнейшей группой незаменимых веществ являются витамины. Подтверждением их метаболической значимости служит вся история человечества, в процессе которой отмечались регулярные страшнейшие вспышки гиповитаминозов, уносившие десятки и сотни тысяч жизней.

Цинга (скорбут) - гиповитаминоз С; чаще встречался в средних и полярных широтах, т. е. на тех территориях, где не так распространены овощи и фрукты, богатые витамином С. Цинга являлась тяжелейшим бичом русского народа на протяжении столетий. Нередко этот гиповитаминоз охватывал целые страны и группы стран. На пике вспышек летальность от этой патологии достигала 80%!

Бери-бери – алиментарный недостаток витамина В₁. Масштабы человеческих потерь от бери-бери были выше, чем от цинги, т. к. эта болезнь распространена в районах с высокой плотностью населения – южной и юго-восточной Азии (Индия, Бангладеш, Бирма, Китай, Индокитай, Индонезия, Япония и др.). Основным пищевым продуктом населения этих регионов является рис, который чаще употребляют в пищу в шелушенном виде, а содержание В₁ в нем очень невелико.

По разделу «Витамины» на кафедрах биохимии, как правило, проводят контрольную работу, вопросы в которой можно условно разделить на две подтемы: ключевые понятия о витаминах в общем (об этом речь пойдет ниже) и вопросы по конкретным витаминам (частная витаминология).

Вопросов по частной витаминологии мы коснемся минимально, т. к. там нечего объяснять, надо просто сесть и выучить. Но пару советов на эту тему я дам. Дело в том, что раздел «Витамины» в учебниках по биохимии непомерно раздут (особенно в книге Т.Т. Березова), очень много «лишнего», чего нет в контрольной. Каждому витамину отводится аж по 4-5 стр. Пусть вас это не пугает. Запомните, по любому из витаминов вам достаточно выучить всего пять фактов: 1) название; 2) формула; 3) биологическая роль – здесь не заморачивайтесь, биологическую роль я подробно дам ниже; 4) патология – название и очень краткое описание симптомов конкретного гиповитаминоза; 5) содержание в продуктах. Все! Согласитесь, не так уж и много. Остальное можете смело пропускать.

Итак, с частной витаминологией закончили, переходим к общей.

I. Общие сведения

В России изучению витаминов значительную роль уделили Н.И.Лунин и Н.Д. Зелинский.

Первым витамином, полученном в чистом виде был тиамин (В₁), который получил Казимир Функ в 1912 году и назвал это вещество «витамином». В дальнейшем, название конкретного вещества постепенно превратилось в наименование целой группы.

Витамины – группа незаменимых органических веществ, присутствующих в клетках в очень малых концентрациях и обеспечивающих их нормальную жизнедеятельность.

Согласитесь, не очень удачное определение, поэтому ниже перечислим критерии витаминов:

а) *Незаменимость*. Классический витамин обязательно незаменим (не синтезируется в организме), поэтому должен присутствовать в пище в необходимых количествах. Здесь особо стоит отметить витамин Д, который способен синтезироваться в коже человека под действием ультрафиолета, но его недостаток в организме также вызывает серьезный гиповитаминоз. Следовательно, витамин Д, по сути, не является витамином.

б) *Витамины не выполняют энергетических или пластических функций*. Они являются слишком «дорогим» материалом, чтобы просто расходоваться на подобные потребности.

в) *Коферментная роль* – о ней скажу ниже.

II. Витаминопатология

Существует ряд паталогических состояний, причиной возникновения которых является изменение количества витаминов в организме. Наиболее значимыми из них являются следующие:

Гипервитаминоз – заболевание, развивающееся в результате избыточного поступления витамина в организм.

Важно: гипервитаминозы чаще встречаются при передозировке *жирорастворимых* витаминов (А, Д, Е, К). Это объяснимо: избыток водорастворимых витаминов легко выводится с мочой (т. к. это – водный раствор). Избавление от избытка жирорастворимых витаминов более сложно, т. к. эти вещества плохо растворимы в воде. При передозировке они быстро накапливаются в тканях, что приводит к токсическому эффекту вплоть до летального исхода.

Гиповитаминоз - заболевание, развивающееся в результате недостаточного поступления витамина в организм.

Авитаминоз - заболевание, развивающееся в результате полного нарушения поступления витамина в организм.

Авитаминоз – теоретическое понятие, его не встретишь на практике, чего не скажешь о гиповитаминозах.

Гиповитаминозы делят на две группы:

а) Экзогенные (первичные, алиментарные). Они возникают при дефиците витамина в пище. Исторические гиповитаминозы, такие как цинга, бери-бери, пеллагра, рахит и др. принадлежат к этой группе.

б) Эндогенные (вторичные) гиповитаминозы – развиваются по «внутренним» причинам, даже если количество витамина в пище соответствует норме. Их причины делят на три группы:

- Заболевания ЖКТ⁵, приводящие к нарушению всасывания витаминов в кишечнике. Такое возможно при гастритах, дуоденитах, панкреатитах, желчнокаменной болезни, дискинезиях желчевыводящих путей и, особенно, при хронических энтеритах.

- «Перехват» вещества чужеродными организмами, когда витамин пищи просто не доходит до пациента. Такое происходит при дисбактериозе или глистной инвазии.

- Повышенная потребность в витаминах. Подобное отмечается при беременности, кормлении грудью, усиленной физической нагрузке, тиреотоксикозе, истощении и др.

Вопрос: зачем нужно делить гиповитаминозы на экзо- и эндогенные? Это объяснимо. В зависимости от этого зависит тактика их лечения. Особенностью терапии экзогенных гиповитаминозов является несоответствие тяжести заболевания и легкости его лечения. Трудно найти примеры других заболеваний, уносящих такое количество жизней, которые лечились бы так легко. Чаще, для полного выздоровления, достаточно назначение таблетированных витаминов.

А вот в случае эндогенного гиповитаминоза таблетка не поможет, она просто не всосется. Эту патологию лечат инъекциями витаминов.

III. Биологическая роль витаминов

Чем же объясняется такая высокая биологическая роль этих веществ?

подавляющее большинство витаминов (кроме Д и Е), поступая в организм, превращаются в соответствующие коферменты важнейших

⁵ ЖКТ – желудочно-кишечный тракт (прим. автора).

ферментативных систем. Таким образом, витамины, обеспечивая работу ферментов, лежат в основе практически всех жизненно важных процессов организма на молекулярном уровне.

Самая распространенная группа вопросов в контрольной: «Какова биологическая роль витамина ... ?», В этом случае вы отвечаете следующим образом: данный витамин превращается в кофермент такой-то, который участвует в таких-то реакциях организма. Все.

Привожу информацию по биологической роли основных витаминов в последовательности: **название витамина – наименование его кофермента – биологическая роль:**

V ₁ (тиамин)	ТДФ	окисление пирувата и α-кетоглутарата
V ₂ (рибофлавин)	ФМН, ФАД	биологическое окисление
PP (никотиновая кислота)	НАД	биологическое окисление
V ₅ (пантотеновая кислота)	КоА	перенос ацильных групп, взаимосвязь обменов
V ₆ (пиридоксин)	Пиридоксальфосфат, трансаминирование и декарбоксилирование	пиридоксаминфосфат
H (биотин)	Биотин-коэнзим	карбоксилирование и транскарбоксилирование
V _c (фолиевая кислота)	ТГФК	перенос одноуглеродных групп, рост и размножения клеток
A (ретинол)	Ретиналь	акт светоощущения, защита эпителия
D (кальциферол)		депонирование кальция и фосфатов
K (нафтохиноны)		синтез протромбина, свертывание крови
E (токоферол)		антиоксидант
V ₁₂ (кобаламин)		кроветворение

С (аскорбиновая кислота) синтез коллагена, антиоксидант

Р (рутин) укрепляет сосуды

IV. Антивитамины. Провитамины.

Антивитамины – вещества, снижающие биологическую активность витаминов. По механизму действия эти соединения делятся на две группы:

а) Конкурентные антивитамины - их строение очень сходно со структурой витамина. Таким образом, при достаточной концентрации они вытесняют кофермент-витамин из фермента. Пример: фтивазид – конкурентный ингибитор В₆.

б) Необратимые антивитамины - это белки, способные разрушать витамин. Пример: белок авидин расщепляет витамин Н.

Очевидно, что при действии антивитамина на организм, развивается соответствующий гиповитаминоз.

Провитамины – экзогенные органические соединения, способные превращаться в витамин внутри организма. Наиболее ярким примером является бета-каротин, являющийся провитамином А. Если витамин А содержится исключительно в животных жирных продуктах, то β-каротин – типичный компонент растительных плодов красно-оранжевого цвета. (морковь, свекла, перец, смородина и др.). Чем интенсивнее окраска, тем больше концентрация этого вещества в продукте. В клетках человека β-каротин претерпевает распад, превращаясь в ретинол.

V. Витаминоподобные вещества (витаминоиды) – это органические вещества, отличающиеся по механизму действия от витаминов, но при их недостаточном поступлении в организм развиваются патологические состояния, подобные гиповитаминозам.

Ниже приведены примеры этих веществ в последовательности: витаминоид – его функция:

Холин и инозит пластическая роль, являются компонентами фосфолипидов

В₁₅ (пангамовая кислота) и витамин U доноры метильных групп

ПАБК провитамин фолиевой кислоты

Кофермент Q и липоевая кислота

коферментная функция

Ну и напоследок замечу: к контрольной следует выучить формулы всех витаминов, кроме B_{12} , а также: формулы холина, инозита, ПАБК и липоевой кислоты.

Лекция № 8

Основы обмена

I. Обмен веществ и энергии - совокупность энергетического и вещественного взаимодействия организма с внешним миром и сопутствующие им внутриклеточные процессы.

Всю общность процессов обмена можно условно разбить на три составляющие:

- а) процессы *поглощения* вещества и энергии из окружающей среды;
- б) *метаболизм* – совокупность всех внутриклеточных (внутриорганизменных) биохимических процессов;
- в) *выведение* ненужных организму продуктов метаболизма во внешнюю среду, а также энергетические потери.

Надеюсь, теперь вы поняли, что метаболизм и обмен – не одно и то же. Метаболизм представляет сложнейшую составляющую обмена, но является более узким понятием, включающим хоть и самую объемную, но только внутриклеточную часть обмена.

Среди метаболических процессов выделяют:

Анаболизм – совокупность всех реакций синтеза крупных органических субстратов из более мелких. Биологическая роль анаболизма – рост, обновление структур. Он превалирует при беременности, в детском возрасте. Все без исключения реакции анаболизма нуждаются в энергетических затратах (*эндэргонические реакции*).

Катаболизм - совокупность внутриклеточных процессов распада. Если реакции синтеза требуют затрат энергии, то процессы катаболизма, наоборот, протекают с ее выделением, т. е. являются *экзергоническими*. Следовательно, основной биологической функцией катаболических процессов является энергетическая функция. Это главный источник энергии для гетеротрофов.

Индиifferentные процессы – протекают без энергетического эффекта. Это самая большая группа биохимических реакций (трансферазные, изомеразные, обменные, ассоциативно-диссоциативные и др.).

II. Типы поглощения

Как было сказано выше, структура обмена веществ представлена тремя суперсоставляющими: поглощение, межклеточный обмен и выведение. И если процессы выведения и, особенно, метаболизма, будут подробно представлены в последующих разделах данного курса, то поглощение как афферентная часть обмена рассматривается в данной подглавке.

Поглощение является единственным источником усвоения вещества и энергии из окружающей среды. Выделяют три типа поглощения:

- а) утилизация *световой* энергии (фотосинтез);
- б) *дыхание*;
- в) *питание*.

По типу поглощения все организмы делят на:

1) Аутоотрофы – усваивают энергию и вещества всеми тремя перечисленными способами. Их подразделяют на:

фототрофы, для которых главный путь потребления энергии – свет (зеленые клетки растений, некоторые бактерии);

хемотрофы – редчайшая группа, использующая энергию неорганических веществ;

2) Гетеротрофы – используют только дыхание и питание (животные, грибы, микроорганизмы). Причем органические вещества, получаемые в процессе питания, являются для них единственным источником внешней энергии. Градацию гетеротрофов мы разберем чуть ниже.

III. Энергетический обмен

Жизнь представляет собой равновесный динамический процесс стабильного движения энергии. Именно энергетическая составляющая обмена определяет суть существования жизни.

Вам, как будущим медикам, более интересны гетеротрофы (к которым относится человек). О них и поговорим.

Для гетеротрофных организмов единственным внешним источником энергии является сила химических связей органических веществ, находящихся в пищевых продуктах. Перед гетеротрофами встает проблема извлечения этой энергии, а лучшим способом такого «раскупоривания» являются реакции распада, т. е. катаболические процессы (см. выше), наиболее эффективными из которых являются реакции окисления.

По типу усвоения этой энергии, гетеротрофы делят на:

Аэробы – извлекают энергию органических связей путем окисления при участии кислорода (дыхание);

Анаэробы – подразделяются на:

◆ *факультативные* – способны получать органическую энергию как анаэробным, так и аэробным способом;

◆ *облигатные* – используют только бескислородные механизмы окисления. Более того, кислородная атмосфера для них смертельна.

Преимуществом аэробного окисления является гораздо бóльший выход энергии. Пример: при полном аэробном окислении одной молекулы глюкозы образуется 36-38 молекул АТФ, тогда как при анаэробном окислении этого вещества синтезируется лишь 2 молекулы АТФ. Таким образом, мы видим, что в количественном плане, аэробный энергетический катаболизм гораздо эффективнее анаэробного, что определяет большую эволюционную прогрессивность организмов, использующих дыхание.

IV. Питание

Для человека (как и иных гетеротрофов) питание является основным типом поглощения. Именно питание дает нам большую часть вещества и всю энергию.

В биомедицинском аспекте следует рассматривать качественный и количественный состав пищи, регулярное употребление которой способно обеспечить нормальный метаболизм человеческого организма.

В качественном плане пища человека должна включать шесть необходимых компонентов:

- белки;
- липиды;
- углеводы;
- витамины;
- минералы;
- вода.

Пища выполняет две основных функции:

а) структурная. Здесь первую скрипку играют белки, поскольку наше тело построено преимущественно из этих веществ. Важна также роль фосфолипидов, образующих мембраны всех живых клеток;

б) энергетическая. Роль главного источника энергии играют углеводы (4,1 кКал/г), по причине своей распространенности и легкости утилизации. Липиды (нейтральные жиры) также выполняют эту функцию, и хоть они более энергоемки (9,3 кКал/г), но являются «энергетиком №2» в силу вышеназванных причин.

Рассмотрим количественный состав белков, липидов и углеводов.

В пище человека нормальной считается пропорция: 1:1:4, т. е. на одну массовую часть белка должна приходиться одна часть жиров и четыре части углеводов. Общая калорийность (энергезапас) суточного рациона зависит от физической нагрузки и температуры окружающей среды и колеблется от 2800 до 4500 кКал/сут.

На долю пищевого белка должно приходиться примерно 15% от общего калоража (80-160 г/сут). Не менее 50% этой массы белок животного происхождения.

Липиды должны составлять около 30% от суточного калоража (90-145 г/сут). Соотношение животных и растительных жиров 3:1.

Углеводы составляют основную массу сухого остатка пищи. Большая их часть должна быть представлена естественными углеводными компонентами (овощи, фрукты, каши, серый хлеб и др.). Легкоусвояемые углеводы (сахар, кондитерские изделия, сдоба, макароны и др.) желательно свести к минимуму.

Незаменимые компоненты пищи – вещества органического происхождения, не синтезирующиеся в организме, но необходимые для обеспечения его жизнедеятельности. Следовательно, они должны присутствовать в пище.

Незаменимые пищевые компоненты можно разделить на три группы:

а) витамины (см. гл. III);

б) незаменимые (эссенциальные) жирные кислоты – их всего две: линолевая и линоленовая. Иногда их объединяют под термином «витамин F», хотя, исходя из критериев (см. гл. III), они ни коим образом не относятся к витаминам;

в) незаменимые аминокислоты - вал, лей, иле, тре, лиз, мет, фен, три. Выделяют также *условно незаменимые* аминокислоты (арг, гис), которые синтезируются в организме человека, но в таких незначительных количествах, что должны присутствовать в пище (особенно у детей).

Лекция № 9

Основы биоэнергетики

I. Терминология, строение митохондрий

Ну что ж, разберемся, откуда берется энергия в организме человека.

Сначала – основные понятия и их взаимосвязь.

Энергетический обмен – совокупность всех энергетических процессов в организме, включающий: потребление, обмен и расход энергии (сокращенно - Э). Подобно обмену веществ, он состоит из трех процессов: получение энергии (афферентная часть), внутриклеточные превращения Э и потери Э;

Биологическое окисление – первая, афферентная часть энергетического обмена, включающая процессы катаболизма с выделением энергии;

Тканевое дыхание – кислородная часть биологического окисления, протекает в митохондриях. На ее долю приходится более 90% биологического окисления.

Как видите, каждое последующие понятие является частью предыдущего (самое широкое – энергетический обмен, самое узкое – дыхание), т. е., они соотносятся между собой, как матрешки, находящиеся внутри друг друга.

Суть и строение митохондрий

Митохондрии – главные дыхательные органеллы, энергетические станции клетки, синтезирующие АТФ⁶.

Основные компоненты митохондрий:

а) *Внешняя мембрана* – отделяет пространство митохондрии от цитоплазмы, ее основная функция – ограничивающая;

б) *Внутренняя мембрана* – сложная структура, образующая многочисленные складки и выпячивания (*кристы*), увеличивающие ее поверхность. На ней фиксированы дыхательные цепочки (о них - ниже) и АТФ-аза, т. е. структуры, отвечающие за синтез АТФ;

в) *Межмембранное пространство* – щель между внешней и внутренней мембраной, участвующая в синтезе АТФ путем формирования потенциала рН;

г) *Матрикс* – центральная часть митохондрии, окруженная внутренней мембраной, в нем расположены ферменты главных окислительных процессов: цикла Кребса, окисления глицерина, бета-окисления. Матрикс подобен топке: в нем окисляются, «сгорают» органические вещества (как правило: углеводы и жиры), высвобождая огромное количество энергии, примерно 50% которой рассеивается в виде тепла, а вторая половина улавливается компонентами дыхательной цепи и, таким образом – идёт на образование АТФ.

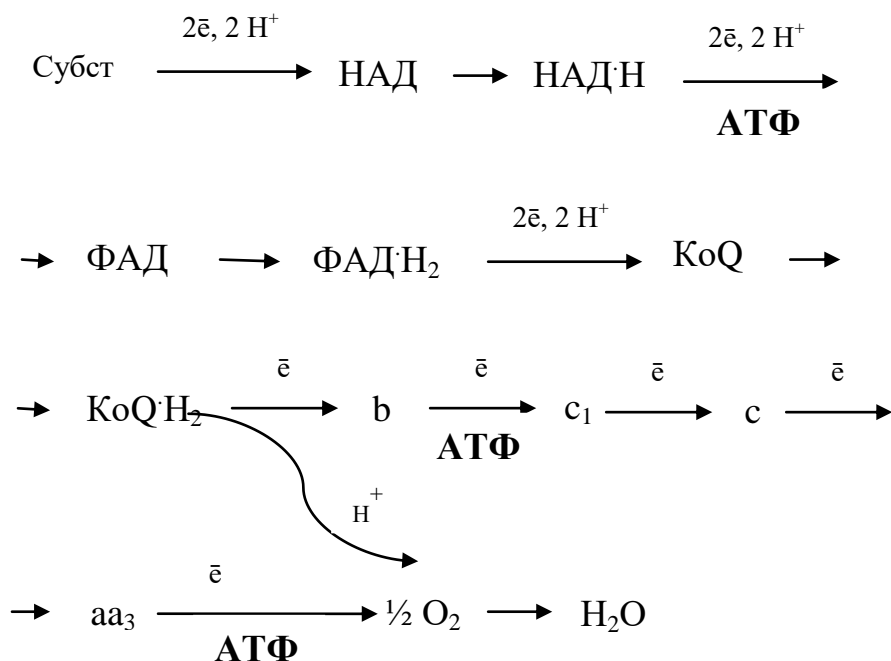
Некогда (в архейскую эру), далекие предки митохондрий были самостоятельными организмами, бактериями, паразитировавшими внутри одноклеточных. В какой-то момент они «научились» дышать, т. е. образовывать огромное количество АТФ путем окисления с участием O₂. Забирая органику, избыток АТФ они отдавали клетке-хозяину. Так паразитизм превратился в самый глобальный пример симбиоза. За миллиарды лет эти создания упростились, редуцировались до органелл, хотя

⁶ АТФ (аденозинтрифосфат) – главный аккумулятор и переносчик энергии в клетке (прим. автора).

митохондрии до сих пор имеют свидетельство бывшей самостоятельности – собственный геном (ДНК).

II. Дыхательная цепь (цепь переноса электронов, ЦПЭ) – фундаментальная мультиферментная система, обеспечивающая превращение выделенной в матриксе энергии в энергию АТФ.

К сожалению, ни в одном учебнике или пособии я не нашел нормальную схему ЦПЭ, поэтому предлагаю свою, упрощенную:



Как видите, любой пищевой субстрат (глюкоза, глицерин, жирная кислота и др.), сгорающий в матриксе, отдает свою энергию (в виде электронов (\bar{e}) и H^+) на дыхательную цепь, имеющую целую серию посредников (НАД, ФАД, коэнзим Q, цитохромы b, с, с_1 , aa_3). По пути к кислороду, в дыхательной цепи имеется три выплеска энергии, которые (как указано на схеме) идут на синтез трех молекул АТФ.

Коэффициент P/O – среднее число АТФ, образующееся в дыхательной цепи за один проброс. Как видно из схемы, это число должно быть равно трем. В действительности – чуть ниже, но стремится к 3. Это объясняется тем, что не все субстраты начинают окисляться с НАД, есть такие (пример - сукцинат), которые минуя первый этап и отдавая свою энергию сразу на ФАД. Как видите, в этом случае первая АТФ теряется, образуются лишь две молекулы.

Запомните (это пригодится во втором семестре), в митохондриях НАДН дает 3 АТФ, ФАДН₂ – 2 АТФ.

III. Синтез АТФ

Пусть вас не пугает непонятный термин «фосфорилирование», этим словом часто обозначают образование АТФ.

Выделяют два типа синтеза АТФ:

а) Субстратное фосфорилирование – АТФ образуется непосредственно в реакции (самый простой и древний способ, возникший с появлением жизни);

б) Окислительное фосфорилирование - двойной процесс, состоящий из сопряженных между собой окисления органики в матриксе и синтеза АТФ на внутренней мембране, в дыхательной цепи (см. выше). Этот процесс более эффективен, чем субстратный синтез. Немудрено, что большая часть АТФ в организме образуется этим путем.

Различить эти два процесса на бумаге очень легко. Если перед вами уравнение реакции, в правой части которого образуется АТФ – это субстратное фосфорилирование, если в правой части вы видите образование НАДН, или ФАДН₂ – окислительное.

Химииосмотическая теория Митчелла

В 1961 г. англичанин Питер Митчелл вывел гипотезу, объясняющую механизм синтеза АТФ в митохондриях.

В большинстве учебников этот вопрос дан не совсем понятно. Попытаюсь объяснить попроще. Для начала найдите в своем учебнике рисунок: «Механизм образования АТФ согласно химиосмотической гипотезе». Теперь слушайте. Как вы уже знаете, окисляясь в матриксе, субстрат отдает электроны на дыхательную цепь, двигаясь по которой, они выделяют энергию, которая идёт на перекачку Н⁺ из матрикса в межмембранное пространство (сквозь внутреннюю мембрану). В ходе процесса, в этом пространстве накапливается избыток Н⁺, т. е. положительный заряд, а в матриксе – отрицательный. В результате разности потенциалов, Н⁺ вновь стремятся назад, в матрикс, чтобы вернуть прежнее равновесие. Они продираются через тонкие каналы фермента АТФ-азы (которые соединяют эти два пространства), попутно возбуждая этот фермент. Возбужденная АТФ-аза превращает АДФ + фосфат в АТФ.

Вот и все.

Цикл Кребса. Как вы заметили, мы начали с конца – с синтеза АТФ (так удобнее для восприятия), а теперь вернемся к процессам окисления в матриксе, что дают энергию для всего этого.

Важнейший окислительный процесс (не только в матриксе, но и в организме в целом) – цикл Кребса (цитратный цикл, цикл трикарбоновых

кислот (ЦТК), цикл лимонной кислоты...), открытый Х.А. Кребсом в середине прошлого века. Это ключевой процесс распада, в который, как в воронку водоворота, стекаются все катаболические пути. Это главный механизм получения энергии гетеротрофами. ЦТК выполняет не только энергетическую функцию, но и функцию центрального процесса взаимосвязи обменов. Цикл Кребса состоит из 8 последовательных реакций. Обязан предупредить: все восемь вам придется выучить (они есть в вашем учебнике).

Вы должны знать, сколько энергии дает цитратный цикл. Давайте разберем его энергетический баланс (напомню: НАДН - 3 АТФ, ФАДН₂ - 2):

3-я, 4-я и 8-я реакции: 3 НАДН = 3x3 = 9 АТФ;

5-я реакция: 1 ГТФ - идентично 1 АТФ;

6-я реакция: 1 ФАДН₂ = 2 АТФ;

ВСЕГО = 12 АТФ.

IV. Регуляция и патология дыхания

Регуляция дыхания включает два аспекта: физиологический и молекулярный:

а) Дыхательный контроль - изменение интенсивности дыхания в зависимости от соотношения: АТФ/АДФ по принципу обратной связи. Тут все просто, поскольку именно дыхание снабжает организм энергией, следовательно, избыток АТФ (носителя Э) будет тормозить интенсивность дыхания, а избыток АДФ (его антагониста) – стимулировать.

б) Молекулярная регуляция ЦТК. Вы уже знакомы с системой аллостерического управления. В координации работы цикла Кребса те же принципы: лимитирующей является реакция №3, следовательно, аллостерический фермент – №3 – изоцитратдегидрогеназа. Он ингибируется избытком АТФ и НАДН (как косвенных продуктов процесса), а активируется АДФ и НАД.

Разобщение – процесс, при котором окислительная энергия (матрикс) идет не на синтез АТФ (внутр. мембрана), а рассеивается в форме тепла. Разобщение не бывает полным (это повлекло бы мгновенную смерть). Для этого процесса характерны два ярких признака: коэффициент Р/О снижается, а теплопродукция повышается.

Типы разобщения:

- Токсическое – при отравлении разобщающими ядами (2,4-нитрофенол);

- Физиологическое – при замерзании, способствует согреванию за счет усиленной теплопродукции.

Гипоксия – патологическое состояние, при котором отмечается общая нехватка кислорода в организме.

Классификация гипоксий:

1) *экзогенная* – возникает при снижении уровня O_2 во внешней среде (пожар, закрытые помещения, высокогорье);

2) *Эндогенная* – возникает в результате нарушений функций организма.

Делят на:

а) дыхательная:

- респираторная – в результате дисфункции дыхательных путей (инородное тело, удушье, бронхиальная астма);

- легочная – при поражении паренхимы легких (пневмония, туберкулез);

б) гемическая:

- анемическая – при значительном снижении гемоглобина, ответственного за транспорт кислорода (анемии);

- циркуляторная – возникает при тяжелых поражениях сердца приводящих к сердечной недостаточности;

в) тканевая – при нарушении дыхательных процессов на уровне митохондрий (отравление цианидами, сероводородом).

Не следует путать гипоксию с ишемией – местным дефицитом O_2 в конкретной ткани.

V. Микросомальное окисление

Львиная доля вдыхаемого нами кислорода идет на энергетические процессы, описанные выше. Но какая-то часть тратится на иные нужды – *микросомальное окисление*. Этот процесс протекает в эндоплазматической сети (не в микросомах, таких органелл нет) печени и надпочечников. Основные ферменты: диоксигеназы (присоединяющие 2 атома кислорода) и более распространенные монооксигеназы (гидроксилазы), образующие гидроксильную группу на основе одного атома кислорода.

Цепь микросомального окисления (см. учебник) немного напоминает ЦПЭ, но значительно короче. Ее основное назначение – предотвращение образования перекисных свободных радикалов в ходе этого процесса.

Функции микросомального окисления:

а) Синтез веществ, содержащих кислород (адреналин, холестерин и др.).

б) Дезинтоксикационная функция печени – ключевую роль в этом процессе играет главный фермент микросомального окисления: цитохром Р-450. Полезнейшее свойство этого белка – способность повышать свою концентрацию при регулярном попадании яда в организм. Это способствует активной борьбе с интоксикацией. Подробнее о дезинтоксикации – в конце второго раздела (семестра).