

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 субстрата<sup>1</sup> (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

---

<sup>1</sup> **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. Повторю<sup>2</sup>, 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* -

---

<sup>2</sup> 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 - ПАБК<sup>3</sup> 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.

---

<sup>3</sup> 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 фермента<sup>4</sup>, 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 *гомогентициновую 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.

---

<sup>4</sup> 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 В<sub>1</sub>. 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 В<sub>1</sub> 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 (В<sub>1</sub>), 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 ЖКТ<sup>5</sup>, 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

---

<sup>5</sup> 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 <sub>1</sub> (тиамин)	ТДФ	окисление пирувата и α-кетоглутарата
V <sub>2</sub> (рибофлавин)	ФМН, ФАД	биологическое окисление
PP (никотиновая кислота)	НАД	биологическое окисление
V <sub>5</sub> (пантотеновая кислота)	КоА	перенос ацильных групп, взаимосвязь обменов
V <sub>6</sub> (пиридоксин)	Пиридоксальфосфат, трансаминирование и декарбоксилирование	пиридоксаминфосфат
H (биотин)	Биотин-коэнзим	карбоксилирование и транскарбоксилирование
V <sub>c</sub> (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 <sub>12</sub> (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 В<sub>6</sub>.

*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: витаминويد – его функция:

Холин и инозит пластическая роль, являются компонентами фосфолипидов

В<sub>15</sub> (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 последующее 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 АТФ<sup>6</sup>.

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 O<sub>2</sub>. 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

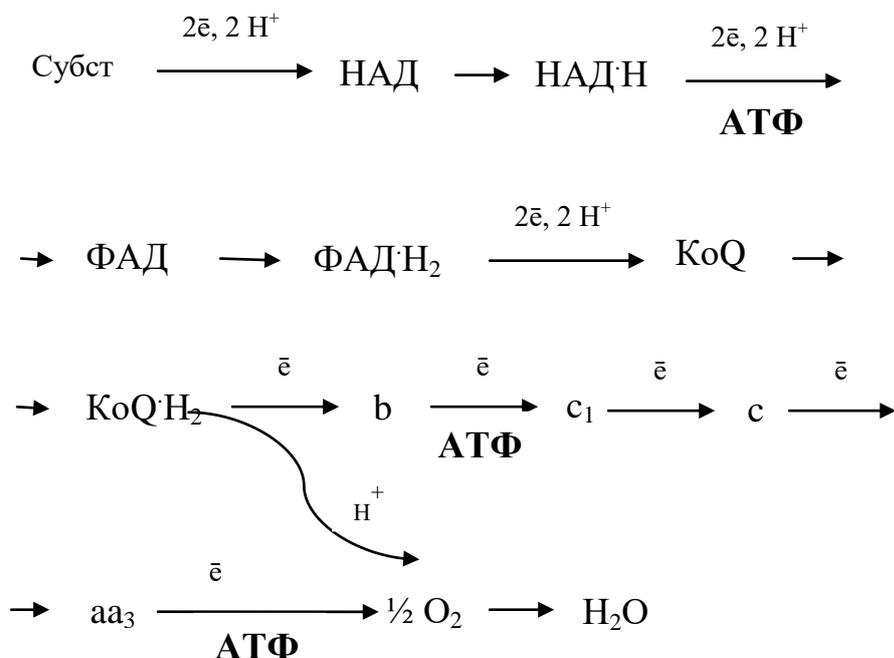
---

<sup>6</sup> 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  $\text{H}^+$ ) на дыхательную цепь, имеющую целую серию посредников (НАД, ФАД, коэнзим Q, цитохромы b, c,  $\text{с}_1$ ,  $\text{аа}_3$ ). 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 минуют первый этап и отдают 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, ФАДН<sub>2</sub> – 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 ФАДН<sub>2</sub> – 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<sup>+</sup> из матрикса в межмембранное пространство (сквозь внутреннюю мембрану). В ходе процесса, в этом пространстве накапливается избыток Н<sup>+</sup>, т. е. положительный заряд, а в матриксе – отрицательный. В результате разности потенциалов, Н<sup>+</sup> 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, ФАДН<sub>2</sub> - 2):

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

5-я реакция: 1 ГТФ - идентично 1 АТФ;

6-я реакция: 1 ФАДН<sub>2</sub> = 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).