

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Саратовский государственный аграрный университет
имени Н.И. Вавилова»

ОСНОВЫ БИОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

краткий курс лекций

для студентов 4 курса

Направление подготовки
19.03.01 Биотехнология

Профиль подготовки
Пищевая биотехнология

Саратов 2016

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072
П92

П92 **Биохимия:** краткий курс лекций для студентов 2 курса направления подготовки **19.03.01 «Биотехнология»** / Сост.: Л.Г.Ловцова// ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». – Саратов, 2016. – 104 с.

Краткий курс лекций по дисциплине «Биохимия» составлен в соответствии с программой дисциплины и предназначен для студентов направления подготовки **19.03.01 «Биотехнология»**. Краткий курс лекций содержит основы обмена веществ и энергии как единого взаимосвязанного процесса, главные вещества организма и этапы обмена веществ. Рассматриваются вопросы матричных биосинтезов нуклеиновых кислот и белка. Строение, свойства и функции биомембран, а также принципы регуляции метаболизма на трёх главных уровнях (ЦНС, гормональном и клеточном). Материал ориентирован на вопросы профессиональной компетенции будущих специалистов.

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072

© Ловцова Л.Г., 2016
© ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ», 2016

Введение

Биологическая химия – одна из фундаментальных наук, которая необходима для овладения многих биологических и технических специальностей. Она относится к тем областям знаний, которые формируют кругозор и научное мировоззрение у будущих специалистов. Современная биохимия, находящаяся на перекрестке наук, решает не только фундаментальные, но и многие прикладные приложения биологии – от медицины до сельского хозяйства.

В настоящее время развитие биохимии достигло столь значительных высот, в т.ч. и на молекулярном уровне, что ряд разделов этой науки оказался практически недоступным для новых поколений студентов, имеющих, как правило, недостаточную базовую подготовку по химическим дисциплинам. Исходя из этого, многие современные, объемные по количеству информации учебники, стали недоступными и слишком трудными для изучения. Это может быть одной из причин потери интереса к изучению биологической химии.

Указанная выше ситуация, все более укорачивающиеся учебные курсы, не соответствующие по аудиторным часам (лекциям и лабораторно-практическим занятиям) большому фактическому материалу, недостаточное число современных учебников по биохимии для студентов специальностей сельскохозяйственного профиля, явились основанием для написания этого, адаптированного к настоящим условиям, курса лекций. Подчеркнем, что при этом мы стремились сохранить качество изложения материала на высоком уровне, руководствуясь программами, рекомендованными соответствующими государственными образовательными стандартами.

В курсе лекций обобщены современные данные о строении, свойствах, функциях белков, нуклеиновых кислот, ферментов, гормонов, описаны матричные биосинтезы и некоторые молекулярные механизмы генетической изменчивости, подробно раскрыт и обобщен обмен белков, липидов и углеводов, даны представления о биологических мембранах, фотосинтезе, хемосинтезе и азотфиксации.

Лекция 1

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ПРЕДМЕТА РАЗДЕЛЫ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БИОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ СУБКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

Биологическая химия – наука о химическом составе живой материи и о химических процессах, происходящих в живых организмах и лежащих в основе их жизнедеятельности. Появление этой науки было вызвано потребностями общества, сельского хозяйства, ветеринарии, медицины и ряда отраслей промышленности.

Цель, задачи и предмет биохимии. Цель биологической химии состоит в том, чтобы научить студентов применять сведения о химическом составе и метаболических превращениях в микро- и макроорганизмах в практической деятельности. Задачи:

1. Изучить обмен белков, липидов и углеводов.
2. Изучить механизм действия ферментов, их строение, свойства и классификацию.
3. Изучить матричные биосинтезы и молекулярные механизмы генетической изменчивости.
4. Изучить строение и функции биологических мембран.
5. Понять общие аспекты регуляции обмена веществ.
6. Изучить процессы фотосинтеза, хемосинтеза и азотфиксации.

На ранних этапах развития предметом биохимии в основном являлся промежуточный обмен веществ, т.е. пути синтеза и распада различных соединений. В настоящее время в биохимии выделяют девять основных направлений:

1. Промежуточный обмен
2. Физическая химия биологических макромолекул
3. Реакции, катализируемые ферментами
4. Биосинтез белков и нуклеиновых кислот
5. Биоэнергетика (АТФ)
6. Регуляторные механизмы клетки
7. Ультраструктура клетки
8. Молекулярные основы наследственности
9. Молекулярные основы ряда физиологических явлений: нервное возбуждение, сокращение мышц, зрение и т.д.

Для развития биохимии характерны статические и динамические этапы. Статическая биохимия занимается описанием веществ организма, выяснением их структуры, распределением в живых системах. Статическая или описательная биохимия не утратила своего значения и по настоящее время. Однако интересы большинства исследователей сосредоточены сейчас, главным образом, вокруг динамической биохимии. Динамическая биохимия имеет только ей принадлежащий метод – метод ферментативного катализа. Она изучает химические (метаболические) превращения веществ в организме. Кроме статической и динамической биохимии выделяют также клиническую, функциональную и молекулярную биохимию.

Основные этапы развития биохимии. Место биохимии среди других биологических дисциплин. Еще до нашей эры А.Каппадокийский описал некоторые, как мы теперь знаем, биохимические проявления сахарного диабета. Уже в средние

века алхимики собрали большой материал по природным органическим соединениям. В 16-17 в.в. взгляды алхимиков получили развитие в трудах ятрохимиков, рассматривающих жизнедеятельность как химические процессы. Крупнейший представитель ятрохимиков Ф.Парацельс призывал изготавливать не золото и серебро, а лекарственные препараты. Ятрохимики ввели в лечебную практику препараты ртути, сурьмы, железа и др.

Позднее М.В. Ломоносов и Л.Лавуазье опровергли теорию флогистона и сформулировали закон сохранения материи. В результате этих работ уже в начале 19 века было определено количество тепла, выделяемого при сгорании углеводов, жиров и белков. Во второй половине 18 века было изучено действие желудочного сока животных и птиц на различные виды пищи, а амилазы на крахмал. В конце 18 века Пристли и Ингенхаус открыли явление фотосинтеза, а Ван-Гельмонт высказал предположение о наличии в организме ферментов, участвующих и катализирующих в организме различные реакции.

В последующем были выделены молочная, винная, лимонная, щавелевая, яблочная кислоты, глицерин и др. (Шееле), а затем синтезированы мочевины, уксусная кислота, жиры и некоторые углеводы. Во второй половине 18 века и начале 19 века из мочевых камней выделена мочевая кислота, из желчи – холестерин, из меда – глюкоза и фруктоза, из листьев – хлорофилл, а в составе мышечной ткани обнаружен креатин. Затем из желатина и мышц быка были получены первые аминокислоты – глицин и лейцин; стал активно изучаться процесс брожения. Во второй половине 19 века на медицинских факультетах русских и зарубежных факультетов (впервые в Германии, 1842) были организованы кафедры медицинской или физиологической химии. В России первая кафедра медицинской химии была организована А.Я. Данилевским в 1863 г в Казанском университете. В 1864 г А.Д.Булыгинский организовал кафедру медхимии на медицинском факультете Московского университета.

Особый расцвет биохимии наступил в 20 веке. Здесь была экспериментально обоснована полипептидная теория строения белков, расшифрована их первичная, третичная и четвертичная структуры, а также структура нуклеиновых кислот и генетического кода, синтезированы гены и фаги.

Биохимия – одна из частных областей биологии. Она изучает различные объекты: животные, растения, микроорганизмы. Исторически биохимия наиболее тесно связана с физиологией и органической химией. С середины 19 века большое развитие получила химия красителей, что изменило интересы органической химии. Однако сведения по химии соединений углерода, накопленные органической химии, оказались очень полезными для биохимии. В Германии и других европейских странах биохимия, под названием физиологическая химия, возникла из физиологии. В настоящее время физиологическая химия является лишь частью биохимии, которая изучает обмен веществ.

Биохимия оказала огромное влияние на ветеринарию и медицину. В самом деле, современная клиника использует результаты биохимических анализов для диагностики, прогноза и контроля за лечением больных людей и животных. Клиническая биохимия изучает изменения и нарушения, возникающие при заболеваниях, в биохимическом составе тканей, органов и систем организма и рекомендует пути для их коррекции.

Связь биохимии с профильными дисциплинами. Биохимия является основополагающей дисциплиной биотехнолога, служит теоретической базой для многих дисциплин. Знание по биохимии даст возможность лучше понять и разобраться в таких дисциплинах как общая биотехнология, биотехнология кормопроизводства,

общая биология, микробиология, физиология, генетические основы биотехнологии и т.д.

Минеральные вещества играют исключительно важную роль в жизни живых организмов. Наряду с органическими веществами минералы входят в состав органов и тканей, а также участвуют в процессе обмена веществ.

В общей сложности в организме человека определяется до 70 химических элементов. Из них 43 элемента являются абсолютно необходимыми для нормального протекания обмена веществ.

Все минеральные вещества, исходя от их количественного содержания в организме человека, принято разделять на несколько подгрупп: макроэлементы, микроэлементы и ультраэлементы.

Макроэлементы представляют собой группу неорганических химических веществ, присутствующих в организме в значительных количествах (от нескольких десятков граммов до нескольких килограммов). К группе макроэлементов относятся натрий, калий, кальций, фосфор и др.

Микроэлементы встречаются в организме в гораздо меньших количествах (от нескольких граммов до десятых долей грамма и менее). К таким веществам относятся: железо, марганец, медь, цинк, кобальт, молибден, кремний, фтор, йод и др.

Особой подгруппой микроэлементов являются ультрамикроэлементы, содержащиеся в организме в исключительно малых количествах (золото, уран, ртуть и др.).

Содержание белков, жиров и углеводов в продуктах растительного и животного происхождения.

Белки в продуктах питания

Белки – основной материал для построения клеток организма, из них синтезируются различные аминокислоты. Белки в организме не накапливаются, их поступление возможно только с пищей. Дневная норма потребления белков 1 – 1.3г в сутки на килограмм массы. Белки подразделяются на животные и растительные. Примерно 55% белков организм должен получать от животных, остальные 45% - это растительные белки (фасоль, гречневая крупа, соя, овсяная крупа).

Список основных белковых продуктов

Куриная грудка – содержит 18,9г белка на 100г продукта

Филе индейки – содержит 25.4г белка на 100г продукта

Говядина – 27г на 100г продукта

Форель – 17г на 100г рыбы

Горбуша – 21г на 100г готового продукта

Тунец (консервированный) – 24г на 100г продукта

Икра красная – 29г в 100г икры

Яйца – 13г в 100г продукта

Творог (обезжиренный) – 16.5г в 100г продукта

Кефир – 3г на 100мл продукта

Фасоль (консервированная) – 6,5г в 100г продукта

Рис – 14г в 100г готового не шлифованного риса

Гречка – 12.5г белка в 100г каши

Жиры в продуктах питания

Жиры – это сложные органические соединения (класс липидов) являются поставщиком энергии в тело человека. Они также нужны для усвоения некоторых витаминов (жирорастворимых).

В жирах содержатся жирные насыщенные и ненасыщенные кислоты. Насыщенные могут образовываться непосредственно в теле человека, именно они откладываются в жировые запасы. Ненасыщенные кислоты принимают участие во многих обменных процессах, повышают эластичность сосудов, они являются активными. В жирах содержатся стеарины. Они также необходимы организму, так как принимают участие в образовании гормонов, влияют на свертываемость крови. Наиболее известен холестерин. В рационе человека соотношение жиров животных и растительных должно быть примерно 70% и 30%. С возрастом количество животных жиров следует сокращать. Среднесуточная норма потребления жира около 100г.

Список основных жиросодержащих продуктов

Масло сливочное – 72 -86г на 100г продукта

Сметана, сыр - 20- 45г на 100г продукта

Творог жирный – 20г на 100г продукта

Молоко, кефир – 1-3.6г на 100г продукта в зависимости от жирности

Мороженое сливочное – 20г на 100г продукта

Колбасы, сосиски – 20-40г на 100г продукта

Нежирное мясо, птица – до 9г на 100г продукта

Жирная рыба – 10-19г на 100г продукта

Нежирная рыба – 3-9г на 100г продукта

Пирожное, торт – до 40г на 100г кусочек

Масло растительное – 83г на 100мл продукта

Кедровые орехи – до 37г на 100г продукта

Грецкие орехи – до 36г на 100г продукта

Углеводы в продуктах питания

Углеводы – органические соединения (сахара), являющиеся источником энергии для человека, если жиры накапливаются в теле в виде жировых запасов, углеводы расщепляются сразу. Они необходимы для работы мышц, определяют обмен белков и жиров, образуют множество необходимых организму гормонов, ферментов.

Углеводы бывают простые и сложные.

- Глюкоза – поставщик энергии для мозга
- Фруктоза – легко усваивается организмом, для переработки не нужен инсулин
- Лактоза – нормализует работу ЖКТ, подавляет гнилостные процессы в организме, в ее присутствии лучше усваивается кальций
- Мальтоза – отложенный источник энергии, если глюкоза расщепляется практически сразу же, мальтоза переваривается медленнее
- Пищевые волокна – углеводы самого различного вида
- Клетчатка – углеводы сложной структуры, не усваиваются в пищеварительном тракте, но с ее помощью выводятся шлаки
- Пектины – улучшают пищеварительный процесс.
- Человеку необходимо потреблять в день 400 – 500г углеводов.

Список продуктов, содержащих углеводы

Мед – 65г на 100г

Сахар – 65г на 100г продукта

Конфеты – 65г на 100г продукта

Крупы, макаронные изделия – 65г на 100г продукта

Фасоль, горох – 50г на 100г готового продукта

Хлеб – 40г на 100г продукта

Мороженое – 20г на 100г продукта

Шоколад – 43г на 100г продукта

Картофель – до 20г на 100г готового продукта

Сладкие фрукты – до 20г на 100г продукта

Несладкие фрукты, ягоды – до 10г на 100г продукта.

Жиры и углеводы взаимозаменяемы. 1 грамм жиров может заменить 2.25 граммов углеводов.

Характеристика и функции клеточных структур.

Все организмы, имеющие клеточное строение, делятся на две группы: предъядерные (прокариоты) и ядерные (эукариоты).

Прокариоты (к ним относятся бактерии и сине-зеленые водоросли в отличие от эукариот). Имеют относительно простое строение. В прокариотической клетке нет организованного ядра, в ней содержится только одна хромосома, которая не отделена от остальной части клетки мембраной, а лежит непосредственно в цитоплазме. Однако в ней также записана вся наследственная информация бактериальной клетки. Размножаются не половым путём

Эукариоты. Ядро имеет форму шара с диаметром от 3 до 10 мкм. Ядро окружено оболочкой, состоящей из двух мембран, каждая из которых подобна плазматической мембране. Размножаются половым и не половым путём. Для них характерно многообразие и наличие множества внутри клеточных структур.

Ядро – содержит почти всю ДНК, окружено ядерной оболочкой, состоящей из двух близкорасположенных мембран. Внутри находится ядрышко служащее фабрикой РНК и начального синтеза рибосом. Остальная часть содержит хроматин.

Митохондрии – источник энергии. Имеет двойную мембрану (внешняя- гладкая, внутренняя образует кристы). Внутреннее пространство заполнено матриксом. На мембранах находится множество ферментов.

Лизосомы – кладбище. Содержат гидролитические ферменты. Функция – переваривание отработанного материала.

Рибосомы – синтезируют белок.

Аппарат Гольджи- упаковывает продукты синтеза и передает их во внешнюю среду.

Эндоплазматическая сеть (ЭПС) – одномембранный органоид. Представляет собой систему мембран, формирующих «цистерны» и каналы, соединенных друг с другом и ограничивающих единое внутреннее пространство — полости ЭПС. Различают два вида ЭПС:

- 1) шероховатая (гранулярная), содержащая на своей поверхности рибосомы, и
- 2) гладкая (агранулярная), мембраны которой рибосом не несут. Функции – транспорт веществ из одной части клетки в другую, разделение цитоплазмы клетки на компоненты, синтез углеводов и липидов (гладкая ЭПС), синтез белка (шероховатая ЭПС), место образования аппарата Гольджи.

Вопросы для самоконтроля

1. Цель, задачи и предмет биохимии
2. Основные этапы развития биохимии. Место биохимии среди других биологических дисциплин
3. Классификация и свойства протеиногенных аминокислот, их биологическая роль
4. Пептиды, определение, строение, номенклатура, биологическая роль.
5. Связь биохимии с профильными дисциплинами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1
4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Дополнительная

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калужный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с
7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.
9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google.

ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ ОБ ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ КАК ЕДИНОМ ВЗАИМОСВЯЗАННОМ ПРОЦЕССЕ. МЕТАБОЛИЗМ, АНАБОЛИЗМ, КАТАБОЛИЗМ. ЭТАПЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обмен веществ – химическое превращение питательных веществ от момента поступления их в организм до момента выделения конечных продуктов обмена.

Обмен веществ это комплекс биологических и физиологических процессов лежащих в основе жизни. Обмен веществ – метаболизм, вещества участвующие в процессе – метаболиты. Обмен складывается из двух этапов:

1. Этап. Распад питательных веществ до простых соединений – низкомолекулярных соединений, CO_2 и H_2O . Процесс связан с окислением белков, жиров и углеводов, который протекает с освобождением энергии и аккумуляцией её в АТФ, этот процесс называется **катаболизмом**.

2. Этап. Процесс образования, синтез сложных веществ (белков, жиров, нуклеиновых кислот, жироподобных веществ) из низкомолекулярных соединений, процесс сопровождается поглощением энергии и называется **анаболизмом**.

В целом обмен веществ называется **метаболизмом**. Процесс распада и синтеза согласован и протекает одновременно. В процессе распада и синтеза принимают участие очень важные химические реакции:

1. Дезаминирование (отщепление от субстрата NH_2 – группы)
2. Аминирование (присоединение аминогруппы к субстрату)
3. Декарбоксилирование (отщепление от субстрата CO_2)
4. Карбоксилирование (присоединение CO_2 к субстрату)
5. Окисление – распад питательных веществ с участием ферментов
6. Восстановление – образование низкомолекулярных соединений
7. Гидролиз – расщепление белков, жиров и углеводов (полисахаридов), с участием ферментов, до простых составляющих. Например, белки до аминокислот, жиры до глицерина и высших жирных кислот, крахмал до глюкозы.
8. Трансаминирование – химическая реакция сопровождающаяся переносом аминогруппы от одной аминокислоты к другой, в результате образуется новая аминокислота.

Обмен веществ регулируется центральной нервной и гормональной системами, а так же ферментами организма.

Этапы обмена веществ

I. Переваривание питательных веществ. Протекает в ЖКТ. Белки, жиры и углеводы распадаются с участием ферментов до простых соединений.

II. Всасывание конечных продуктов переваривания. В процессе всасывания участвуют желчные кислоты. Все всосавшиеся вещества в тонком отделе кишечника поступают в лимфатическую систему, после этого они поступают в воротную вену, а затем в печень.

III. Синтез питательных веществ в кишке (субстратов и метаболитов).

IV. Расщепление, распад питательных веществ в клетках органов и тканей.

V. Образование и выделение конечных продуктов. Это в основном низкомолекулярные органические соединения, аминокислоты, мочевина, мочевая кислота, креатинин, аммонийные соли, низкомолекулярные органические кислоты (уксусная, пировиноградная, молочная и др.).

Характеристика первого этапа:

Процесс расщепления белков начинается в желудке животных с участием ферментов: пепсина, соляной кислоты. Белки теряют свою структуру, распадаются на аминокислоты, пептиды, пептоны и альбумины. Далее эти продукты поступают в двенадцатиперстную кишку где подвергаются дальнейшему гидролизу с участием ферментов трипсина, химотрипсина, аминотрипсидазы и карбоксипептидазы до аминокислот. На этом процесс переваривания белков пищи заканчивается. В результате чего образуются конечные продукты белков – аминокислоты.

Процесс расщепления углеводов начинается с полисахаридов (гликогена и крахмала), которые с участием амилазы распадаются до глюкозы. Дисахариды лактоза и сахароза с участием ферментов лактазы и сахаразы распадаются до моносахаридов : глюкозы, лактозы и фруктозы.

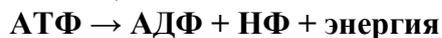
Биологическое окисление – совокупность разнообразных окислительно-восстановительных реакций, которые протекают с участием ферментов.

Моносахариды поступившие с пищей и кормом не подвергаются распаду они готовы к процессу всасывания.

Процесс расщепления жиров и жироподобных веществ осуществляется ферментом липазой, в результате образуется глицерин и высшие жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая, линолевая, линоленовая и др.). Высшие жирные кислоты неспособны самостоятельно всасываться, поэтому они всасываются с участием желчных кислот, которые выполняют как бы роль их транспортёров.

Характеристика второго этапа:

Всасывание продуктов гидролиза (белков, жиров, полисахаридов) осуществляется через слизистую кишечника тремя способами: пассивной диффузией, активной диффузией и активным транспортом, который осуществляется с затратой энергии на транспортировку этих веществ:



Затем аминокислоты, глицерин и моносахариды, которые всосались этими тремя способами поступают в большой грудной лимфопоток и через большую печёночную воротную вену поступают в печень. В ЖК всасываются через слизистую тонкого кишечника с участием желчных кислот.

Характеристика третьего этапа:

Внутриклеточный обмен. Этот процесс протекает в печени, органах и тканях. Сначала протекает расщепление главных веществ белков, жиров и углеводов. белки под действием тканевых ферментов расщепляются до аминокислот, которые окисляются до воды, углекислого газа при этом образуется энергия (АТФ). Жиры под действием тканевых липаз дают глицерин и ВЖК, которые при дальнейшем окислении дают углекислый газ, воду и низкомолекулярные соединения. Этот процесс носит название – катаболизм.

Характеристика четвёртого этапа:

Кроме этого процесс синтеза главных веществ организма сопровождается поглощением энергии и образованием заместительных веществ организма белков, жиров и углеводов, которые участвуют в построении тканей и органов живых организмом.

Характеристика пятого этапа:

Протекает в органах животных в результате обмена веществ образуются конечные продукты: низкомолекулярные органические вещества, азотосодержащие и др. Затем конечные продукты обмена выделяются через почки, кожные покровы и лёгкие.

Биологическое окисление – совокупность разнообразных окислительно-восстановительных реакций под влиянием ферментов .

Биологическое окисление главный источник энергии.

Дыхание – медленное окисление. В живых организмах окисление и восстановление протекает одновременно и неразрывно связано в окислительно-восстановительный процесс.

В организме тканевое дыхание является частью биологического окисления и представляет собой совокупность окислительных-восстановительных реакций, связанных с потреблением организмом кислорода, освобождением химической энергии , выделением углекислого газа и воды. Часть окислительных реакций в организме не сопровождается накоплением энергии и не входит в комплекс процессов тканевого дыхания. Эти реакции осуществляют некоторых веществ (например. окисление при образовании стероидных гормонов, желчных кислот и т.д)

При тканевом дыхании одно из веществ окисляется, другое восстанавливается. Окисляемым веществом. или субстратом, считается то вещество, которое в ходе химических реакций теряет протоны и электроны или присоединяют кислород. Вещество, которое присоединяет протоны и электроны или теряет кислород, считается восстановленным. Протоны и электроны называют восстанавливающими эквивалентами. Они переносятся от одного соединения – донора – к другому акцептору. У аэробов конечным акцептором восстанавливающих эквивалентом является кислород. Субстратами клеточного дыхания служат продукты расщепления основных питательных веществ – белков, липидов, углеводов -и кислород.

Биологические субстраты в тканях окисляются двумя путями: анаэробным и аэробным, У высших животных анаэробное окисление предшествует аэробному. Так, анаэробное гликогенолиз или гликолиз приводит к образованию пировиноградной и молочной кислот, которые в дальнейшем подвергаются аэробным превращениям. прежде чем включится в эти превращения, молочная кислота окисляется до пировиноградной. которая взаимодействует с КоА. образуя ацетил-КоА. Ацетил-КоА включается в аэробный путь получения клеткой энергии, причем источником образования ацетил-КоА могут быть и другие вещества.

При анаэробном и аэробном окислении свободная энергия окислительно-восстановительных реакций аккумулируется в виде АТФ. Протоны и электроны в ходе этих реакции переносятся специальными ферментами на отдельные звенья дыхательной цепи, где аккумулируются энергия. Гиалоплазма клетки содержит ферменты гликолиза и гликогенолиза, здесь и происходит анаэробное окисление субстратов. В матриксе митохондрий сконцентрированы ферменты цикла трикарбоновых кислот и окисления жирных кислот. Точная локализация мест образования АТФ и детали этого процесса при тканевом дыхании в клетке пока еще изучены не достаточно.

Окислительное фосфорилирование. Свыше 50% освобожденной при биологическом окислении энергии резервируется тканями в виде макроэргических соединений, главным образом АТФ. Около 50% энергии рассеивается в виде тепла. Биосинтез АТФ осуществляется из АДФ и активированного неорганического фосфата. Источником энергии Для активирования В основном является энергия биологического окисления. Различные звенья дыхательной цепи обладают неодинаковым запасом энергии. Образование АТФ за счет энергии биологического окисления называется окислительным фосфорилированием. Оно сопряжено с функционирование отдельных звеньев дыхательной цепи.

Митохондрии-«силовые станции» клетки. Ферменты клеточного дыхания и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования сосредоточены в основном в митохондриях. Митохондрии – важнейшие органоиды клетки, вырабатывающие энергию в результате окисления различных веществ. Размеры митохондрий составляют 0,5 – 7 мкм. Количество митохондрий в клетке колеблется от 50 до 5000. Они локализованы в цитоплазме и находятся в движении. Форма и размеры изменчивы.

Энергетический эффект биологического окисления. Источниками образования макроэнергетических соединений являются продукты углеводного, липидного и белкового происхождения. Пути их превращения энергетически неравноценны. Так, в расчёте на одну молекулу глюкозы гликолиз даёт 2 молекулы АТФ, а фосфорилирование в дыхательной цепи после происхождения в цикле трикарбоновых кисло – до 36 молекул АТФ. Окисление жирных кислот поставляет свыше половины энергии для тканей печени, почек, миокарда, скелетных мышц. Образование энергии за счёт пентозного пути в значительной степени происходит в печени, несколько меньше – в тканях миокарда и скелетных мышц.

Высвобождаемая энергия утилизируется в пунктах энергетического сопряжения. Первая молекула АТФ синтезируется при переносе электронов от НАД·Н + Н⁺ к флавопротеиду, а вторая – при переносе электронов от восстановленной формы цитохрома b к цитохрому c. Третья молекула АТФ образуется при переносе пары электронов от цитохрома a к кислороду. Синтез АТФ из АДФ активированного фосфата катализируется АТФ-синтетазой, способной осуществлять реакцию в двух направлениях.

Эффективность окислительного фосфорилирования оценивается по коэффициенту P/O, который представляет собой отношение количество фосфата, связанного при фосфорилировании АДФ, к поглощённому количеству кислорода. Так, при окислении молекулы субстрата через восстановление НАД образуется три молекулы АТФ, P/O=3. При окислениях молекулы янтарной кислоты (СДГ переносит электроны прямо на систему цитохромов) P/O=2, а при окислении α – кетоглутаровой кислоты P/O=4 и т.д.

Вопросы для самоконтроля

1. Понятие об обмене веществ
2. Этапы обмена веществ
3. Сущность биологического окисления биохимии с профильными дисциплинами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А.

Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1

4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.

2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1

3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6

4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.

5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0

6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с

7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.

8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.

9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН. ОБМЕН ПРОСТЫХ БЕКОВ. ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ БЕЛКОВ

Обмен веществ или метаболизм – это превращение соединений, которое происходит в живых организмах и лежит в основе их жизнедеятельности. Значение обмена заключается:

- в восстановлении постоянно теряемых организмом веществ (вода, минеральные соединения) и распадающихся органических веществ, входящих в состав тканей и тканевых жидкостей;

- в обеспечении организма энергией, необходимой для движения, секреции, экскреции, образования ряда соединений и т.д.

Метаболические (обменные) пути разделяют на два этапа: катаболические и анаболические. Катаболические пути – это процессы распада, деградации. При этом крупные органические молекулы разрушаются, обычно в окислительных реакциях, до простых компонентов, метаболитов. В результате таких процессов выделяется свободная химическая энергия, которая используется и преобразуется в другие формы энергии – механическую, электрическую, тепловую. Анаболические пути – это процессы синтеза. При этом из относительно простых метаболитов образуются сложные органические компоненты клетки. Здесь происходит затрата химической энергии. Катаболические и анаболические пути очень редко повторяют друг друга в деталях, т.е. при распаде, например, аминокислот, образуются продукты, которые не являются исходными в синтезе этой аминокислоты. Подчеркнем, что продукты катаболизма являются субстратами анаболических реакций. В процессах катаболизма вырабатывается энергия, а в процессах анаболизма она потребляется. Наконец, процессы катаболизма в основном окислительные, а анаболизма – восстановительные.

Катаболические и анаболические пути связывают между собой центральные пути обмена. В этот центральный метаболический котел (пул) поступает ограниченное число небольших органических молекул. Так, при распаде углеводов образуются триозофосфаты и пировиноградная кислота; при разрушении жиров – ацетил-КоА, пропионил-КоА и глицерин, при распаде белков – ацетил-КоА, оксалоацетат, α -кетоглутарат, фумарат и сукцинат.

Факторы, влияющие на метаболизм белков. Азотистый баланс. В организме все белки подвергаются постоянному распаду и синтезу. Имеющаяся в здоровом организме стабильность химического состава является следствием равновесия между катаболизмом и анаболизмом. На эти процессы существенное влияние оказывают нервно-гормональные сдвиги, химическая природа веществ и внутриклеточная локализация соединений. Динамическое состояние белков организма подтверждено методом меченых атомов. Из этих данных следует, что в организме происходит постоянное смешивание эндогенных белковых молекул и аминокислот с молекулами белка и их производными, поступившими с пищей. В растущем организме скорость синтеза белков преобладает над его распадом. Во взрослом состоянии между этими процессами устанавливается динамическое равновесие. При тяжелых болезнях, голодании в организме скорости катаболизма преобладают над скоростями анаболизма. Однако даже в условиях длительного голодания синтез белков не прекращается.

Обмен белков тесно связан с метаболизмом углеводов, липидов и нуклеиновых кислот. Все это свидетельствует о том, что в организме не может быть обособленного эндогенного и экзогенного обмена веществ.

Обмен белков в организме регулируется и направляется центральной нервной системой. Это касается и эндокринной системы. Установлено, что после введения адренокортикотропного гормона (АКТГ), гормонов коры надпочечников и щитовидной

железы в организме усиливается распад тканевых белков. В то же время соматотропный гормон (СТГ), андрогены и эстрогены, инсулин стимулируют анаболические реакции и способствуют синтезу белка.

Обмен белков интенсивен в детском возрасте, при активной мышечной работе, беременности и лактации. На характер белкового обмена существенное влияние оказывает качественный и количественный состав белка пищи. Если в пище отсутствует или находится в недостаточном количестве хотя бы одна аминокислота, то синтез белка ограничивается или недостающая аминокислота извлекается из тканевых белков тела. Это естественно нарушает строго запрограммированный ход метаболизма белков. Показана тесная взаимосвязь белкового обмена с обеспеченностью организма витаминами В₁, В₂, В₆, РР и др.

Азотистый баланс. Для оценки состояния обмена белков весьма точным критерием является определение азотистого баланса

Если из организма за сутки выводится меньше азота, чем было введено его с пищей, то это положительный азотистый баланс. При этом синтетические процессы превалируют над процессами катаболизма белков органов и тканей. Положительный азотистый баланс характерен для растущих организмов и для периода беременности. В том случае, если количество азота принятого с пищей оказывается меньше выводимого с калом и мочой, то говорят об отрицательном азотистом балансе. Здесь усиливаются процессы распада белков органов и тканей. Подобное состояние встречается при голодании, белковой недостаточности разной степени, тяжелых заболеваниях, инфекциях, в пожилом возрасте и т.д. При азотистом равновесии имеется полное соответствие между количеством азота получаемого с пищей и количеством его, теряемого с мочой. Такое состояние характерно для здорового взрослого человека и животных, находящихся на полноценной диете с нормальным суточным содержанием белка.

Представления об азотистом балансе позволили разработать суточные нормы белка в питании, которые необходимы для сохранения здоровья и обеспечения высокой работоспособности человека. Установлено, что суточное потребление белка ребенком в возрасте 1-3 года должно составлять не менее 55г, в возрасте 4-6 лет – 72г, 7-9 лет – 89г, 10-13 лет – 100г, а в возрасте 13-15 лет – 106г. Что касается взрослого человека, который затрачивает каждые сутки 2500 ккал, то он должен потреблять не менее 100г белка, а в жарком климате – 120г. При тяжелом немеханизированном труде на каждые 500 ккал расхода энергии в пищевой рацион следует включать дополнительно 10г белка. Суточные потребности в белке резко возрастают при беременности и лактации, а также при многих патологических состояниях: ожоги, травмы, нефриты, тяжелые инфекционные заболевания, авитаминозы и др. Если для углеводов и жиров в организме могут образовываться запасы, то белки не депонируются в прямом смысле этого слова. Однако белки плазмы крови, растворимые белки печени и мышц могут рассматриваться как резервные белки.

Нормальный ход обмена белка в организме зависит не только от количества белка, принимаемого с пищей, но и от его качественного состава. Белок должен быть полноценен качественно. В этом случае говорят о биологической ценности белка, которая, в первую очередь, определяется степенью его усвоения. Чем лучше усваивается белок, тем меньше его надо для удовлетворения потребностей организма. В белке важно соотношение аминокислот, например, на 100г белка должно приходиться 1г лизина, 1г триптофана, 1г метионина. Если метионина будет 0,5г, то усвояемость белка составит лишь 50%.

Переваривание белков. В растительных тканях полная потребность в белковых соединениях может быть удовлетворена за счет синтеза. У животных и человека часть белка синтезируется в организме, а другая часть должна обязательно поступать с пищей.

У млекопитающих и человека расщепление белка начинается в желудке. Оно происходит под влиянием пепсина. Этот фермент выделяется главными клетками слизистой желудка в неактивной форме, в виде пепсиногена. Профермент же под влиянием всегда присутствующих малых количеств пепсина и свободной соляной кислоты превращается в активный пепсин. Процесс носит название автокаталитического. Из желудочного сока выделен протеолитический фермент гастриксин с аналогичным спектром действия.

Пепсин разрывает пептидную связь, образованную аминокетто-аминогруппами ароматических и кислых аминокислот. Образовавшиеся полипептиды подвергаются в кишечнике действию нескольких протеолитических ферментов. Некоторые из них выделяются через проток поджелудочной железы в виде неактивных предшественников: трипсиногена, химотрипсиногена, прокарбоксипептидаз и проэластазы. Так, трипсиноген (249 аминокислот) под влиянием энтеропептидазы (выделяется стенкой кишечника), малых количеств трипсина или ионов кальция, превращается в активный трипсин. При этом от N-конца трипсиногена отщепляется гексапептид. Трипсин максимально активен при pH 7,0 и расщепляет пептидные связи, в которых участвуют карбоксильные группы аргинина или лизина. Это эндопептидаза.

Затем пептиды подвергаются в кишечнике действию карбокситрипсидаз А и В. Это экзопептидазы, они гидролизуют только концевые пептидные связи. Карбокситрипсидаза А гидролизует все COOH-концевые связи, за исключением, если они образованы лизином или аргинином или когда предпоследней аминокислотой является пролин. Карбокситрипсидаза В атакует только COOH-концевые остатки лизина или аргинина. Под влиянием еще одной эндопептидазы - эластазы расщепляются пептидные связи, образованные главным образом глицином, аланином и серином. (рис 1)

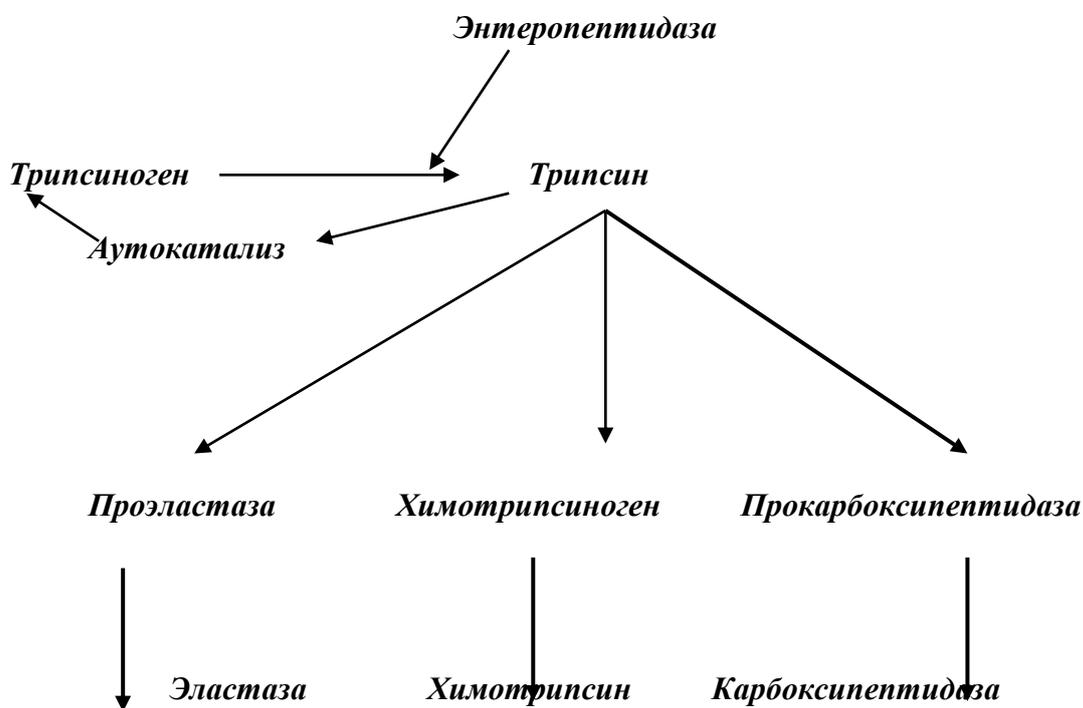


Рисунок 1 – Активация протеиназ в кишечнике

Стенка кишечника секретирует лейцинаминопептидазу – экзопептидазу, гидролизующую NH₂-концевые пептидные связи. Аналогичным образом действует аланинаминопептидаза, которая более специфична и гидролизует пептидные связи, в образовании которых участвует N-концевой аланин. Завершают процесс переваривания пептидов, с образованием свободных аминокислот, дипептидазы. Их известно несколько: глицил-глицин-дипептидаза, пролиназа, пролидаза.

Итак, в результате распада белков пищи образуются свободные аминокислоты, которые всасываются эпителиальными клетками тонкого кишечника. Эволюционно-детерминированный, биологический смысл переваривания пищевых белков в желудочно-кишечном тракте состоит в том, чтобы путем последовательного действия протеолитических ферментов лишить белки пищи видовой и тканевой специфичности. Второе значение переваривания пищевых белков состоит в том, чтобы придать продуктам распада белка способность всасываться в кровь через стенку кишечника. Примерно 95-97% белков пищи всасывается в виде свободных аминокислот.

Тонкие механизмы всасывания аминокислот в кишечнике изучены недостаточно. Имеются сведения о всасывании небольшой части мелких пептидов. Однако где они гидролизуются – на клеточной поверхности или внутри клеток кишечника до сих пор окончательно не установлено. Что касается аминокислот, то энергия для их транспорта может поставляться биохимическими реакциями (направляемый метаболизмом транспорт) или они могут всасываться активно, благодаря работе Na⁺, K⁺- насоса, в частности за счет энергии движения ионов натрия. На всасывание аминокислот влияют многие факторы. Так, чем больше объем пищи, тем слабее всасываются аминокислоты. Алкоголь тормозит всасывание аминокислот. Для хорошего всасывания необходимо оптимальное соотношение аминокислот. При отсутствии метионина, остальные аминокислоты не всасываются, недостаток или отсутствие гистидина тормозит всасывание 10 аминокислот.

Гниение аминокислот в кишечнике. Часть не расщепившихся белков, не всосавшиеся аминокислоты подвергаются в толстом кишечнике гниению. Кал на 30% состоит из микроорганизмов, ферменты которых способствуют катаболизму аминокислот и образованию 4 видов газов: метана, сероводорода, аммиака и углекислого газа. В результате гниения, с одной стороны, образуются некоторые витамины (К, В₁₂), значение которых обычно невелико, а с другой стороны – ядовитые вещества

Судьба всосавшихся аминокислот. Аминокислоты, которые всосались из кишечника, попадают в кровь и доносятся до всех органов и тканей. Здесь они используются по различным направлениям, в первую очередь, для синтеза белка.

В конечном счете из 20 аминокислот десять превращаются в ацетил-КоА (аланин, глицин, серин, цистеин, треонин, тирозин, фенилаланин, лизин, триптофан, лейцин), пять – в α-кетоглутарат (аргинин, гистидин, глутаминовая кислота, глутамин и пролин), три – в сукцинил-КоА (метионин, изолейцин, валин) и две – в оксалоацетат и фумарат, как части фенилаланина и тирозина. Иными словами, происходит унификация катаболизма, когда из множества соединений, в частности аминокислот, образуется всего несколько, причем, достаточно простых.

Перенос аминокислот, как через внешнюю клеточную мембрану, так и через внутриклеточные мембраны осуществляет, видимо, специальная транспортная система. Механизм ее изучен недостаточно. Считают, что особую роль в транспорте аминокислот играет фермент γ-глутамилтрансфераза.

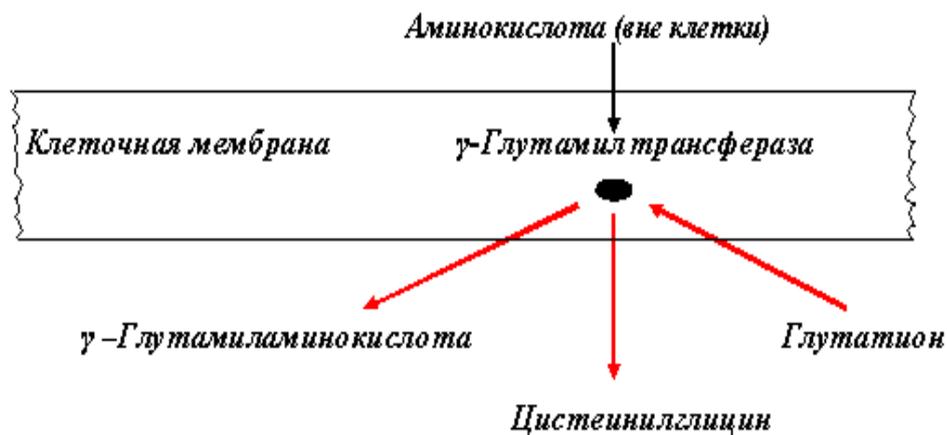


Рисунок 2– Схема первой реакции γ-глутамильного цикла

Этот фермент переносит γ-глутамильную группу от глутатиона (чаще всего) на транспортируемую аминокислоту. Комплекс γ-глутамиламинокислота транспортируется через биомембрану и внутри клетки распадается на свободную аминокислоту и пироглутаминовую кислоту. Таким путем удается транспортировать значительные количества аминокислот из почечных канальцев, через слизистую кишечника и др.

К общим путям превращения аминокислот относят реакции: дезаминирования, трансаминирования, декарбоксилирования, биосинтеза и рацемизации. Из этих путей превращения, реакции рацемизации характерны только для микроорганизмов. Биологическая роль рацемаз бактерий сводится к синтезу D-изомеров аминокислот, необходимых для построения клеточной стенки.

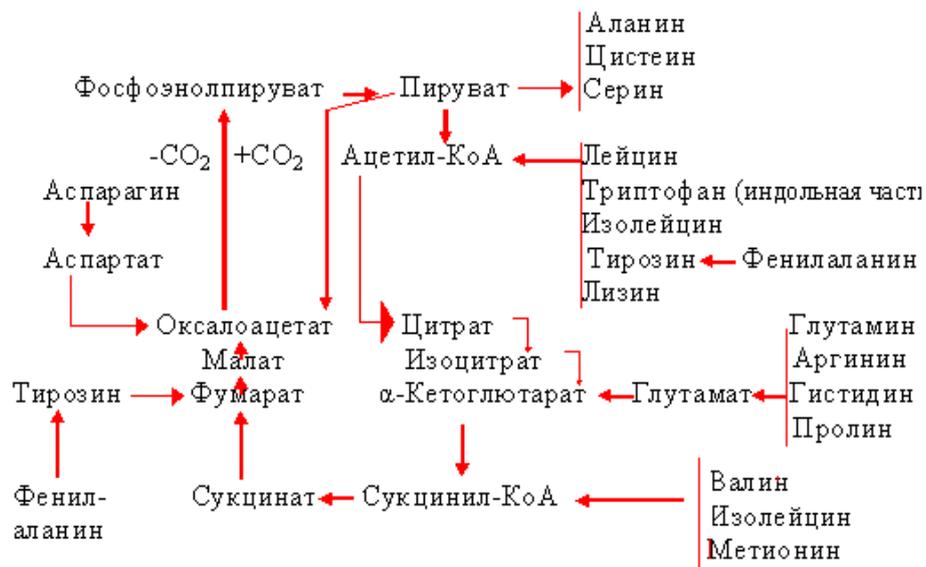


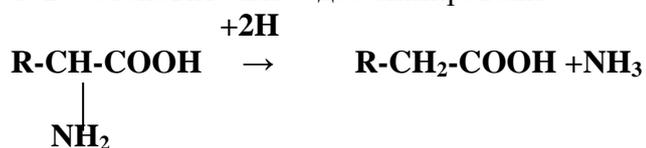
Рисунок 3– Введение аминокислот в общий путь катаболизма и глюконеогенез

Многие пути катаболизма и анаболизма аминокислот между собой сходны. Протяженная последовательность реакций катаболизма аминокислот оправдана тем, что на этом пути углеродный скелет аминокислот постепенно служит основой для синтеза разнообразных соединений клетки, в первую очередь, биологически активных веществ (рис.3).

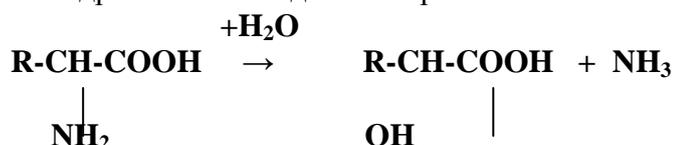
У млекопитающих и человека распад аминокислот происходит в основном в печени и почках; в этом отношении скелетные мышцы мало активны. Судьба α -аминогрупп аминокислот у позвоночных практически одинакова α -аминный азот выводится из организма в виде мочевины, аммиака или мочевой кислоты.

Отщепление аминогруппы происходит, как правило, на первой стадии катаболизма. Этот процесс называется дезаминированием; различают следующие его виды: восстановительное (встречается у анаэробных микроорганизмов), гидролитическое (обнаружено у плесеней, бактерий, в отношении ароматических аминокислот у животных), внутримолекулярное (характерно для растений, микроорганизмов, у животных так дезаминируется гистидин), окислительное (наблюдается у животных и человека):

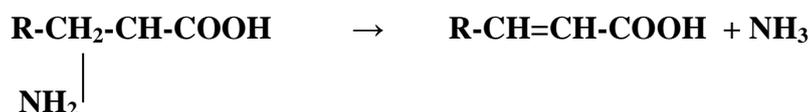
1. Восстановительное дезаминирование



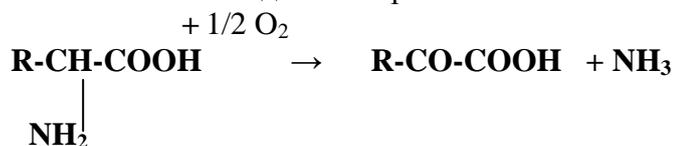
2. Гидролитическое дезаминирование



3. Внутримолекулярное дезаминирование



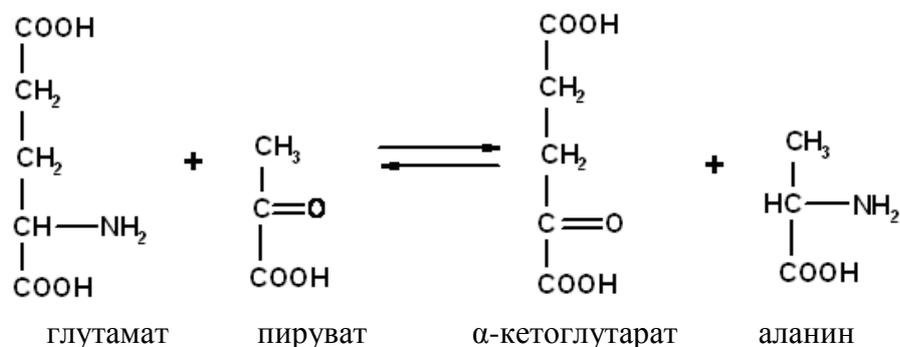
4. Окислительное дезаминирование



В процессе дезаминирования образуются насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, кето- и оксикислоты, которые затем поступают в соответствующие циклы или цепи биохимических реакций. Кроме того, при катаболизме аминокислот постоянно образуется аммиак.

Окислительное дезаминирование аминокислот играет главную роль в организме животных и человека, поставляя кетокислоты, из которых затем могут синтезироваться заменимые аминокислоты и другие соединения. Однако скорость этого процесса, связанная с присоединением кислорода, видимо, незначительна, т.к. ферменты, катализирующие окисление аминокислот (оксидазы L-аминокислот), имеют очень низкую активность.

Другой вид превращения аминокислот получил сначала название переаминирования, а затем трансаминирования. Процесс переноса аминогруппы аминокислоты на кетокислоту с образованием новой аминокислоты и кетокислоты без выделения высокотоксического аммиака называется трансаминированием. Он открыт в 1937г А.Е.Браунштейном и М.Г.Крицман:

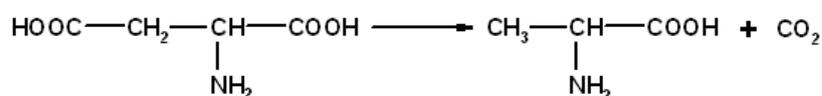


Установлено, что α-аминогруппа обычно переносится к α-углеродному атому одной из трех кетокислот: пировиноградной, щавелевоуксусной (оксалоацетат) или α-кетоглутаровой. Реакции трансаминирования катализируются специальными трансаминазами или аминотрансферазами. Ферменты содержатся у млекопитающих как в цитоплазме, так и в митохондриях. Коферментом трансаминаз является пиридоксальфосфат (витамин В₆). В клинике наибольшее диагностическое значение имеет определение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Так, например, активность АЛТ увеличивается пропорционально величине некроза сердечной мышцы. Активность фермента начинает возрастать через 6-12 часов после возникновения инфаркта, достигает максимума через 24-48 часов и возвращается к норме через 5-6 дней. При заболеваниях печени значительно изменяется активность АЛТ. Она увеличивается при инфекционном гепатите (к 6-10 дню) и не изменяется при механических желтухах. Активность АЛТ возрастает при метастазах злокачественных опухолей в печень и у лиц, работающих с органическими растворителями (хлороформ, четыреххлористый углерод). Подобные сдвиги трансаминаз позволили вывести де Ритису специальный коэффициент АСТ/АЛТ. В норме он равен 1,33; при гепатитах коэффициент снижается до 0,6, а при инфаркте миокарда оказывается равным 2,0 и выше. Однако следует подчеркнуть, что специфичность изменений этих трансаминаз невелика. Так, активность их может увеличиваться при гемолитических анемиях, панкреатитах, отравлениях и др.

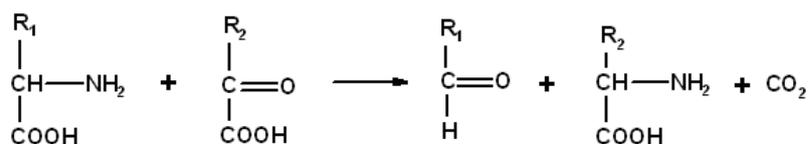
Процесс отщепления карбоксильной группы в виде диоксида углерода получил название декарбоксилирования. Этот процесс имеет меньшее распространение, но не значение, по сравнению с другими превращениями аминокислот. Известно четыре типа декарбоксилирования аминокислот, которые возможны в живых организмах:

1. α-Декарбоксилирование, характерно для тканей животных, при этом от аминокислот отщепляется карбоксильная группа, стоящая по соседству с α-углеродным атомом.

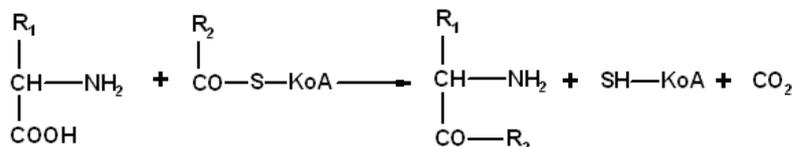
2. ω-Декарбоксилирование, свойственное микроорганизмам. Например, из аспарагиновой кислоты этим путем образуется α-аланин:



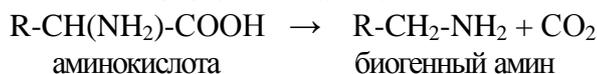
3. Декарбоксилирование, связанное с реакцией трансаминирования:



4. Декарбоксилирование, связанное с реакцией конденсации двух молекул:

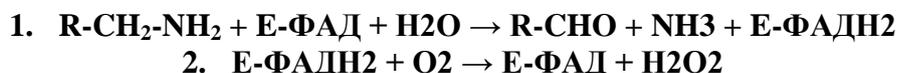


Из большинства аминокислот под влиянием декарбоксилаз образуются первичные амины, их называют иначе протеиногенными или биогенными аминами:



Образование биогенных аминов – сущность гнилостного распада белков. Такие амины издавна привлекали внимание исследователей. Из-за наличия у них токсических свойств их называли даже трупными ядами или птомаинами. В последнее время интерес к биогенным аминам резко возрос, т.к. установлена прямая корреляция между увеличением в организме концентрации биогенных аминов и развитием некоторых заболеваний. Так, содержание гистамина, как продукта декарбоксилирования гистидина, повышается при аллергических и шоковых состояниях. Введение гистамина вызывает расширение капилляров и повышает их проницаемость, сужение крупных сосудов, сокращение гладкой мускулатуры, увеличение секреции соляной кислоты в желудке. Серотонин, образующийся из триптофана, регулирует фильтрацию в почках, интенсивность дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. При избыточном образовании его стойко повышается кровяное давление и происходит спазм бронхов. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) образуется при декарбоксилировании глутаминовой кислоты, она является медиатором центральной нервной системы, тормозит скорость прохождения импульсов, накапливается при шизофрении.

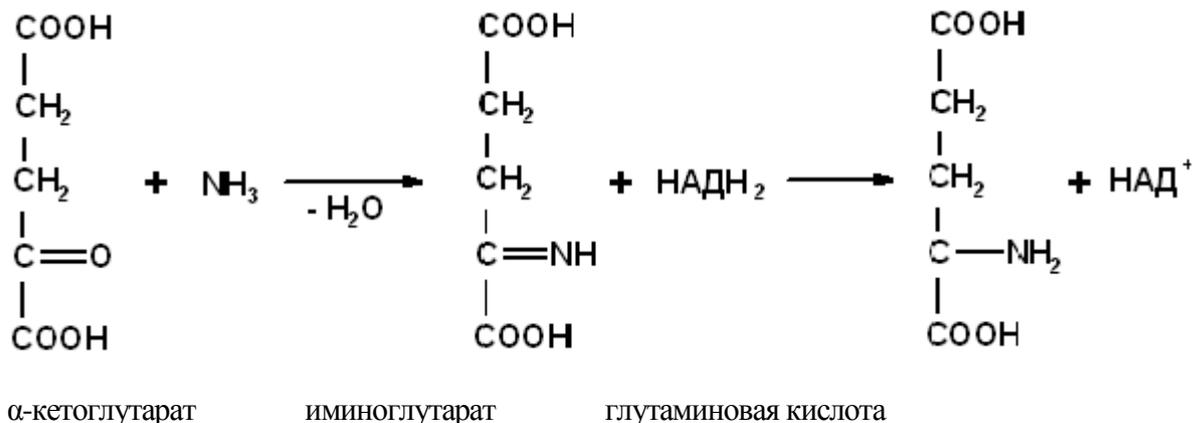
Избыток биогенных аминов в норме не возникает, т.к. они разрушаются под влиянием аминоксидаз: моноамино- и диаминооксидаз. У человека и животных эти ферменты находятся в основном в печени, стенке кишечника, почках. Они обладают высокой активностью и выполняют обезвреживающую функцию. Окислительное дезаминирование биогенных аминов представлено ниже:



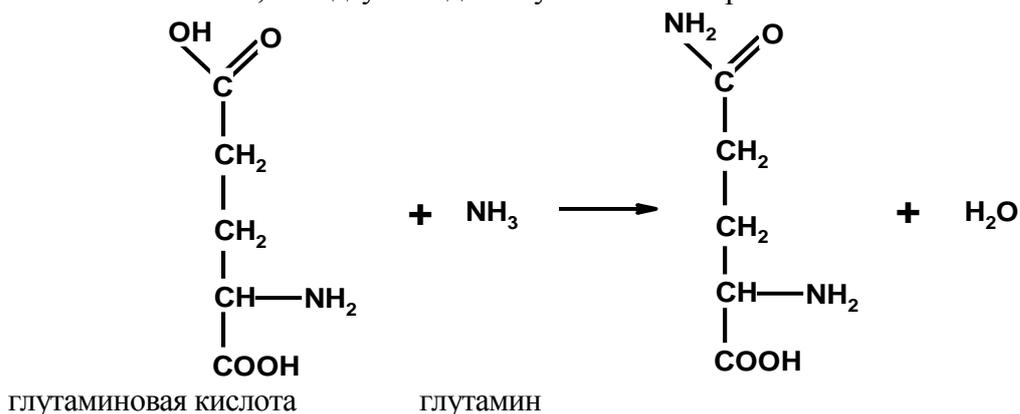
Обезвреживание аммиака в организме. Млекопитающие и человек выводят аммиак, главным образом, в виде мочевины, они называются уреотелическими организмами. Костные рыбы выделяют аммиачный азот в виде аммиака - это аммонотелические организмы. Наконец, птицы и наземные рептилии выделяют полужидкую мочу, в которой содержатся кристаллы мочевой кислоты; они называются урикотелическими организмами. Аммиак, мочевина, мочевая кислота – конечные продукты азотистого обмена.

Несмотря на постоянное образование аммиака в организме, концентрация его в крови очень низкая – 7-21 мкмоль/л. Даже в капиллярах почки, где аммиака больше всего, уровень его не превышает этих значений. Столь низкая концентрация аммиака в биологических жидкостях обусловлена тем, что этот продукт конечного обмена белков является мощным

цитотоксическим ядом. Эволюционно выработалось несколько механизмов детоксикации аммиака. Так, аммиак в виде аммонийных солей постоянно выводится из организма с мочой. В процессе восстановительного аминирования аммиак связывается с α -кетоглутаровой кислотой с образованием глутаминовой кислоты:



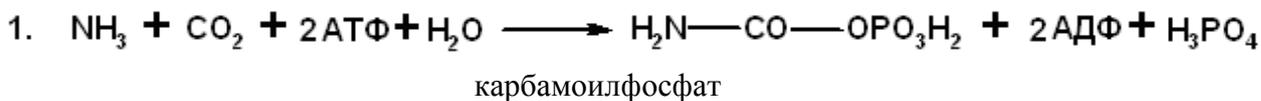
Важнейшим механизмом обезвреживания аммиака является не только синтез глутаминовой кислоты, но и двух амидов: глутамина и аспарагина:

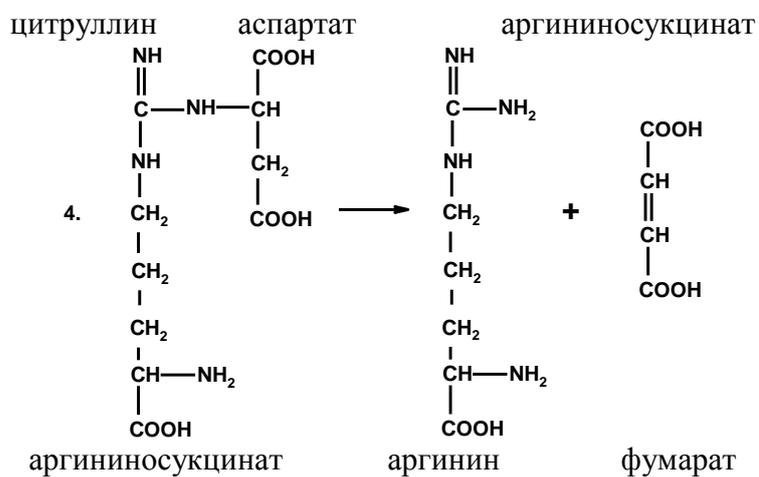
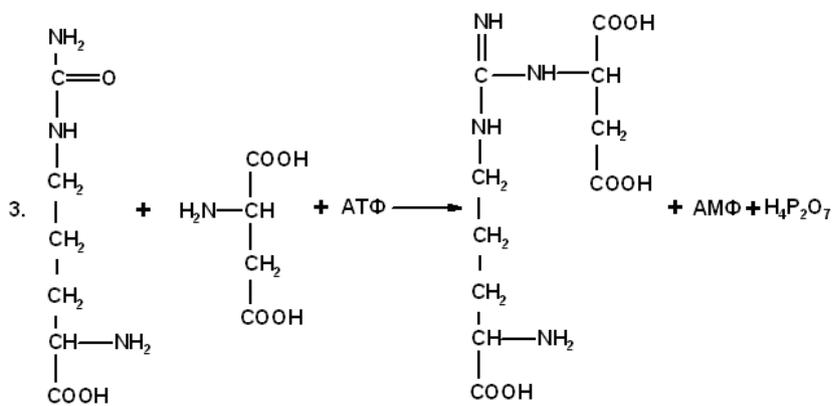
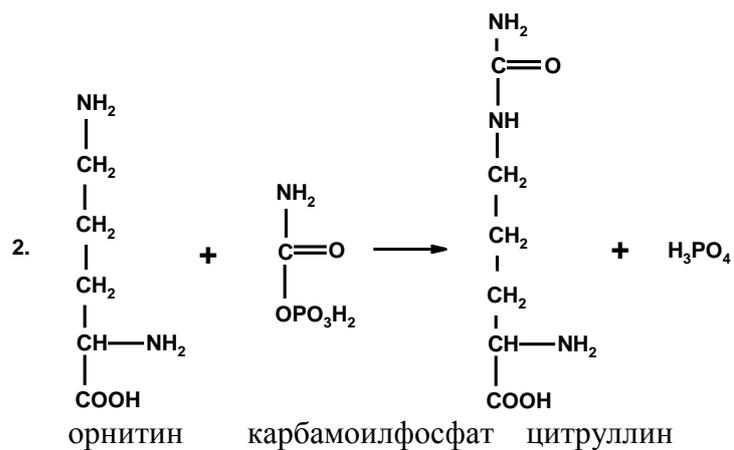


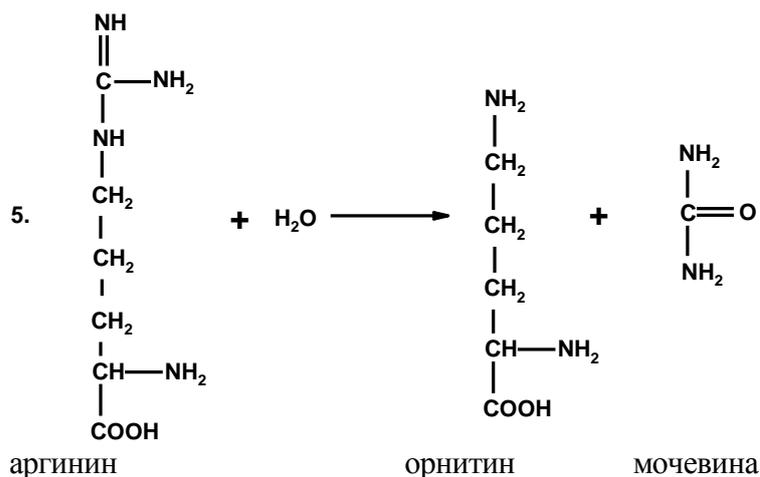
Этот процесс протекает в мозге, сетчатке, почках, печени и мышцах, он называется амидированием. В качестве примера приведем образование глутамина. Второй амид – аспарагин, образуется по аналогичной схеме.

Однако основной путь детоксикации аммиака связан с синтезом мочевины. В норме с мочой люди выделяют за счет солей мочевины около 90% азота, а за счет солей аммония около 4.

Реакции биосинтеза мочевины последовательно катализируют следующие ферменты: карбамоилфосфатсинтетаза I, орнитин-карбамоилтрансфераза, аргининсукцинатсинтетаза, аргининосукциназа и аргиназа. Для орнитинового цикла синтеза мочевины характерно: реакции до стадии образования цитруллина происходят в митохондриях, остальные – в цитозоле; один атом азота мочевины образуется за счет аммиака, а второй – за счет аспартата; для синтеза 1 моля мочевины расходуется 3 моля АТФ. Последовательность реакций цикла мочевинообразования следующая:



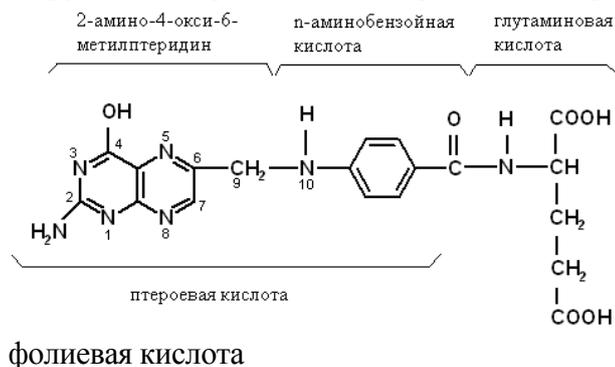


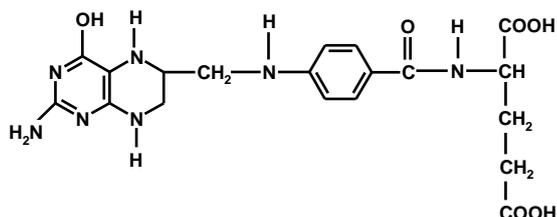


Ферменты орнитинового цикла индуцибельны, т.е. они увеличивают активность при рационе богатом белками. В норме цикл мочевинообразования функционирует в печени на 60%, т.е. имеет большой, приспособительный запас прочности. Для обеспечения непрерывности орнитинового цикла мочевинообразования необходимы аэробные условия и целостность клеток печени, ибо только в этом случае возможно достаточное поступление энергии.

Мочевина кристаллизуется в виде длинных прозрачных призм, легко растворима в воде и спирте, имеет температуру плавления 132°C. Ежедневно с мочой выделяется у людей 20-25г мочевины, количество ее увеличивается при обильном мясном питании и, наоборот, снижается при безбелковой диете. С кислотами мочевина образует соли, из них трудно растворимы соли щавелевой кислоты. Содержание мочевины в крови, в среднем, составляет 3,33-8,32ммоль/л, при нарушении функции почек уровень ее резко увеличивается. Мочевина применяется и как лечебное средство. Ее назначают для увеличения диуреза, при этом повышается осмотическое давление мочи и затрудняется обратное всасывание жидкости в петлях Генле. Мочевину используют также для снижения внутричерепного давления при поражениях головного мозга – 30% раствор мочевины на 5-10% растворе глюкозы.

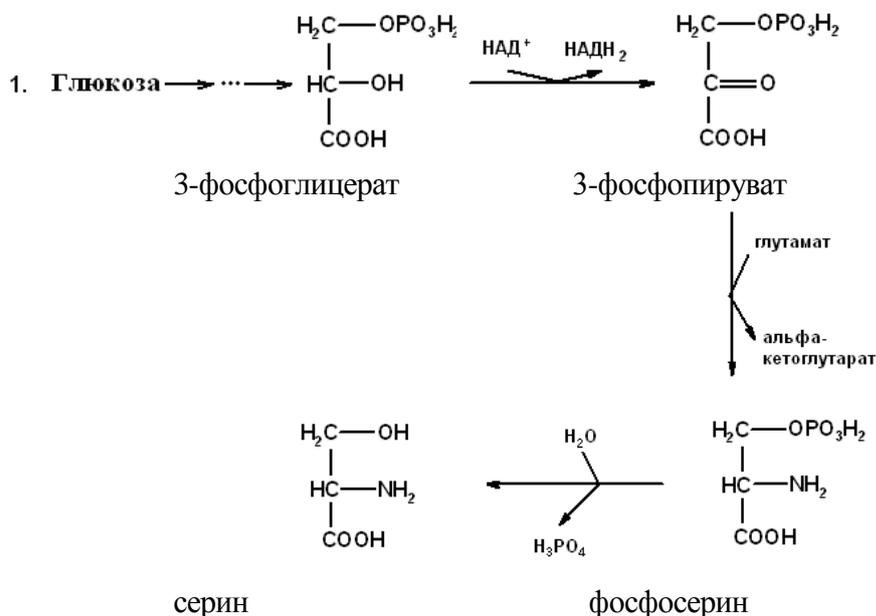
Специфические пути обмена некоторых аминокислот. В результате расщепления макромолекул пищевых веществ в трех различных стадиях образуются первичные доноры водорода, которые являются субстратами для дегидрогеназ. В специфических путях катаболизма многие продукты переваривания пищевых веществ превращаются всего в два соединения: пировиноградную кислоту и ацетильный остаток. Каждая из аминокислот распадается по собственным, строго запрограммированным путям метаболизма. *Обмен серина и глицина.* В превращениях этих заменимых аминокислот, особую роль играют ферменты, протетической группой которых являются производные фолиевой кислоты:





тетрагидрофолиевая кислота (H₄-фолат)

Продукты распада серина и глицина служат донорами одноуглеродных групп при синтезе метионина, тимидиловой кислоты и пуриновых нуклеотидов. Эти группы следующие: -CHO (формильная), -CH₃ (метильная), -CH₂- (метиленовая), -CH= (метинильная), -CH₂OH (оксиметильная), -CH=NH (формиминогруппа). Сначала из глюкозы в ходе ряда реакций образуется серин, а из него в присутствии H₄-фолата – глицин:



2. Серин + H₄-Фолат → Глицин + 5,10-Метилен-H₄-фолат + H₂O

Последующий распад глицина также требует наличия H₄-фолата.

3. Глицин + H₄-Фолат + НАД⁺ → СО₂ + NH₃ + 5,10-Метилен-H₄-фолат + НАДН₂

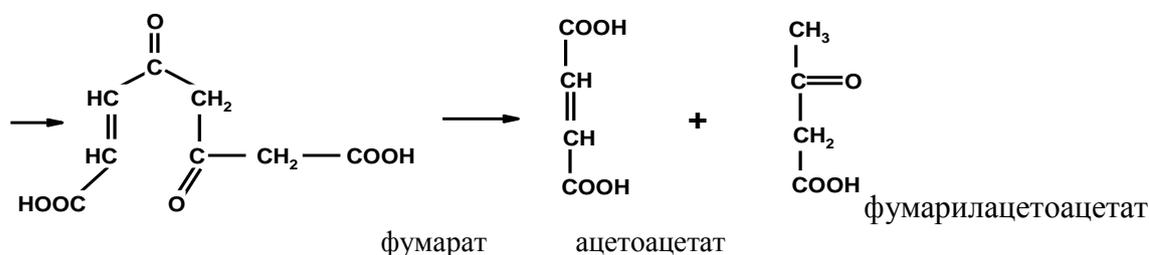
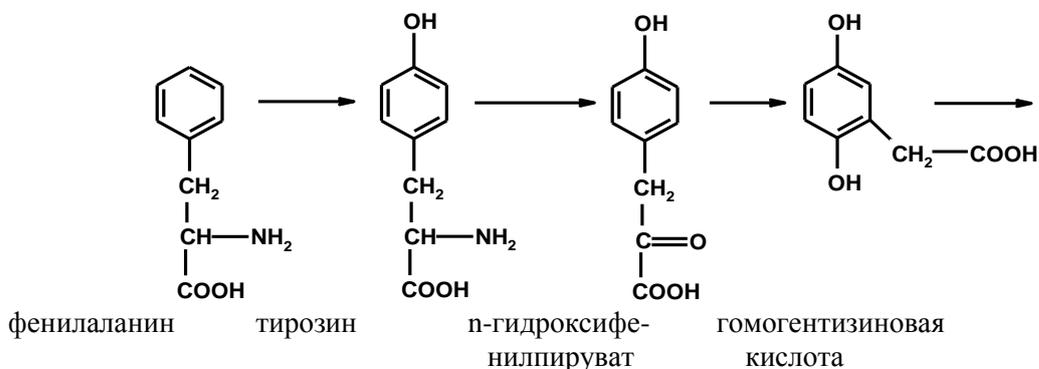
В результате приведенных выше реакций возможен синтез глицина, распад серина и глицина. Эти и другие превращения глицина отражены на рисунке 61.

При распаде *метионина* одноуглеродный фрагмент используется во многих реакциях метилирования, например, для синтеза креатинфосфата – важного макроэргического соединения.

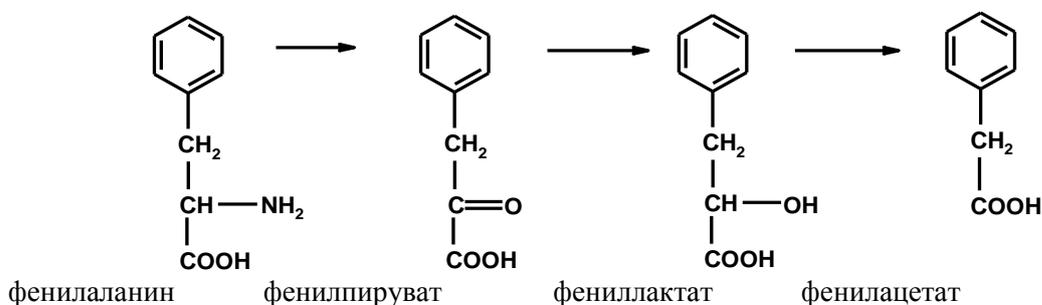
Сначала в присутствии АТФ образуется производное метионина – S-аденозилметионин. Это производное метионина затем используется для синтеза различных соединений.

Обмен *фенилаланина* и *тирозина* взаимосвязан. Фенилаланин используется в организме для синтеза белков и образования тирозина. Эта реакция катализируется

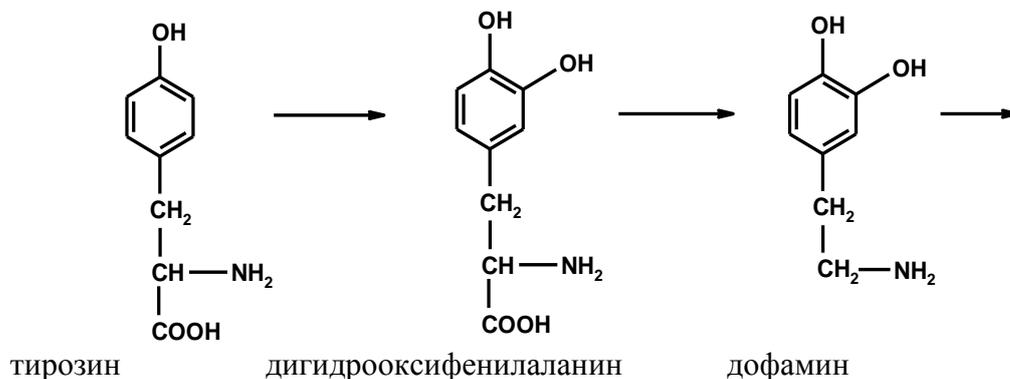
фенилаланин-гидроксилазой. Обмен тирозина более сложен. Эта аминокислота также как фенилаланин используется для синтеза белка. Однако кольцо тирозина, кроме того, необходимо для образования катехоламинов, гормонов щитовидной железы и меланинов – темноокрашенных пигментов и др. Ход превращения указанных аминокислот приведен ниже:

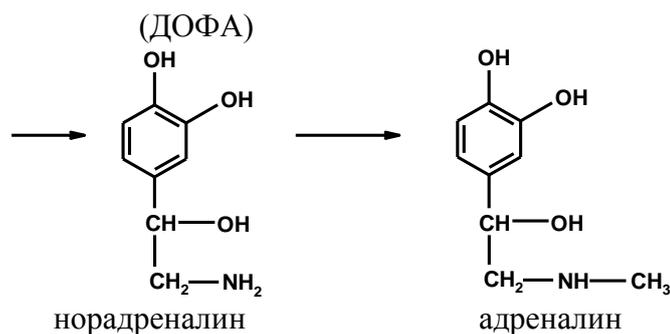


При повышении концентрации фенилаланина в крови, например при фенилкетонурии, часть аминокислоты превращается в фенилпировиноградную и фенилмолочную кислоты. В норме они практически не образуются:



В нервной ткани и в мозговом слое надпочечников тирозин является предшественником катехоламинов: дофамина, норадреналина и адреналина:





Функционально: дофамин и норадреналин – медиаторы в синаптической передаче нервного импульса, а адреналин – гормон мозгового слоя надпочечников, одним из эффектов которого является мобилизация депонированных углеводов и липидов.

Наследственные нарушения обмена аминокислот. Одним из хорошо описанных наследственных заболеваний является фенилкетонурия. При этом нарушается нормальное гидроксирование фенилаланина и превращение его в тирозин. Генетический дефект связан с отсутствием или снижением активности фенилаланингидроксилазы. Такие больные экскретируют с мочой большие количества фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот, а также фенилэтиламина, миндальной и гиппуровой кислот; в крови у них снижается содержание тирозина.

В о п р о с ы д л я с а м о к о н т р о л я

1. Факторы, влияющие на метаболизм белков. Азотистый баланс
2. Переваривание белков
3. Гниение аминокислот в кишечнике
4. Судьба всосавшихся аминокислот Общие пути обмена аминокислот
5. Обезвреживание аммиака в организме
6. Специфические пути обмена некоторых аминокислот
7. Наследственные нарушения обмена аминокислот

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

О с н о в н а я

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коницев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коницев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1

4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с
7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.
9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google.

ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ. АНАЭРОБНЫЙ И АЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ. БИОСИНТЕЗ И РАСПАД ГЛИКОГЕНА.

Переваривание и всасывание углеводов. Углеводы являются самыми распространенными соединениями на планете. Они входят в состав любого компонента нашей биосферы, хотя и в широко варьируемых количествах. Так, в растениях они могут составлять до 80% от общей массы. В животных тканях же углеводов значительно меньше - всего 2%. В зависимости от строения углеводы делят на три основных класса (рис.63): моносахариды (эритроза, рибоза, арабиноза, глюкоза, манноза, галактоза, седогептулоза и др.), которые содержат от четырех до восьми атомов углерода; олигосахариды (сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза, рафиноза, генциоза и др.), состоящие из 2-10 остатков моносахаридов; полисахариды (крахмал, гликоген, целлюлоза и др.) - высокомолекулярные соединения, в составе которых сотни и тысячи моносахаридов.

Ежедневно с пищей человек потребляет около 500г углеводов. Причем, в виде полисахаридов, главным образом крахмала, примерно, 400-450г, дисахаридов – 40-50г, моносахаридов – 10-20г. Из растительных продуктов, употребляемых в пищу, наибольшее количество углеводов содержится в картофеле, различных крупах, хлебе, меде, плодах, семенах, листьях, корнях и т.п. Так, в зернах риса содержание крахмала составляет 62-85%, кукурузы – 57-72%, пшеницы – 57-75%, в клубнях картофеля – 12-24%. Известно, например, что в сахарном тростнике сахароза составляет 14-26%, в сахарной свекле – 16-20%, моркови – 10-12%, тыкве – до 16%, арбузах, дынях – 8-10%.

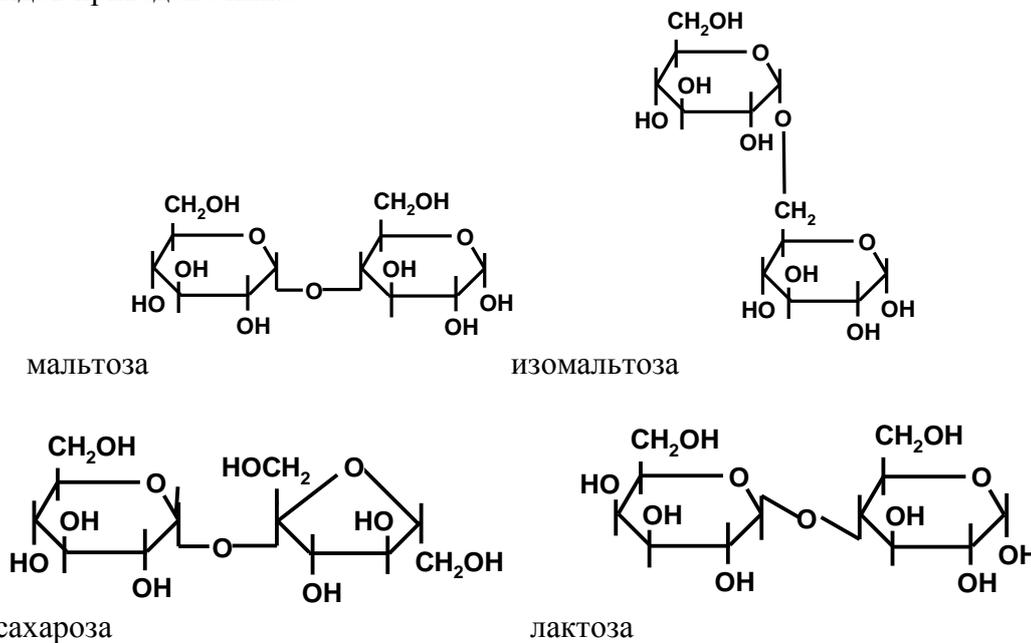


Рисунок 5 – Классификация углеводов

Другой дисахарид лактоза (молочный сахар) в 4-5 раз менее сладок, чем сахароза. Однако лактоза важнейший продукт питания, особенно для детей грудного возраста. В женском молоке содержание лактозы составляет 5,5-8,4%, кобыльем – 7-8%, коровьем - 5%. Животным крахмалом называют гликоген, который находится в различных тканях. Более всего, однако, его в печени – 2-6% и в мышцах – 0,6-2%.

Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте осуществляют гликозидазы, которые катализируют гидролиз гликозидных связей. Полисахариды, в частности крахмал, под влиянием амилазы (α -1,4-гликозидаза) слюны начинает расщепляться уже в полости рта. Однако здесь пища находится короткое время, поэтому крахмал переваривается частично. Затем пища поступает в желудок, в соке которого нет ферментов, расщепляющих углеводы. Однако в полости желудка,

благодаря мощному протеолитическому ферменту пепсину, происходит распад сложных белков (гликопротеины, протеогликаны), что облегчает переваривание углеводов в кишечнике. Распад олиго-, полисахаридов завершается в тонком кишечнике, благодаря амилазе поджелудочной железы. Действительно, в результате действия этой гликозидазы образуются мальтоза и изомальтоза, которые вместе с сахарозой и лактозой пищи формируют основной фонд дисахаридов. Строение этих дисахаридов приведено ниже:

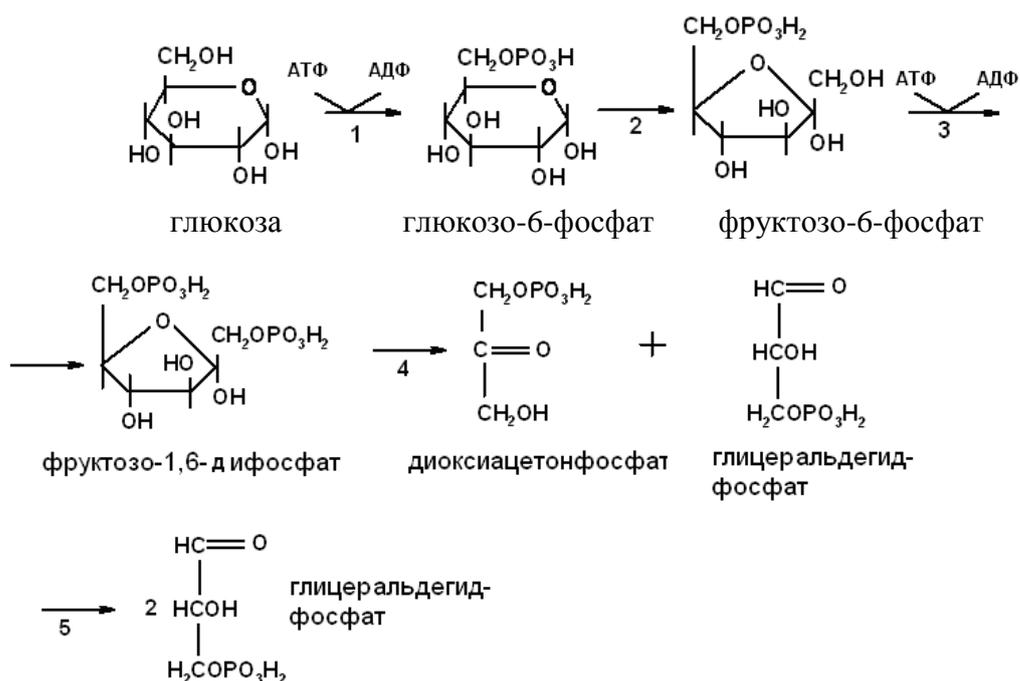


Только после образования дисахаридов вступают в действие высокоспецифические ферменты щетиночного эпителия тонкого кишечника: мальтаза, изомальтаза, сахараза и лактаза. Под влиянием указанных ферментов образуется всего три моносахара – глюкоза, фруктоза и галактоза, т.к. мальтоза и изомальтоза состоят из двух молекул глюкозы, сахараза – из глюкозы и фруктозы, а лактоза – из глюкозы и галактозы. Они, а также моносахариды пищи, всасываются в кровь либо путем облегченной диффузии, либо за счет активного транспорта, используя энергию АТФ и работу натриевого насоса. Причем, если для глюкозы скорость всасывания принять за 100, то галактоза будет всасываться со скоростью 110, фруктоза – 43, манноза – 19 и арабиноза – 5. Подобное различие скоростей всасывания зависит от конформации моносахаридов, а не от их размеров или молекулярной массы, которая, кстати, у всех гексоз одинаковая – 180. В тонком кишечнике людей не расщепляется лишь клетчатка, она метаболизируется в толстом отделе под влиянием ферментов микроорганизмов. Причем, образовавшиеся моносахара служат, как правило, для поддержания жизнедеятельности микрофлоры кишечника. Из просвета кишечника моносахара, в объемном отношении это в первую очередь глюкоза, с кровью воротной вены поступают в печень, где задерживаются, депонируются или транзитом достигают клеток различных органов и тканей. Считается, что при обычном смешанном питании 3% глюкозы превращается в гликоген, 30% – в жиры и примерно 67% окисляется до диоксида углерода и воды.

Аэробный и анаэробный гликолиз. В норме у аэробных организмов преобладает аэробный распад глюкозы до диоксида углерода и воды. В этом сложном процессе условно можно выделить 3 части: *аэробный гликолиз; окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты и цикл лимонной кислоты; а также митохондриальную цепь переноса электронов.*

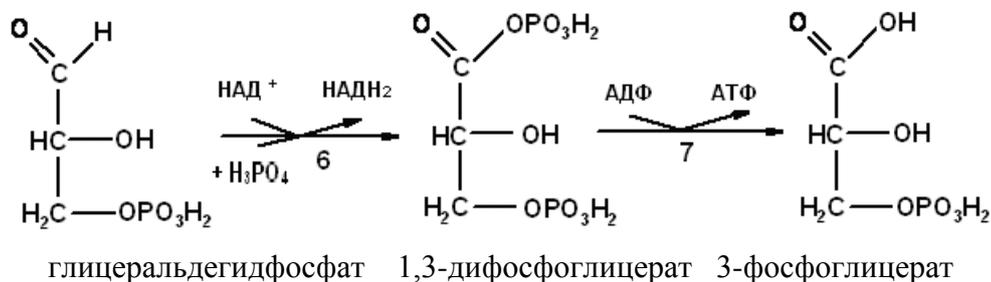
В первой части в результате действия 10 ферментов гликолиза и расщепления глюкозы, в конечном счете из шестиуглеродного соединения, главным образом глюкозы, а также фруктозы, галактозы и маннозы образуется две молекулы пировиноградной кислоты. Этот процесс назван аэробным, т.к. водород от образовавшихся при распаде глюкозы восстановленных коферментов (НАДН₂) через цепь переноса электронов передается на кислород воздуха с образованием воды.

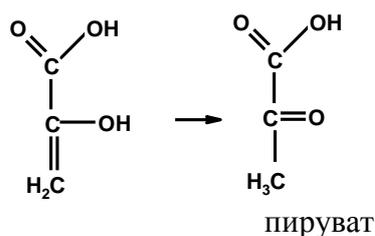
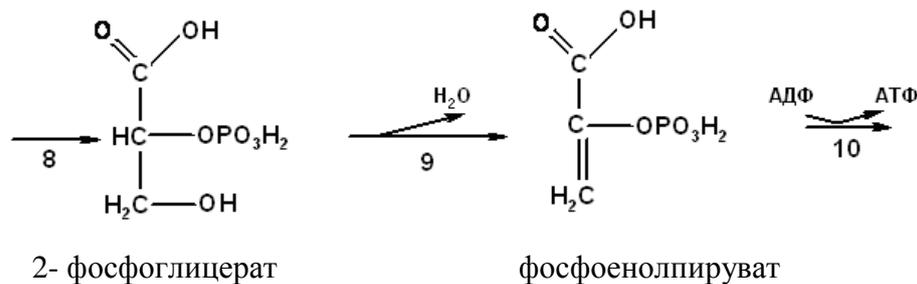
Катаболизм глюкозы до пирувата можно разделить на два этапа: от глюкозы до глицеральдегидфосфата и от глицеральдегидфосфата до пировиноградной кислоты. На первом из этих этапов расходуются две молекулы АТФ, фосфорилируются гексозы и происходит превращение гексозы в триозы. Последовательность этих реакций приведена ниже:



Ферменты этой части гликолиза следующие: гексокиназа или глюкокиназа (1), фосфоглюкоизомераза (2), фосфофруктокиназа (3), альдолаза фруктозо-1,6-дифосфата (4) и фосфотриозоизомераза (5).

Вторая часть этого этапа распада глюкозы включает реакции, связанные с синтезом АТФ:

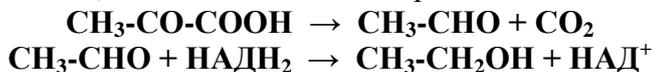




Анаэробный гликолиз. Итак, десять ферментов, находящихся в цитозоле, превращают глюкозу в две молекулы пировиноградной кислоты. Однако в клетках животных и человека имеется еще одиннадцатый фермент гликолиза – лактатдегидрогеназа. Фермент катализирует обратимое превращение пирувата в лактат и вместе с другими ферментами гликолиза способен обеспечить синтез АТФ в отсутствие кислорода. При этом в расчете на один моль глюкозы образуется четыре моля АТФ, но фактически 2 моля АТФ, ибо две молекулы АТФ расходуются на начальных стадиях процесса гликолиза.



Из этой реакции следует, что молочная кислота является как бы накопителем восстановленных эквивалентов. Она не может превратиться в какие-либо другие соединения, а только снова в пировиноградную кислоту. Для студентов-биотехнологов важно знать, что аналогичный процесс у микроорганизмов называется молочнокислым брожением. Он лежит в основе изготовления многих кисломолочных продуктов. У дрожжей в анаэробных условиях протекает спиртовое брожение с образованием сначала уксусного альдегида, а затем этилового спирта:



Процессы гликолиза интенсивно протекают во многих клетках, хотя значение его для разных органов и тканей различно. Так, в скелетных мышцах при кратковременном беге преобладает анаэробный гликолиз. При продолжающемся беге энергия поставляется примерно в одинаковом количестве за счет аэробного и анаэробного гликолиза. Наконец, при длительном беге энергия поставляется полностью за счет аэробного гликолиза. Эритроциты, как известно, не имеют митохондрий и поэтому получают энергию только за счет анаэробного гликолиза. Гликолиз интенсивно функционирует в клетках злокачественных опухолей, меньшее значение он имеет для сердечной мышцы, мозга и почек. Схематично анаэробный гликолиз представлен на рисунке 66.

Пируватдегидрогеназный комплекс содержит от 10 до 30 молекул каждого из 3 ферментов: пируватдекарбоксилазы, ацетилтрансферазы и дегидрогеназы дигидролипоевой кислоты, а также пять коферментов: никотинамидадениндинуклеотид, флавинадениндинуклеотид, тиаминдифосфат, липоевая кислота и кофермент А (КоА). Структура липоевой кислоты и кофермента ацилирования представлено на рисунке 68.

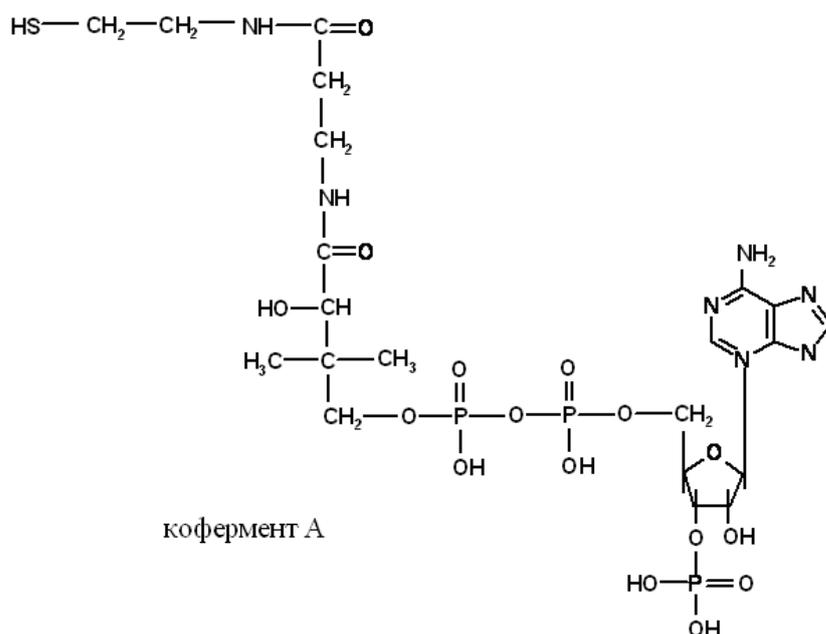
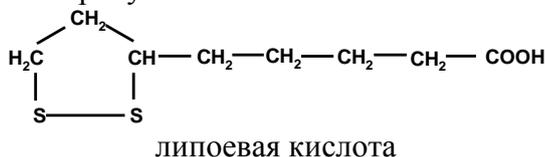


Рисунок 8 – Структура коферментов

В результате действия пируватдегидрогеназного комплекса, образовавшийся ацетильный остаток затем окисляется в цитратном цикле, а водород с НАДН₂ поступает в цепь переноса электронов и протонов.

Цикл лимонной кислоты (цитратный цикл, цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса) – важнейший метаболический цикл, в котором образуются первичные доноры водорода. Они при участии дегидрогеназ поступают в дыхательную цепь. Следовательно, в результате сопряженного действия цитратного цикла и дыхательной цепи ацетильный остаток окисляется до CO₂ и H₂O.

Сначала конденсация ацетил-КоА и оксалоацетата приводит к образованию лимонной кислоты. Она изомеризуется в изолимонную кислоту, которая затем одновременно декарбоксилируется и дегидрируется, превращаясь в α-кетоглутаровую кислоту. Последняя, под влиянием α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса (аналог пируватдегидрогеназного комплекса), превращается в сукцинил-КоА, а затем в сукцинат. Последующее действие трех ферментов (сукцинатдегидрогеназы, фумаразы и малатдегидрогеназы) приводит к образованию оксалоацетата, т.е. он регенерируется. После этого возможен новый оборот цикла (рис.9).

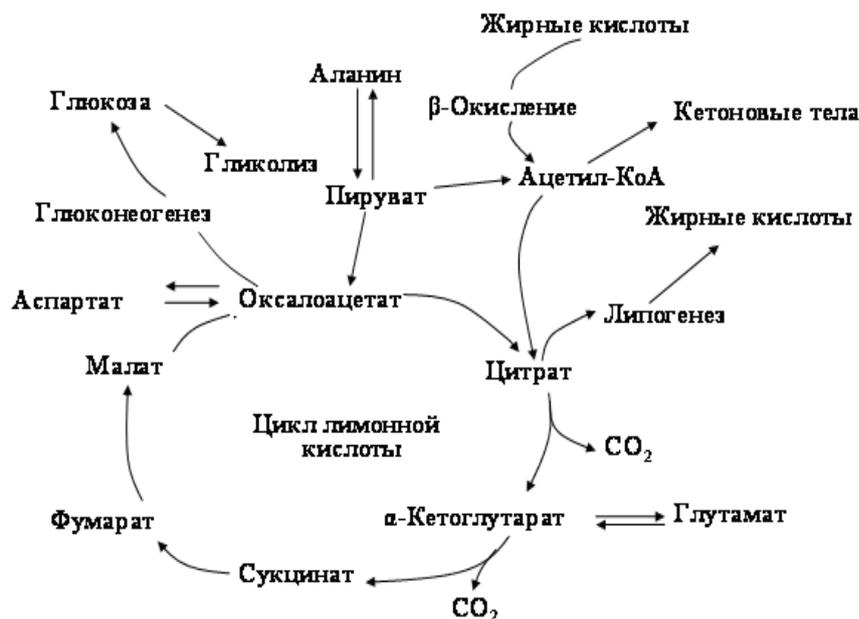
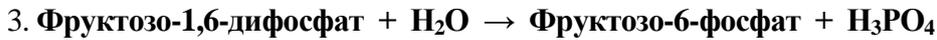
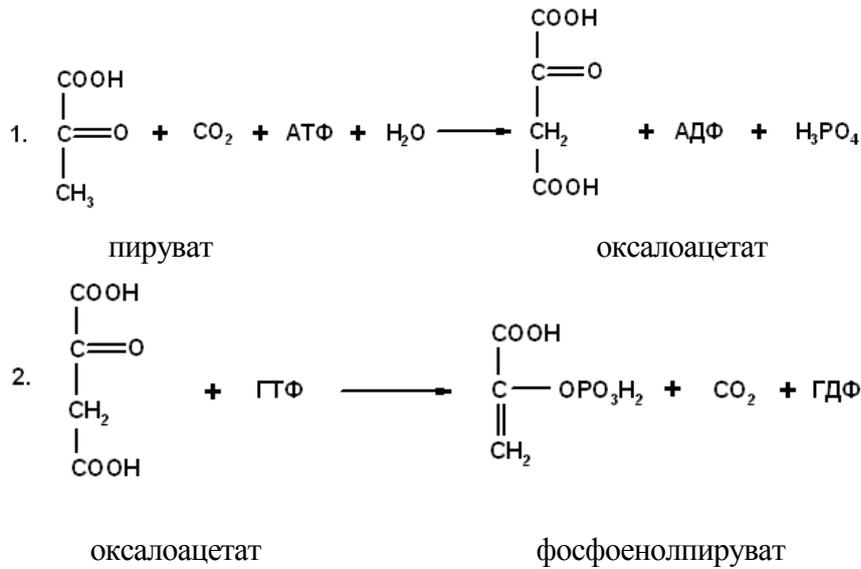


Рисунок 9 – Интегративная и амфиболическая функции ЦЛК

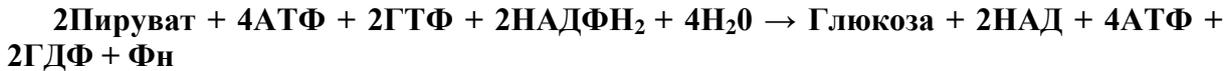
В результате таких последовательных реакций, из каждой молекулы ацетил-КоА извлекается восемь атомов водорода, которые направляются в дыхательную цепь. Следовательно, в общем пути катаболизма (окислительное декарбоксилирование пирувата и цикл лимонной кислоты) углеродный скелет предшествующей глюкозы через пирувиноградную кислоту и ацетил-КоА полностью распадается, образуя молекулы CO₂, которые выделяются с выдыхаемым воздухом, и восстановленные эквиваленты. В цикле лимонной кислоты все реакции протекают в аэробных условиях, цикл локализован в митохондриях, его метаболиты не фосфорилированы, окисление их происходит путем реакций дегидрирования и окислительного декарбоксилирования, все реакции цикла, за исключением окислительного декарбоксилирования α-кетоглутаровой кислоты, обратимы. Цикл лимонной кислоты является заключительным этапом окисления углеводов, липидов, белков. Он выполняет важные анаболические функции:

- из метаболитов цикла (пируват, α-кетоглутарат, оксалоацетат) могут синтезироваться соответственно аланин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты;
- ацетил-КоА является предшественником жирных кислот;
- сукцинил-КоА используется для синтеза гема.

Глюконеогенез. Биосинтез и распад гликогена. Глюконеогенез – биосинтез глюкозы из неуглеводных соединений (лактат, пируват, оксалоацетат, глицерин, аминокислоты) – можно было бы рассматривать как реакции обращенного гликолиза. Однако три его стадии не вписываются в гликолитический путь. Эти реакции катализируются ключевыми ферментами глюконеогенеза: пируваткарбоксилазой (1), фосфоэнолпируваткарбоксикиназой (2), фруктозо-1,6-дифосфатазой (3) и глюкозо-6-фосфатазой (4). Благодаря этим ферментам обеспечивается протекание химических реакций в обход термодинамических барьеров гликолиза. Приведем эти реакции:

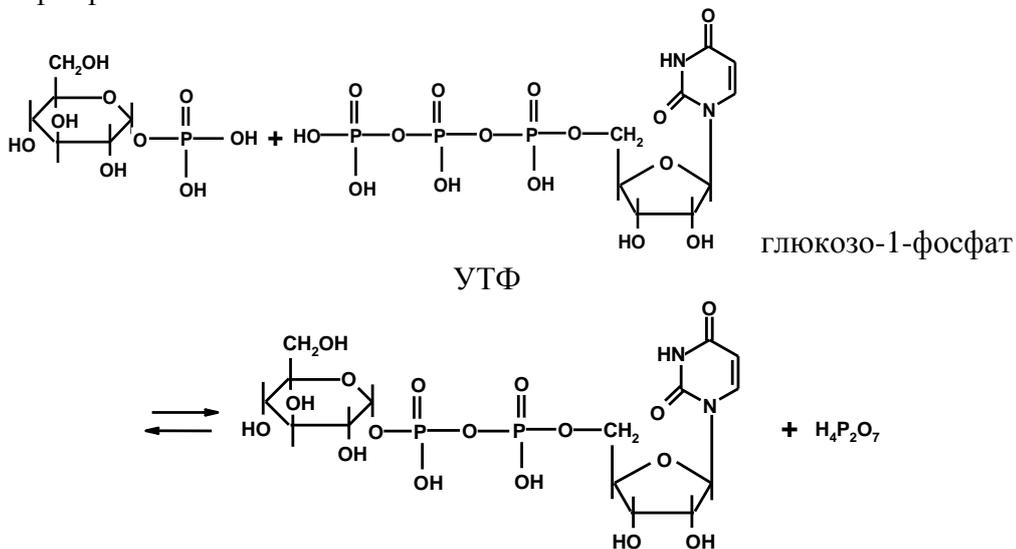


Считают, что глюконеогенез как процесс энергетически невыгоден для организма, т.к. на биосинтез одной молекулы глюкозы расходуется 4 молекулы АТФ и 2 молекулы ГТФ. Иначе говоря, для биосинтеза одной молекулы глюкозы из неуглеводных веществ расходуется шесть высокоэнергетических соединений.



Однако синтез глюкозы из неуглеводных соединений абсолютно необходим в постабсорбционный период (особенно в период ночного голодания), ранний постнатальный период развития, при появлении различных заболеваний.

Биосинтез и распад гликогена. Биосинтез гликогена из глюкозы называется гликогенолизом, он происходит во всех тканях, но энергичнее всего в печени и скелетных мышцах. Для того чтобы был возможен гликогенолиз, свободная глюкоза должна сначала фосфорилироваться и стать метаболически активной. Донором такой глюкозы является уридиндифосфатглюкоза (УДФ-глюкоза), которая образуется при взаимодействии глюкозо-1-фосфата и УТФ:



Фермент, катализирующий эту реакцию называется УДФ-глюкозопирофосфорилазой. При синтезе гликогена УДФ-глюкоза присоединяется к олигосахаридам, содержащим не менее трех остатков глюкозы, связанных 1,4-гликозидной связью. Реакция в присутствии АТФ и ионов магния катализируется гексокиназой. Этот фермент находится во всех клетках, способных метаболизировать глюкозу. Гексокиназа недостаточно специфична, т.к. может фосфорилировать и другие моносахариды, однако, наибольшее сродство фермент имеет к глюкозе. Практически это означает, что гексокиназа особенно эффективно катализирует фосфорилирование глюкозы при содержании ее в крови в пределах нормы и ниже. Другой фермент глюкокиназа, в отличие от гексокиназы, фосфорилирует только глюкозу, он не ингибируется глюкозо-6-фосфатом и имеет низкое сродство к субстрату, т.е. к глюкозе. Поэтому глюкокиназа активна в периоде пищеварения, когда содержание глюкозы в воротной вене достигает 10 ммоль/л и выше.

Присоединение остатков глюкозы с УДФ-глюкозы к предсуществующей молекуле гликогена катализирует гликогенсинтаза, которая формирует 1,4-гликозидные связи в молекуле гликогена. Кроме того, в гликогене имеются связи и 1,6 (остатки глюкозы соединяются по вертикали), они образуются под влиянием фермента ветвления – амило-1,4 → 1,6-гликозилтрансферазы (рис.10).

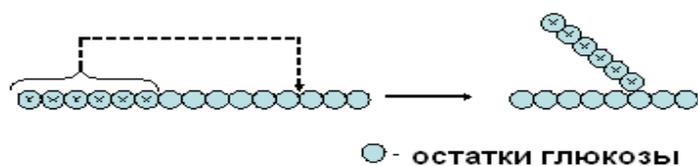


Рисунок 10 – Схема действия фермента ветвления

В результате большого разветвления повышается растворимость гликогена и он становится доступным для действия ферментов. Биологический смысл же образования огромной молекулы гликогена (молекулярная масса $1 \cdot 10^6 - 2 \cdot 10^8$; до 1 млн остатков глюкозы) состоит в том, чтобы сохранить энергетический материал, необходимый клеткам вне периодов пищеварения, а также препятствовать накоплению осмотически активной глюкозы, способной вызвать разрыв клеточных мембран.

Уже через 24 ч голодания в клетках печени практически нет гликогена. Его мобилизацию осуществляет гликогенфосфорилаза, расщепляющая в гликогене 1,4-гликозидные связи. Амило-1,6-гликозидные связи в молекуле гликогена расщепляет амило-1,6-гликозидаза, при этом образуется свободная глюкоза. Глюкозо-1-фосфат, образующийся из гликогена, под влиянием фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-6-фосфат. Затем этот фосфорилированный метаболит при участии глюкозо-6-фосфатазы в печени превращается в глюкозу, а в мышцах распадается аэробным или анаэробным путем. В общем виде катаболизм и синтез гликогена представлен на рисунке 7.

Для распада гликогена характерен каскадный механизм, позволяющий за весьма короткое время (доли секунды) усилить сигнал в десятки тысяч раз и поставить клеткам, в первую очередь мышечным, необходимое количество молекул глюкозы. В каскадном механизме распада гликогена существуют четыре ферментативные ступени усиления.

Сначала под влиянием гормона мозгового слоя надпочечников адреналина (стресс, эмоциональные потрясения и пр.) активизируется аденилатциклаза, которая

стимулирует образование множества молекул циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – проводника действия гормонов

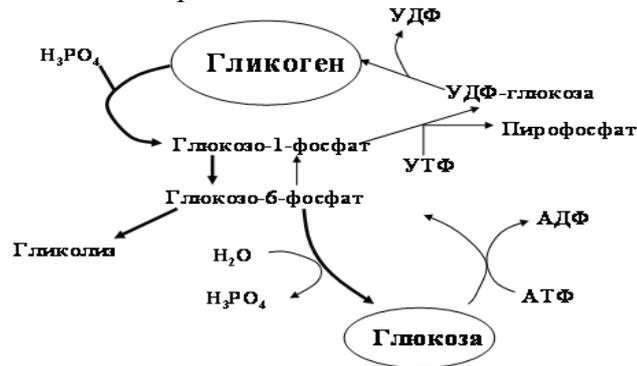
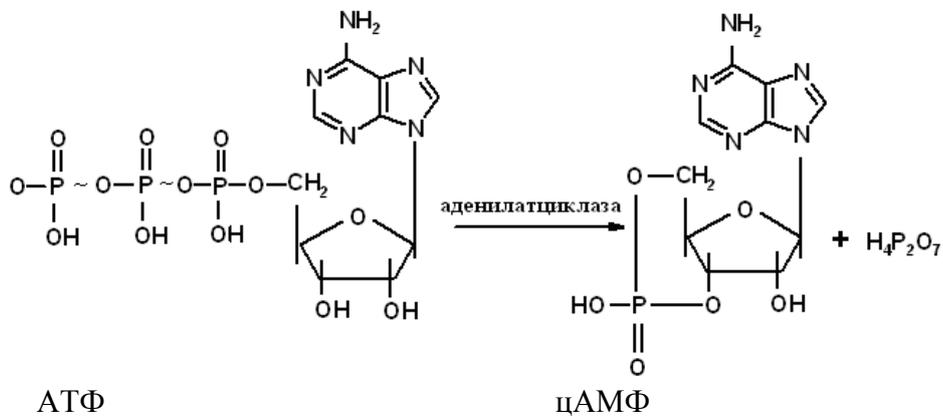


Рисунок 11– Распад и синтез гликогена



Этот механизм в мышцах функционирует лишь тогда, когда необходимо провести интенсивную и срочную работу. Если потребность в энергии отпадает, то прекращается секреция адреналина, а образовавшийся цАМФ разрушается фосфодиэстеразами и мобилизация гликогена прекращается. Изменения синтеза и распада гликогена происходят в клетках постоянно (рис.12).

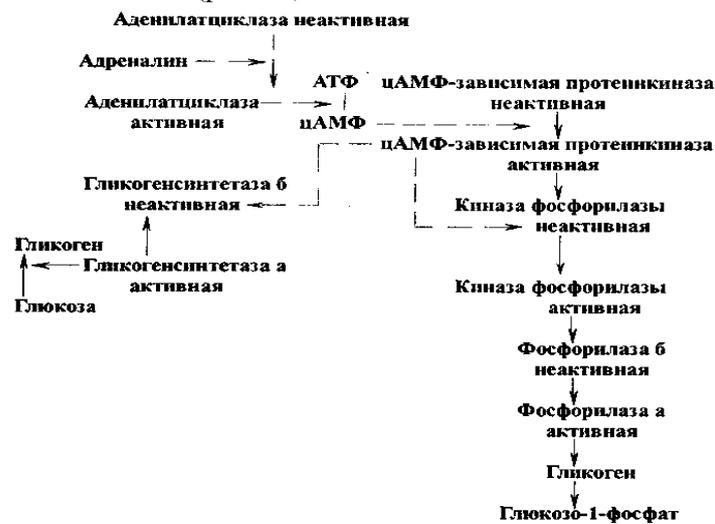


Рисунок 12 – Каскадный механизм регуляции мобилизации и синтеза гликогена
Сплошные стрелки – превращения, пунктирные – активация или катализ

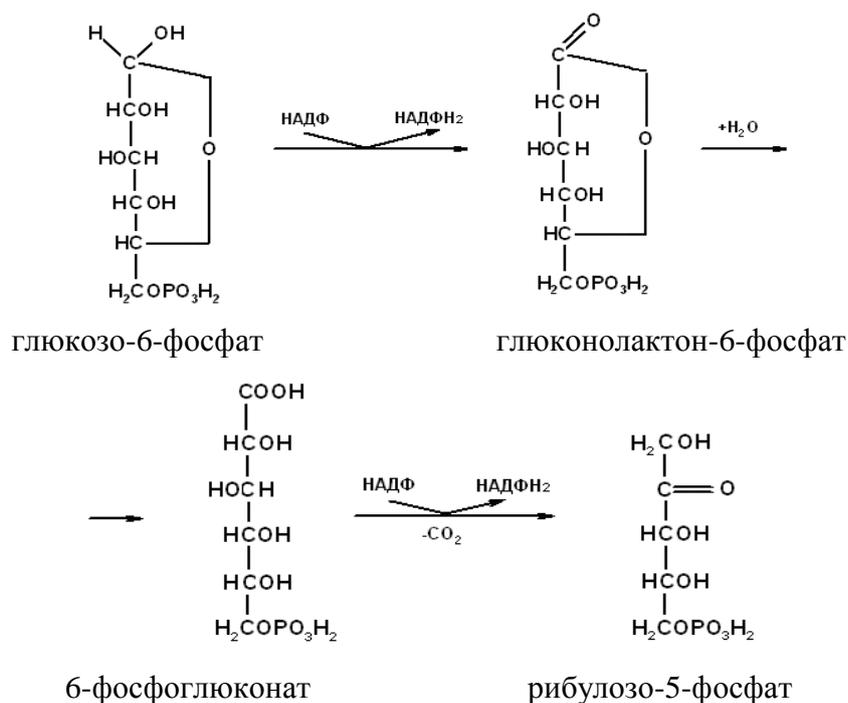
Во время всасывания веществ из кишечника (период пищеварения) гликоген в клетках накапливается, а в промежутках между приемами пищи (постабсорбтивный период) – расходуется. Последнее особенно отчетливо проявляется в печени, которая обеспечивает надежную регуляцию поддержания уровня глюкозы в крови в пределах 3,3-5,5ммоль/л. Действительно, в периоде пищеварения в крови воротной вены концентрация глюкозы может достигать 10ммоль/л. Однако благодаря глюкокиназе и повышению активности гликогенсинтазы содержание глюкозы в крови поддерживается в пределах нормы. Вне пищеварения же, незначительное падение концентрации глюкозы в крови является стимулом для усиления секреции глюкагона, который благодаря каскадному механизму, подобно адреналину, действует на клетки мышечной ткани, усиливает гликогенолиз и синтез глюкозы из неуглеводных соединений. За счет последних двух процессов в кровь может поступать до 300 г глюкозы ежедневно.

Пентозофосфатный путь (фосфоглюконатный цикл, апотомический путь). Этот путь прямого окисления углеводов был открыт благодаря работам Варбурга, Липмана, Диккенса и В.А.Энгельгарда. Пентозофосфатный путь (ПФП) начинает функционировать, если в третьей реакции гликолиза фруктозо-6-фосфат не превращается во фруктозо-1,6-дифосфат. В этом случае глюкозо-6-фосфат может подвергаться прямому окислению до фосфопентоз. ПФП имеет меньшее распространение, чем гликолиз. Он активно функционирует в печени, надпочечниках, эмбриональной ткани и молочной железе в период лактации. Вместе с тем значение этого пути в обмене веществ весьма существенно:

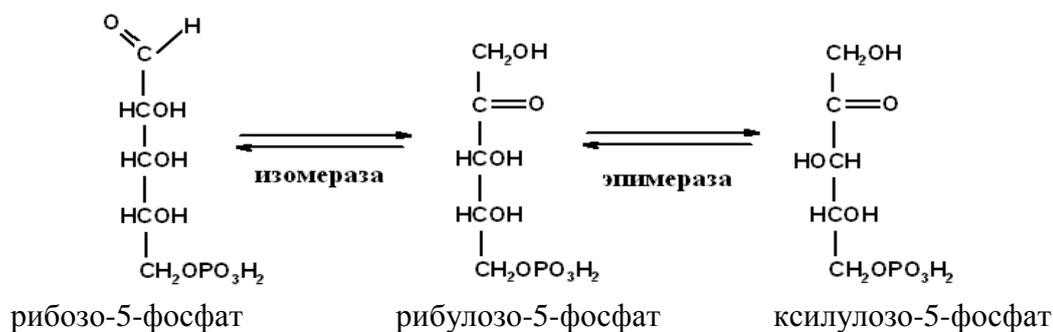
- ПФП поставляет пентозы для синтеза нуклеиновых кислот и многих коферментов;

- ПФП является поставщиком восстановленного НАДФН₂, необходимого для «тяжелых» синтезов: холестерина, желчных кислот, жирных кислот и др.

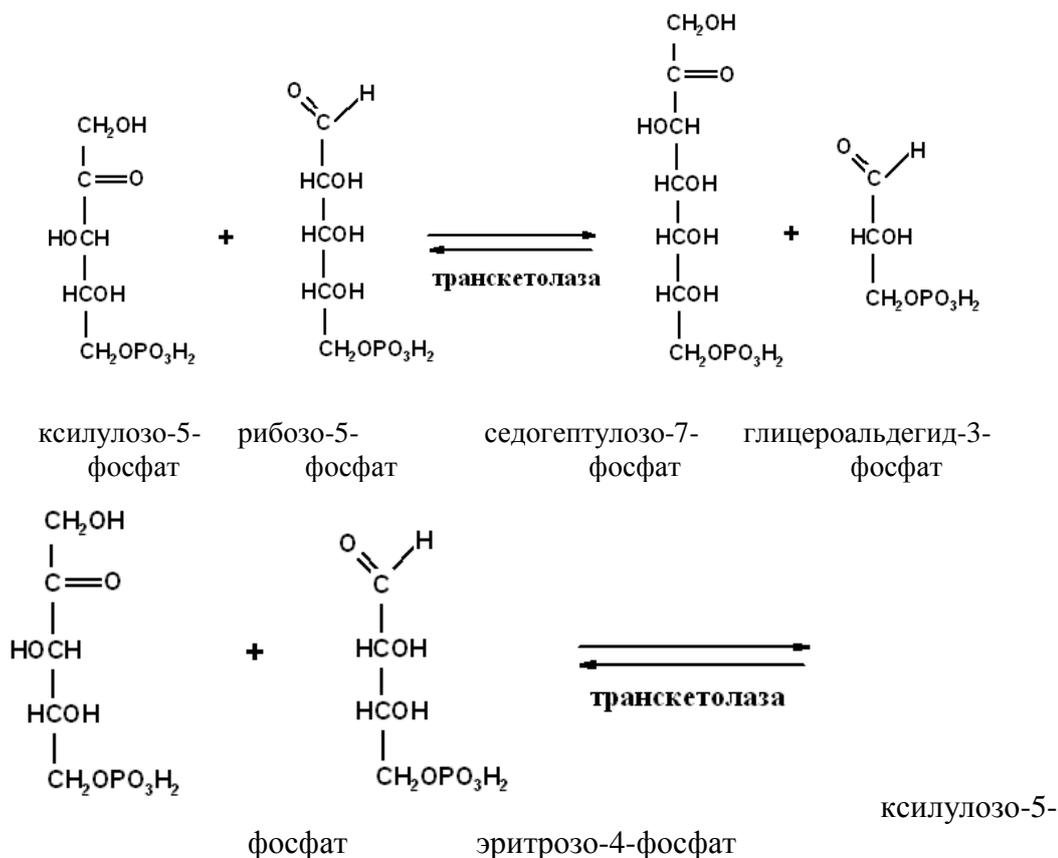
В пентозофосфатном пути выделяют две части: окислительную и неокислительную. Реакции окислительного пути представлены ниже:

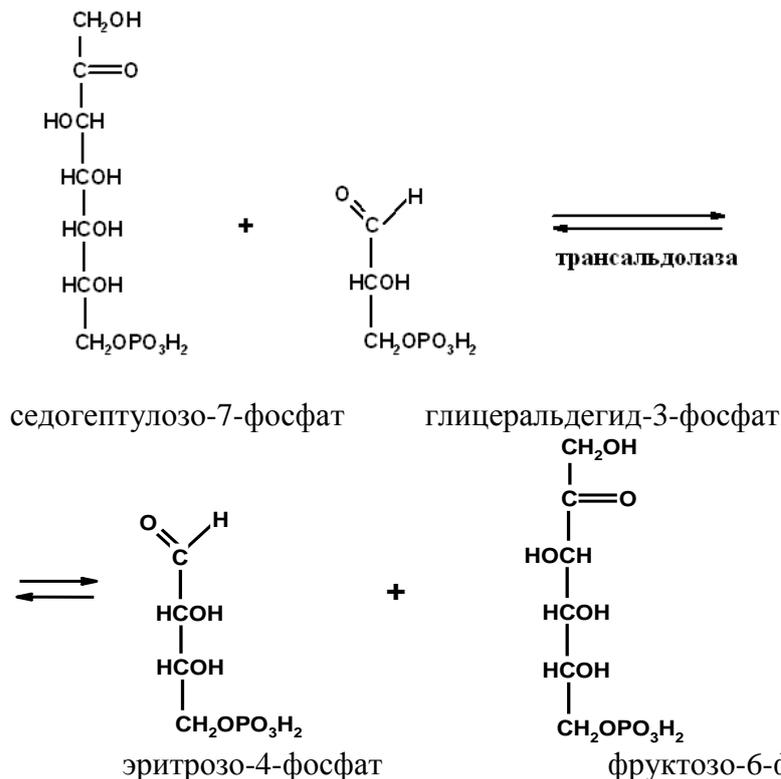
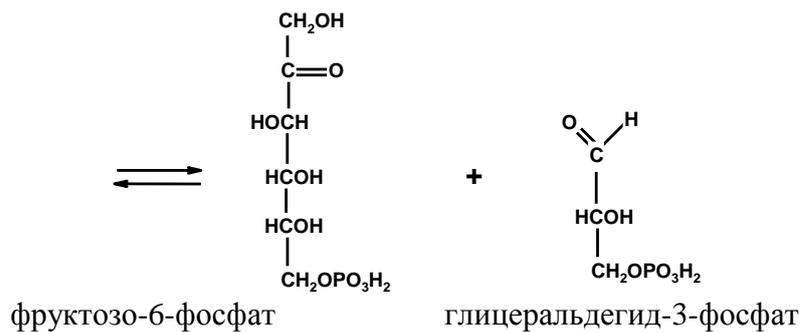


Характерными особенностями этого пути являются две реакции дегидрирования с образованием двух молекул НАДФН₂ и реакция декарбоксилирования гексозы с образованием пентозы. Кроме того, из рибулозо-5-фосфата под влиянием изомеразы легко образуется рибозо-5-фосфат, под действием эпимеразы из рибулозо-5-фосфата получается ксилулозо-5-фосфат. Нередко на этом этапе ПФП может быть завершен:



При определенных условиях наступает неокислительный этап пентозофосфатного цикла. Его реакции протекают в анаэробных условиях и образуются продукты, характерные как для гликолиза (фруктозо-6-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат, фосфотриозы), так и ПФП (седогептулозо-7-фосфат, пентозо-5-фосфаты, эритрозо-4-фосфат). Основными ферментами неокислительного этапа являются транскетолаза и трансальдолаза. Ниже приведены реакции неокислительного этапа ПФП:





Эти реакции обратимы и из шести молекул пентоз может образоваться пять молекул глюкозы. Иными словами, происходит возвращение пентоз в фонд гексоз. Общая схема этих двух путей ПФП представлена на рисунке 73.

Митохондриальная цепь переноса электронов. Мажорными компонентами пищи являются углеводы, жиры и белки. При их окислении выделяется энергия, которая необходима для жизнедеятельности организма и выполнения различных функций

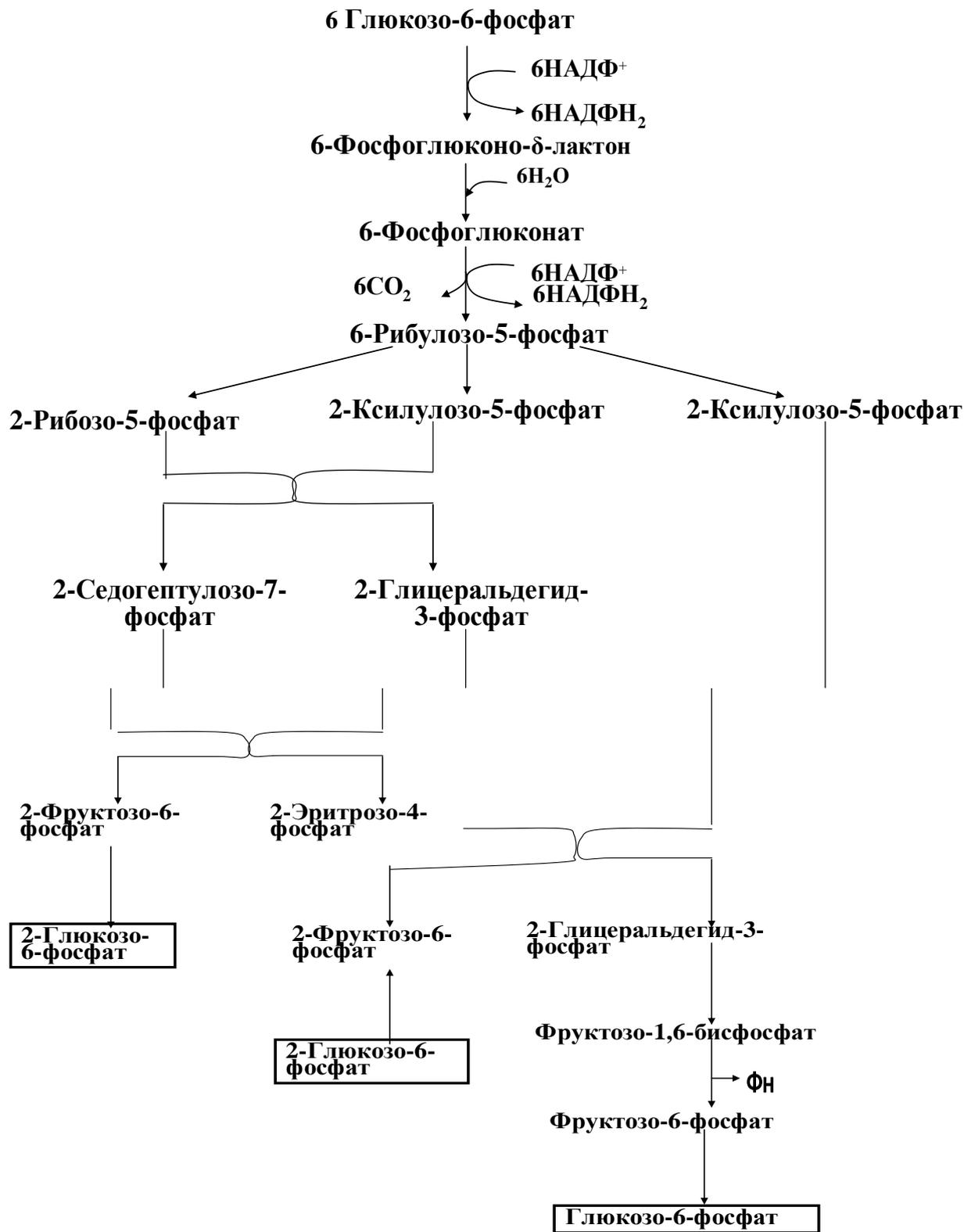
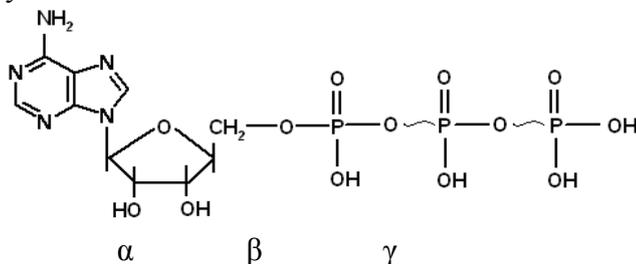


Рисунок 13 – Пентозофосфатный путь окисления углеводов

Распад органических веществ в живых тканях, сопровождающийся потреблением кислорода и выделением диоксида углерода, называется тканевым дыханием. Причем, в каждой ткани интенсивность тканевого дыхания будет неодинаковой

Установлено, что энергия, полученная при окислении субстрата, превращается в энергию химических связей в молекуле аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), строение которой следующее:



Энергия гидролиза обеих макроэргических связей АТФ равна в среднем 50 кДж/моль и она используется в основном в следующих эндергонических процессах:

- механическая работа (мышечное сокращение);
- электрическая работа (трансмембранный электрический потенциал);
- осмотическая работа (трансмембранная разность кон-центраций);
- химическая работа (эндергонические синтезы).

Подчеркнем, что в процессе дыхания происходит перенос электронов и протонов от органических веществ на кислород, т.е. окисление субстратов. Для этого атомы водорода (электроны и протоны) вводятся в дыхательную цепь благодаря действию НАД-зависимых и ФАД-зависимых дегидрогеназ (рис.74).

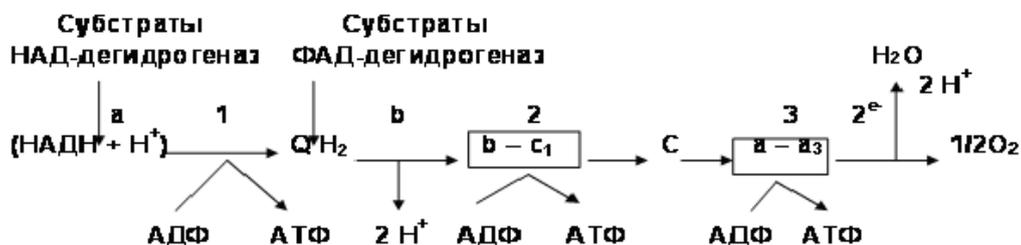
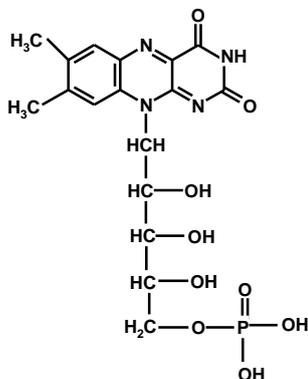


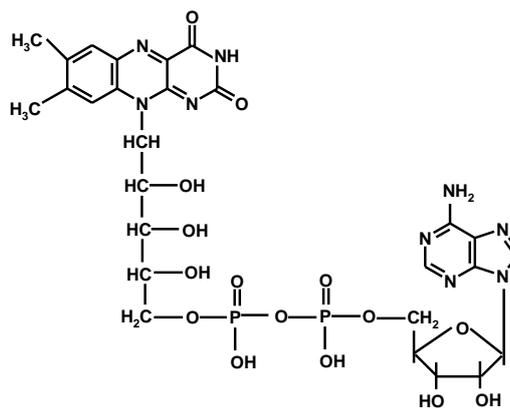
Рисунок 14 – Митохондриальная дыхательная цепь

Строение кофермента НАД-зависимых дегидрогеназ было приведено выше. Здесь представим строение других коферментов, необходимых для осуществления работы дыхательной цепи:

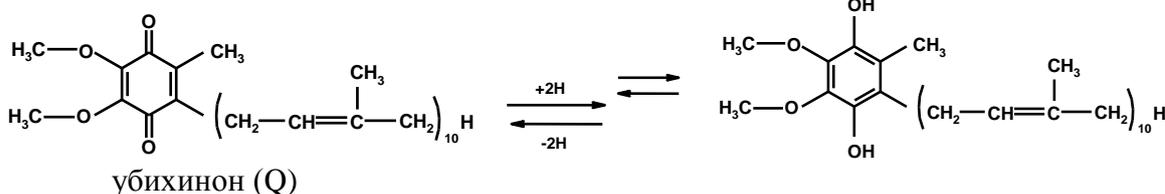


Флавиномононуклеотид

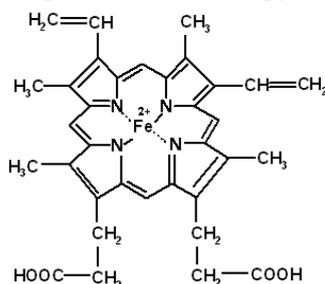
(ФМН)



ФАД



Восстановленные эквиваленты (НАДН₂, ФАДН₂, QH₂ и др.) содержат в себе большое количество энергии, которая при ступенчатом прохождении атомов водорода через митохондриальную цепь переноса электронов (ЦПЭ) аккумулируется в АТФ и в таком виде выделяется во внутреннюю среду клетки. Вступление водородных атомов в дыхательную цепь, как это показано на рисунке 74, может происходить на двух этапах ЦПЭ. В этой цепи находится ряд промежуточных переносчиков атомов водорода. Однако, начиная с этапа QH₂, потоки протонов и электронов расходятся. Электроны продолжают двигаться по ЦПЭ последовательно перекидываясь с одного цитохрома на другой (в, с₁, с, а и а₃). Это оказывается возможным потому, что цитохромы, являясь гемопroteинами, способны изменять валентность, присоединяя или отдавая электрон. В качестве примера приведем строение простети-ческой группы цитохрома в:



В конечном итоге электроны попадают на кислород. Протоны же на стадии в-с₁, освобождаются в околоцелочечную среду. Особую роль в процессе переноса электронов играют ионы металлов, которые, присоединяя или отдавая электрон, могут изменять валентность.

Важную роль в процессе перемещения электронов по дыхательной цепи играют окислительно-восстановительные потенциалы переносчиков этих электронов (табл.19). В результате, общая разность окислительно-восстановительных потенциалов между НАДН₂ и

кислородом оказывается равной 1,14 В. При этом разность свободных энергий будет соответствовать 220 кДж/моль в пересчете на каждую пару переносимых электронов.

Таким образом, создаются условия, благодаря которым каждый атом молекулы кислорода присоединяет по два электрона и протона, превращаясь в молекулу воды. В организме человека, например, в результате тканевого дыхания, образуется 300-400 мл воды за сутки:



Механизм сопряжения окисления с фосфорилированием. Все ферменты тканевого дыхания связаны главным образом с митохондриями. Эти субклеточные структуры находятся в цитоплазме клеток. Они имеют форму цилиндра с закругленными концами, длиной 1-4 мкм и поперечником 0,3-0,7 мкм. Количество митохондрий в клетках неодинаково. Так, в сперматоците их 100-200, а в гепатоците – до 2000. Для одного и того же типа клеток число митохондрий более или менее постоянно, но оно изменяется в зависимости от стадии развития клеток и их функциональной активности. Митохондрии имеют внешнюю и внутреннюю мембраны. Наружная мембрана гладкая, а внутренняя образует многочисленные складки – кристы. Пространство митохондрий, ограниченное внутренней мембраной, заполнено так называемым матриксом, который примерно на 50% состоит из белка и имеет очень тонкую структуру.

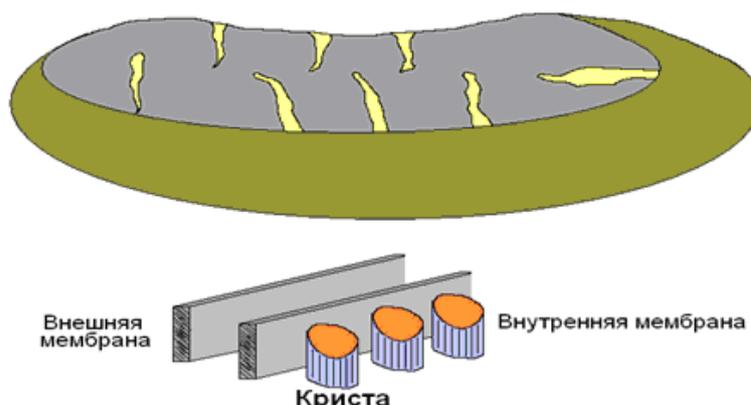


Рисунок 15 – Структура митохондрий

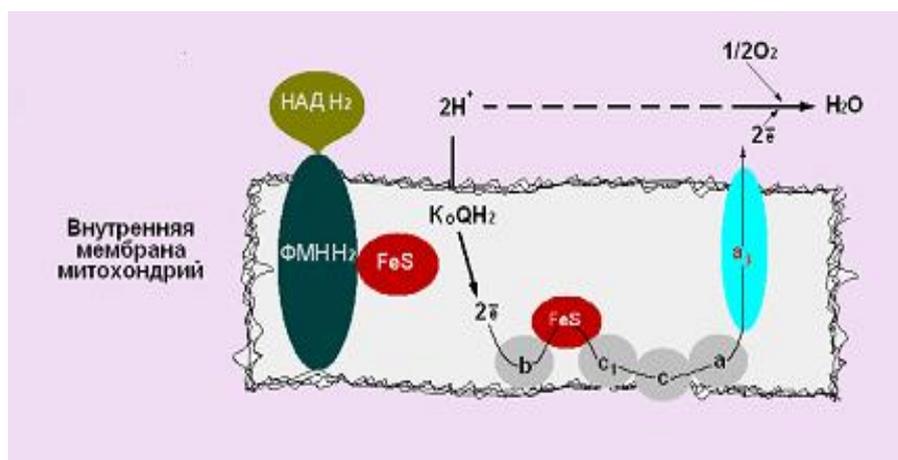


Рисунок 16 – Организация компонентов дыхательной цепи митохондрий

Внешняя и внутренняя мембраны митохондрий различаются по составу, свойствам и функциям. Например, внешняя мембрана проницаема для молекул с молекулярной массой 5000, проницаемость же внутренней мембраны ограничена и избирательна.

Исходя из этого, химический состав межмембранного прос-транства незначительно отличается от состава цитозоля, в то время как состав матрикса совсем иной:

Наружная мембрана	Внутренняя мембрана
Моноаминоксидаза	НАД·Н- дегидрогеназа
Система удлинения цепи жирных кислот	Сукцинатдегидрогеназа
Холинфосфотрансфераза	Цитохромы b, c ₁ , c, a, a ₃
Фосфолипаза А	Н ⁺ -АТФ- синтетаза
	Карнитин- ацилтрансфераза
Матрикс	АДФ-АТФ- транслоказа
Ферменты цитратного цикла (кроме СДГ)	Фосфаттранслоказа
Ферменты β- окисления жирных кислот	Пируваттранслоказа
Фосфоэнолпируваткарбоксилаза	Глутаматаспартаттранслоказа
Глутаматдегидрогеназа	Глутамат –ОН ⁻ транслоказа
	Малат – цитраттранслоказа
	Малат-α кетоглутараттранслоказа

Особенностью ферментов ЦПЭ, фиксированных в митохондриальной мембране является их векторность, т.е. пространственная направленность. При этом происходит перенос ионов водорода с внутренней стороны мембраны (со стороны матрикса) на наружную. Причем, электроны переходят на следующий кофермент (ФМН) дыхательной цепи, а протоны освобождаются в межмембранное пространство. На следующем этапе электроны с ФМНН₂ переходят на убихинон, а протоны – в межмембранное пространство. Убихинон, как и ФМН, получает протоны из матрикса. Следовательно, ЦПЭ работает как протонный насос, перекачивая ионы водорода из матрикса на наружную сторону мембраны. Благодаря этому по сторонам мембраны возникает разность концентраций протонов и разность электрических потенциалов со знаком плюс на наружной поверхности. Таким образом, энергия разности окислительно-восстановительных потенциалов веществ превращается в энергию протонного электрохимического потенциала ΔμH⁺ (рис.77).

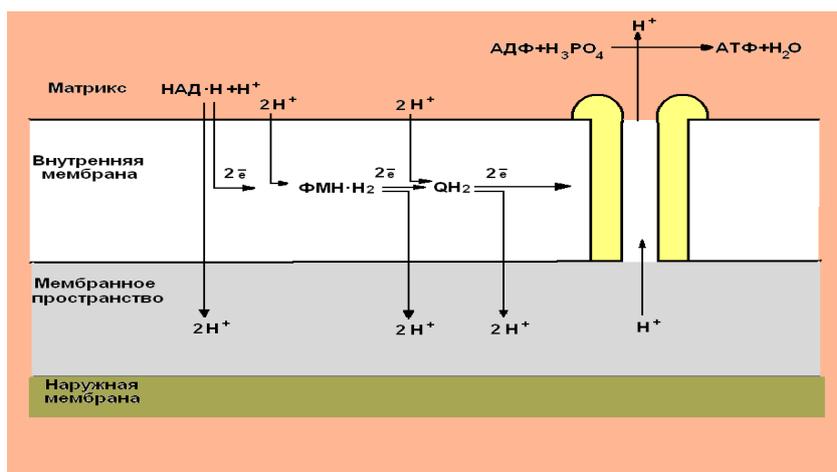
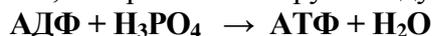


Рисунок 17 – Трансмембранный перенос протонов и синтез АТФ в митохондриях

Электрохимический потенциал вынуждает протоны двигаться в обратном направлении, т.е. с наружной мембраны внутрь. Однако мембрана для них проницаема только в области

протонных каналов. На внутренней поверхности внутренней мембраны этих протонных каналов располагается H^+ -АТФ-аза, которая катализирует следующую реакцию:



Аденозинтрифосфорная кислота, которая образовалась в матриксе, при участии транслоказы переносится на наружную сторону мембраны и оказывается в цитозоле. Эта же транслоказа переносит АДФ из цитозоля в матрикс митохондрии (АДФ-АТФ-транслоказа).

Процесс сопряжения тканевого дыхания и фосфорилирования получил название окислительного фосфорилирования. На основании данных термодинамики в ЦПЭ была предсказана локализация трех пунктов фосфорилирования: между НАДН₂-дегидрогеназой и убихиноном, между цитохромами b и c₁ и в области цитохромов a и a₃. В этих пунктах перепад энергии при переносе одной пары электронов оказывается достаточным для синтеза одной высокоэнергетической связи. Следовательно, на каждый атом кислорода митохондрии образуют максимум три молекулы АТФ, т.е. связываются три молекулы неорганического фосфата с АДФ. Отношение количества связанной H₃PO₄ к количеству поглощенного кислорода (O) называют коэффициентом фосфорилирования и обозначают P/O. Этот коэффициент равен 3. Однако если водород с первичных доноров попадает прямо на убихинон, а не на первый пункт сопряжения, то в этом случае P/O не может быть больше 2. Подсчитано, что за сутки в митохондриях взрослого человека синтезируется примерно 125 моль АТФ или 62 кг. Естественно, что такое же количество АТФ ежедневно распадается. Фонд АТФ в организме небольшой и составляет всего около 50 г.

Сопряжение окисления с фосфорилированием в митохондриях отличается большой прочностью. Иными словами, если невозможен синтез АТФ, то прекращается и перенос электронов в дыхательной цепи. Установлена зависимость дыхания митохондрий от концентрации АДФ. Это дыхательный контроль. Он определяет потребность клетки в энергии: при увеличении расхода АТФ, увеличивается концентрация АДФ, что автоматически приводит к ускорению дыхания и фосфорилирования. Некоторые вещества (2,4-динитрофенол) разобщают окисление и фосфорилирование. При этом уничтожается электрохимический потенциал митохондриальной мембраны и энергия рассеивается в виде теплоты.

Наследственные нарушения обмена углеводов. Они лежат в основе многих патологических состояний и обусловлены врожденными дефектами ферментов, в основном аутосомно-рецессивного типа. Так, известен синдром первичного нарушения всасывания глюкозы и галактозы, связанный с генетически обусловленным отсутствием системы транспорта этих моносахаридов в кишечнике. Всасывание фруктозы при этом не нарушено. Клиническая симптоматика у новорожденных появляется уже после первого кормления молоком: профузная водянистая диарея, вздутие живота, боли, дегидратация, ацидоз, наличие глюкозы и галактозы в кале. Она сохраняется после приема любых углеводов, кроме фруктозы, которая способна повысить уровень сахара в крови. В патохимии такого синдрома лежит избыток сахара в кишечнике, который повышает осмолярность кишечного сока, что приводит к насасыванию воды в просвет. Сбраживание сахара бактериями толстого кишечника приводит к появлению различных органических кислот, дополнительно усиливающих приток воды в пищеварительную трубку и потенцирующих диарею. Без лечения такие дети погибают. Однако с возрастом тяжесть клинических проявлений, как правило, ослабевает.

Наследственная непереносимость фруктозы обусловлена врожденной недостаточностью фруктозо-1-фосфатаальдозазы. Этот дефект не проявляется до тех пор, пока ребенок питается грудным или коровьим молоком, т.е. пока не получает фруктозу. При переводе на

смешанное питание у ранее здоровых детей появляются приступы болей в животе, рвота, диарея, потеря сознания и даже кома. У них нередко поражается печень и почки. Для такого состояния характерна гипогликемия, гипофосфатемия, напротив, у них повышено содержание магния, мочевой кислоты, фруктозы, активность сывороточной трансаминазы в крови, развивается фруктоземия, почечный канальцевый ацидоз с потерей бикарбонатов. Считают, что при наследственной недостаточности фруктозо-1-фосфата альдозазы нарушается распад и синтез глюкозы, а также распад гликогена, что приводит к гипогликемии. Последняя обуславливает основную симптоматику при этом заболевании. Лечение связано с ограничением потребления продуктов, содержащих фруктозу: фрукты, соки, сладости, картофель, огурцы и некоторые другие овощи.

При недостаточности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы развивается галактоземия. Ребенок уже в первые дни после рождения отказывается от еды, у него развивается понос, рвота, желтуха, гипотрофия, галактозурия. Недостаточность фермента приводит к накоплению галактозо-1-фосфата, который токсичен для мозга и вызывает умственную отсталость. При этом заболевании поражается печень (жировое перерождение, цирроз) и почки. Галактоземия приводит к помутнению хрусталика (катаракта), вследствие того, что под влиянием альдолредуктазы галактозо-1-фосфат превращается в спирт галактит, который способствует насасыванию воды и разрыву зонулярных волокон в хрусталике.

Среди врожденных нарушений обмена углеводов наиболее известны *гликогенозы и агликогенозы*. В настоящее время описано не менее 12 различных видов генетически детерминированных расстройств синтеза и распада гликогена в печени и мышцах. Для каждого из них характерен дефект определенного фермента. Одним из первых был описан гликогеноз типа I (болезнь Гирке). При этом дефектным ферментом является глюкозо-6-фосфатаза, который в норме завершает образование глюкозы, образовавшейся как при распаде гликогена, так и в реакциях глюконеогенеза. Иными словами, фермент трансформирует образование глюкозы из глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф). Пути превращения Г-6-Ф многообразны. Большая часть его в процессах гликолиза превращается в лактат. В пентозофосфатном пути Г-6-Ф трансформируется в 5-рибозилпирофосфат, который является предшественником мочевой кислоты, часть Г-6-Ф превращается в свободную глюкозу. Превращение Г-6-Ф в гликолитическом пути сопровождается повышением концентрации триоз: дигидроксиацетонфосфата и глицеральдегидфосфата, которые в конечном счете образуют избыток α -глицеринфосфата – скелета триглицеридов. Синтез жирных кислот, необходимых для синтеза липидов, также возрастает.

В результате таких глубоких нарушений метаболизма, биохимическими проявлениями дефекта глюкозо-6-фосфатазы являются: гипогликемия, гиперлактацидемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия. Клинически наблюдается гипотрофия, гепатомегалия, вследствие необычно высокого накопления гликогена. Этот полисахарид в большом количестве накапливается также в сердечной и скелетной мышцах, почках, селезенке, легких и других органах. Такой гликоген не распадается под влиянием адреналина и глюкагона. Больные дети похожи друг на друга, их лица напоминают лицо китайской куклы, нередко у них развивается глюкозурия и генерализованная аминокислотурия. Диагноз болезни устанавливается на основании соответствующей клинико-лабораторной картины, пробы с глюкагоном, нагрузок галактозой, глюкозой или глицерином, биопсии печени.

Гликогеноз типа II (болезнь Помпе) связан с дефектом лизосомального фермента α -1,4-глюкозидазы. Этот фермент расщепляет гликоген до глюкозы, разрывая 1,4-связи. При отсутствии фермента гликоген накапливается в лизосомах, нарушая их функции. Позднее регистрируется повышенное содержание гликогена и в цитоплазме клеток. Клиническая

симптоматика отчетливо выражена в начале первого года жизни. Ребенок отстает в весе, возбуждимость, гипотоничен, для него характерно нарушение дыхания, вплоть до цианоза, макроглоссия. Болезнь неуклонно прогрессирует. Лечение симптоматическое.

Гликогеноз типа III (болезнь Кори, болезнь Форбса) обусловлен дефектом амило-1,6-глюкозидазы. При отсутствии этого фермента молекула гликогена может расщепиться только до первой точки ветвления, затем катаболизм его прекращается. Для этого типа гликогеноза характерна гепатомегалия, мышечная слабость, гипогликемия натощак, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, кукольное лицо. Прогноз благоприятнее, чем при гликогенозе типа I. Лечение симптоматическое, диета должна быть богата белком, следует применять ночные кормления.

К болезням обмена гликогена относятся агликогенозы, например, болезнь Левиса, при которой содержание этого полисахарида в клетках снижено. В основном агликогенозы связаны с генетической недостаточностью гликогенсинтазы. Заболевания проявляются гипогликемией натощак, а вследствие этого рвотой, судорогами, потерей сознания и умственной отсталостью. Рекомендуются частые кормления, больные, однако, погибают в раннем детстве.

В о п р о с ы д л я с а м о к о н т р о л я

1. Переваривание и всасывание углеводов
2. Аэробный и анаэробный гликолиз
3. Окислительное декарбоксилирование пирувата
4. Цикл лимонной кислоты
5. Глюконеогенез. Биосинтез и распад гликогена.
6. Пентозофосфатный путь
7. Митохондриальная цепь переноса электронов
8. Механизм сопряжения окисления с фосфорилированием
9. Наследственные нарушения обмена углеводов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

О с н о в н а я

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1
4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с
7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.
9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google.

ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ. ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ. ТРАНСПОРТНЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ. ОКИСЛЕНИЕ И БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Характеристика некоторых представителей липидов. Липиды – большой класс соединений, которые наряду с углеводами и белками, являются основными мажорными компонентами пищи. Они могут быть классифицированы следующим образом: простые и сложные липиды. Простые липиды, в свою очередь, подразделяются на триацилглицерины (жиры) и воски. В состав сложных липидов входят: фосфолипиды, гликолипиды и стероиды. Фосфолипиды разделяются на сфинголипиды и глицерофосфолипиды; последние состоят из 5 групп: фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилинозиты и ацетальфосфатиды (плазмалогены). Гликолипиды делят на 3 группы: цереброзиды, сульфатиды и ганглиозиды.

Триацилглицерины (триглицериды, ТГ) – это сложные эфиры глицерина и различных жирных кислот. Глицерин – постоянная составная часть жиров. Он является производным пропана и открыт в 1779г Шееле. Глицерин – густая, сиропообразная бесцветная жидкость, легко растворяется в воде и спирте, смешиваясь с ними в любых соотношениях. Нерастворим в эфире и хлороформе. Глицерин получается при омылении жиров и брожении сахаристых веществ. Каждая из гидроксильных групп глицерина способна соединиться с остатками жирных кислот.

В настоящее время из различных клеток и тканей выделено свыше 70 жирных кислот, большинство из них содержит четное число атомов углерода и неразветвленную углеродную цепь. Жирные кислоты могут быть насыщены водородом (предельные) или содержать двойные связи, т.е. быть ненасыщенными (непредельными). Из насыщенных жирных кислот в организме человека и высших животных особенно широко встречаются пальмитиновая и стеариновая кислоты. В организме содержание ненасыщенных жирных кислот обычно выше, к ним, в частности, относятся: олеиновая, линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты, содержащие соответственно 1,2,3 и 4 двойные связи. В общем виде строение некоторых из этих жирных кислот следующее:

пальмитиновая кислота – $C_{15}H_{31}COOH$, 16 : 0
 стеариновая кислота – $C_{17}H_{35}COOH$, 18 : 0
 олеиновая кислота – $C_{17}H_{33}COOH$, 18 : 1 (9)
 линолевая кислота – $C_{17}H_{31}COOH$, 18 : 2 (9, 12)
 α -линоленовая кислота – $C_{17}H_{29}COOH$, 18 : 3 (9, 12, 15)
 арахидоновая кислота – $C_{19}H_{31}COOH$, 20: 4 (5, 8, 11, 14),

где цифры до двоеточия показывают число углеродных атомов, после двоеточия – число двойных связей. Цифры в скобках – положение двойной связи, считая от карбоксила.

В насыщенных жирных кислотах углеродный конец может принимать различные положения, т.к. он способен вращаться вокруг каждой одинарной связи. В ненасыщенных жирных кислотах вращение вокруг двойной связи невозможно, структура здесь жесткая, углеродный скелет изогнут. Это имеет большое биологическое значение для правильной структурной организации мембран клеток.

Жирные кислоты являются биполярными соединениями – одна их часть (-COOH) растворима в воде, а другая ($CH_3-(CH_2)_n-$) – в органических растворителях. Это придает им поверхностно активные свойства. Благодаря этому жирные кислоты, особенно их

натриевые или калиевые соли, образуют в воде мицеллы, которые стабилизируются за счет гидрофобных взаимодействий. Жирные кислоты не поглощают свет ни в видимой, ни в ультрафиолетовой области. Насыщенные жирные кислоты имеют более высокую температуру плавления, по сравнению с ненасыщенными. Так, температура плавления стеариновой кислоты равна 69°, пальмитиновой – 61°, олеиновой – 13°, линолевой – 5°C. Поэтому и жир, имеющий в своем составе насыщенные жирные кислоты, представляет собой твердое вещество, тогда как растительные жиры (масла), содержащие большое количество ненасыщенных кислот, имеют жидкую консистенцию. К примеру, температура плавления бараньего жира равна 44-50°, говяжьего – 42-49°, свиного – 36-46°, хлопкового масла – 34°, подсолнечного – 21°C. Температура плавления жира человека в среднем равна 17,5°C.

Три ненасыщенные жирные кислоты: линолевая, линоленовая и арахидоновая по своим биологическим свойствам близки к витаминам. Смесь этих кислот, поэтому называется витамином F. Они не синтезируются в организме и должны поступать с пищей. Причем, чем сильнее не насыщена жирная кислота, тем больше в ней потребность. Ненасыщенные жирные кислоты участвуют в нормализации эластичности кожи, а также проницаемости кровеносных сосудов, берегают холин, препятствуют развитию атеросклероза, повышают сопротивляемость организма к инфекции и радиации.

Жиры и сложные липиды имеют следующие общие свойства. Все они легче воды, например, удельный вес жира равен 0,910-0,996. Жиры и жироподобные вещества нерастворимы в воде, но растворимы в органических растворителях: бензоле, толуоле, хлороформе, эфире, этаноле и др. Важным общим свойством липидов является гидрофобность всей или значительной части молекулы. Именно это свойство определяет особенности метаболизма и функций липидов.

Любые растения и животные организмы содержат липиды. В растениях содержание жира колеблется от 0,3 до 45%, в зернах ореха его до 65%, тогда как в картофеле, фруктах, листьях и стеблях жира всего 0,1-0,7%. Организм людей способен синтезировать жиры из углеводов и белков. В среднем в организме человека находится 4-10% жира.. Жирные кислоты, содержащие 10 или меньше углеродных атомов, редко встречаются в животных липидах.

В организме жир существует в 3 формах. Это протоплазматический или структурный жир. Он входит во все внутриклеточные структуры, имеет вполне определенный состав и количество его не изменяется при ожирении или голодании. Его примерно 25% от общего количества жира, находящегося в организме. Вторая форма – резервный жир. Он полностью исчезает при недоедании и голодании. В норме это форма консервирования энергии. Так, если при сгорании 1г белков и углеводов выделяется 4,1 ккал (17 кДж), то при окислении 1г жира выделяется 9,3 ккал (39 кДж). В норме у человека весом 70кг резервы энергии составляют в виде триацилглицеринов 100 000 ккал, белков – 25 000, гликогена – 600 и глюкозы – всего 40 ккал. Наконец, в организме большое количество жира связано с углеводами и белками.

Значение триглицеридов в организме состоит в том, что они являются структурными компонентами клеток и субклеточных структур. Обладая высокой энергетической эффективностью, ТГ служат депо энергии. Показано, что сердечная мышца, в отличие от мозга, утилизирует для своих энергетических нужд не только глюкозу, но и жирные кислоты. Триглицериды способствуют всасыванию жирорастворимых витаминов. Жиры выполняют защитную роль, покрывая ряд органов (почки) и образуя подкожножировую прослойку, которая предохраняет тело от толчков, ударов и охлаждения.

Воски – сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных и многоатомных спиртов. Это твердые вещества, обладающие водоотталкивающими свойствами, размягчаются при незначительном нагревании. У человека и животных воски входят в состав липидов лимфатических узлов, селезенки, мозга, запасных жиров. Они непременный компонент жира, покрывающего кожу, а у животных – шерсть и перья. Из животных восков наибольшее значение имеют пчелиный воск, ланолин и спермацет. Так, в полостях черепа кашалота может содержаться 1,2-2 т спермацета. В медицине воски используются в качестве основы мазей, для покрытия таблеток, изготовления зубных протезов и т.д.

Фосфолипиды состоят из глицерина, двух молекул жирных кислот, фосфорной кислоты и азотистого основания. Они находятся во всех органах и тканях. Вместе с холестерином и цереброзидами фосфолипиды составляют до 50% от сухого веса мозга и нервной ткани; много их в сердце и печени. Фосфолипиды – незаменимые компоненты клеточных мембран, где они определяют стабильность активной конформации белков, агрегацию отдельных компонентов в ферментных комплексах, обеспечивают непрерывность мембран, которые вследствие этого приобретают селективную проницаемость, электрическое сопротивление, возможность кооперативных эффектов и т.д. Фосфолипиды принимают активное участие в процессах биологического окисления и сопряженного с ними окисленного фосфорилирования. Строение большинства фосфо- и гликолипидов приведено в лекции 14.

Фосфолипиды направляют синтез ряда соединений, регулируют процессы регенерации, способствуют высвобождению биологически активных веществ, стабилизируют коллоидные растворы холестерина. Кроме того, фосфатидилхолин инициирует секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы, в синапсосамах способен связываться с норадреналином и ионизированным кальцием. Вместе с фосфатидилэтанололамином он транспортирует жирные кислоты из печени и регулирует их уровень в крови и тканях. Фосфатидилсерин избирательно усиливает выделение гистамина из тучных клеток, обладает антикоагулянтными свойствами и участвует в транспорте катионов. Лизолецитины, получающиеся при отщеплении ненасыщенной жирной кислоты из молекул фосфатидилхолина, этаноламина или серина, контролируют высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников.

В больших количествах лизоформы обладают гемолитическим действием и образуются в организме при укусе змей, скорпионов, пчел. Считают, что инозитфосфатиды стимулируют синтез некоторых витаминов, а также усиливают перистальтику кишечника. Наконец, ацетальфосфатиды, благодаря очень быстрому обмену, необходимы для метаболизма нервной и мышечной тканей.

Типичными липоидами или сложными липидами являются цереброзиды. Особенно в большом количестве они содержатся в мозговой ткани, в среднем 6,4% сухого веса, меньше – в других органах и тканях. При гидролизе цереброзидов появляется аминспирт сфингозин, галактоза и различные жирные кислоты, молекулы, которых, как правило, состоят из 24 углеродных атомов. Вместе с холестерином и сфингомиелинами, цереброзиды служат обкладочными или миелиновыми липидами, участвуя в проведении нервного импульса. Цереброзиды – предшественники сульфатидов, для которых характерно наличие метаболически связанной серы.

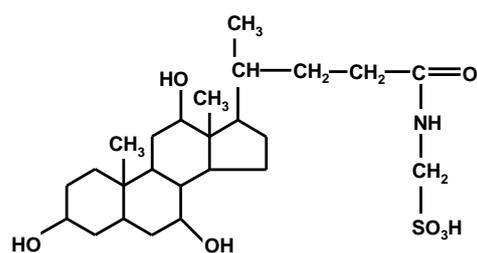
Сложными гликолипидами, содержащимися, главным образом, в ганглиозных клетках нервной ткани являются ганглиозиды. Они обнаружены также в сыворотке крови, эритроцитах, печени, селезенке и других органах и тканях. Причем, ганглиозиды в основном локализованы в плазматических мембранах. Молекула ганглиозида содержит остатки

жирных кислот, у животных в 80-90% это стеариновая кислота, аминокспирт сфингозин, глюкозу, галактозу, гексозамины, сиаловые кислоты.

Переваривание липидов и всасывание продуктов переваривания. У человека расщепление жиров начинается в желудке, хотя интенсивность его очень мала, причем, отщепляются главным образом жирные кислоты с короткой цепью. Это связано с сильно кислой средой желудочного сока, тогда как липазы действуют в нейтральной или слабокислой среде. Кроме того, особенно эффективно липаза катализирует распад эмульгированного жира, которым у взрослого человека является жир молока. В этом отношении расщепление жиров в желудке имеет большое значение для детей, у которых молоко служит основным продуктом питания, а pH желудочного сока у них выше (~5,0), чем у взрослых. У детей в желудке может расщепляться до 5% жиров. У взрослых распад жиров в желудке увеличивается при потреблении насыщенных жирных кислот. Несмотря на незначительный удельный вес этого процесса, расщепление жиров в желудке имеет большое значение, т.к. отщепившиеся жирные кислоты ускоряют эмульгирование жиров в кишечнике. Наконец, в желудке распадаются белково-липидные комплексы и разрушаются мембраны некоторых клеток, поэтому жиры становятся более доступными для ферментов кишечника.

В верхних отделах кишечника расщепляется и всасывается основная часть жиров, которые сначала подвергаются эмульгированию. Для этого процесса характерно несколько механизмов. Сначала бикарбонаты кишечного и панкреатического соков нейтрализуют соляную кислоту химуса, а выделившиеся пузырьки газа хорошо перемешивают пищу. Определенная часть жира эмульгируется с помощью щелочных солей высших жирных кислот (мыла). Конечно, самым мощным эмульгатором являются соли желчных кислот. Всего в желчи найдено более 20 желчных кислот.

Поступление желчи в кишечник стимулируется гормоном холецистокинином, который синтезируется в тонком кишечнике и выделяется в кровотоки в ответ на появление жира в двенадцатиперстной кишке. Признано, что желчные кислоты, адсорбируясь на каплях жира, образуют пленку, которая препятствует слиянию капель; они резко снижают поверхностное натяжение фаз вода-жир, что делает жировые капли неустойчивыми и способствует их распаду на более мелкие части; активируют липазу, гидролизующую сложноэфирную связь в триацилглицеринах; способствуют всасыванию жирных кислот. В желчи желчные кислоты находятся в конъюгированной форме, т.е. они связаны с глицином или таурином (парные желчные кислоты):



таурохолевая кислота

Желчные кислоты образуют с жирными кислотами, моноацилглицеринами, реже с диацилглицеринами мицеллы (холеиновые комплексы), которые проникают в клетки слизистой кишечника. Холестерин, действуя по желчному механизму, также способствует проникновению жирных кислот через кишечную стенку. Отщепившиеся же желчные кислоты проникают в кровь, поступают в печень и снова участвуют в образовании желчи

(энтерогепатическая циркуляция). Примерно 0,2-0,5г желчных кислот в сутки не всасывается и выводится с калом. Глицерин является водорастворимым соединением, поэтому он легко всасывается слизистой кишечника и либо участвует в ресинтезе триацилглицеринов, либо сгорает.

Сложные липиды, например, глицерофосфолипиды, расщепляются в кишечнике под влиянием фосфолипаз на глицерин, жирные кислоты, азотистые основания и фосфорную кислоту (рис.19).

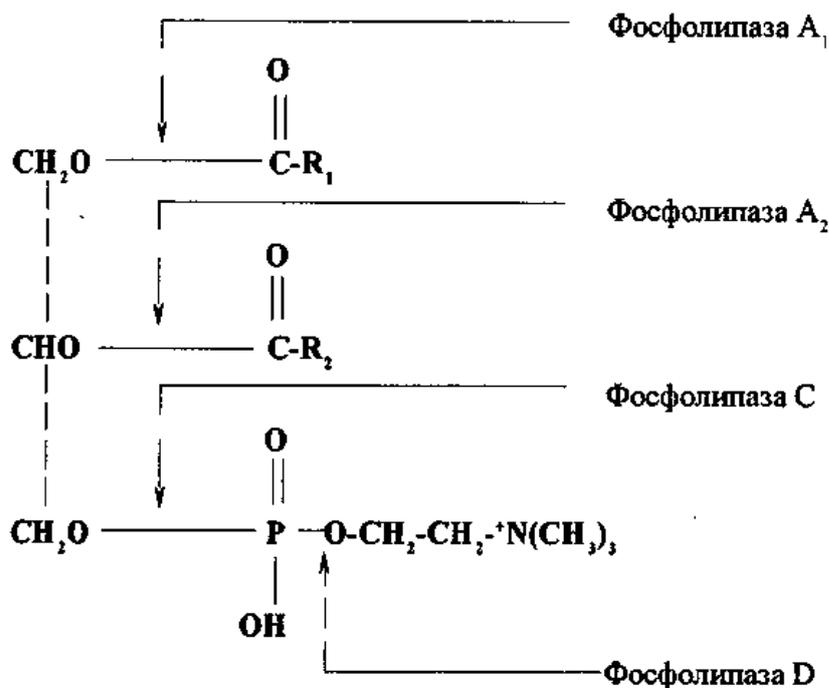


Рисунок 19 – Схема распада фосфатидилхолина

Азотистые основания, главным образом, холин и этанол-амин, взаимодействуют и затем всасываются в связи с нуклеотидом цитидиндифосфатом. Фосфорная кислота проникает через стенку кишечника в виде натриевых или калиевых солей. Вновь образовавшиеся в слизистой кишечника триацилглицерины, фосфолипиды, всосавшийся холестерин связываются с небольшим количеством белка и превращаются в достаточно стабильные комплексы – хиломикроны. Они из-за своих больших размеров не могут проникать в кровь и поступают в лимфатическую систему кишечника, а затем в грудной лимфатический проток. Лишь из этого протока хиломикроны попадают в кровеносное русло; в крови, а также в печени они трансформируются в различные липопротеины.

В заключение подчеркнем, что липиды являются обязательным компонентом сбалансированного пищевого рациона человека, в котором должно быть 65% животных и 35% растительных жиров. Потребность в жирах в значительной степени зависит от среды обитания. Так, в условиях климата Средней Азии суточная потребность липидов ограничивается 50-60г, в условиях Сибири она возрастает до 200-300г, а Крайнего Севера – до 800г. В пожилом возрасте потребность в жирах снижается, а при тяжелой физической работе возрастает. Особое значение имеют жиры в качестве источника энергии. Организм, в отличие от углеводов, способен запасать значительные количества липидов. Это связано с тем, что триацилглицерины депонируются в практически безводной форме, тогда как гликоген сильно гидратирован и в больших количествах концентрироваться не может. У позвоночных примерно 50% энергии, затрачиваемой печенью, почками, сердечной и

скелетной мышцами образуется при окислении жирных кислот. Это высокая по сравнению с углеводами, энергетическая ценность жиров связана с его химическим составом. Так, в углеводах содержится 50-55% углерода, в жирах – 50%, но в углеводах имеется всего 5-6% водорода и 40% кислорода, тогда как в жирах соответственно 40-42 и 7-8%. Значит, жиры являются сильно недоокисленными продуктами. Для сгорания они требуют дополнительного количества кислорода, в присутствии же кислорода любые вещества увеличивают свою теплоту и энергию сгорания. Жиры пищи являются растворителями витаминов А, D, Е, К и, следовательно, необходимы для их всасывания. С жирами в организм поступают линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты, которые являются незаменимыми. Сложные липиды – важнейшие компоненты клеточных мембран.

Транспортные липопротеины. Основными липидами плазмы крови являются неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды, фосфолипиды, сфингомиелины, свободный и эстерифицированный холестерин. Общее содержание липидов в плазме крови колеблется в пределах 4-10 г/л. НЭЖК с альбумином образуют комплекс хорошо растворимый в плазме крови. Другие липиды также связаны с белками, они образуют липопротеиновые комплексы или липопротеины (ЛП).

Обычно выделяют следующие классы ЛП: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) или пре-β-липопротеины, липопротеины низкой плотности (ЛНП) или β-липопротеины и липопротеины высокой плотности (ЛВП) или α-липопротеины.

Окисление и биосинтез жирных кислот. Важное назначение расщепления простых и сложных липидов состоит в том, чтобы образовались свободные жирные кислоты. Именно они используются в качестве источников энергии. Поэтому в организме, в частности в жировой ткани, имеется несколько видов липаз, которые по описанному выше каскадному механизму мобилизуют распад жира. На последних этапах этого механизма протеинкиназа фосфорилирует триглицеридлипазу, превращая ее в активную форму. Такой активированный фермент расщепляет триацилглицерины на жирную кислоту и диглицерид. Последний, затем под влиянием ди- и моноглицеридлипаз распадается на глицерин и жирные кислоты. Они поступают в русло крови, связываются с альбуминами плазмы и подвергаются β-окислению или используются для синтеза других липидов (рис.20).

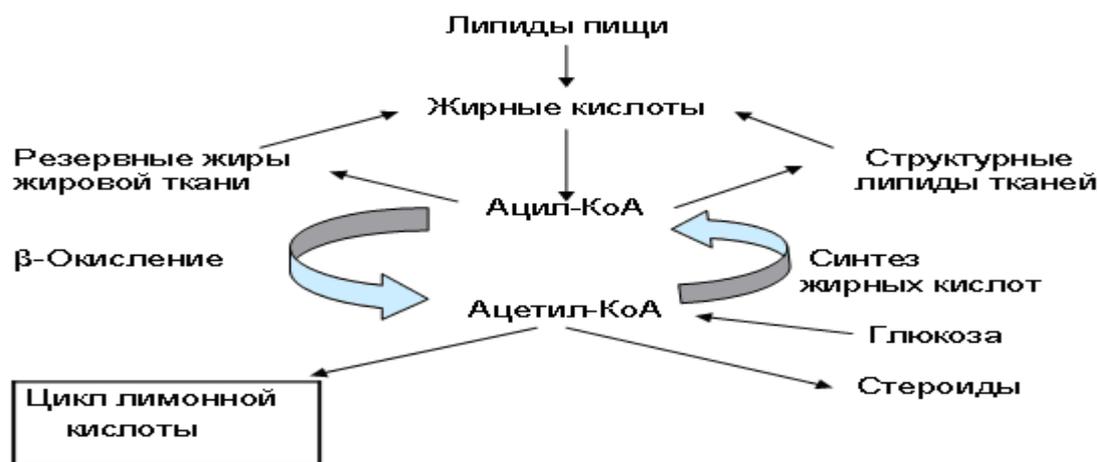


Рисунок 20 – Основные пути превращения жирных кислот

β-Окисление. Особенность распада жирных кислот состоит в том, что от их молекул отрывается сразу двухуглеродный остаток, который превращается в ацетил-КоА. Значит, все жирные кислоты, имеющие четное число углеродных атомов, в конечном счете, могут

превратиться в несколько молекул ацетил-КоА. Это соединение окисляется затем в цикле лимонной кислоты, а его водородные атомы – в цепи переноса электронов с образованием большого количества АТФ.

Окисление жирных кислот происходит в митохондриях и складывается из 5 этапов. Сначала жирная кислота в присутствии кофермента А и АТФ активируется и связывается со специальным переносчиком – карнитином:



После этого наступают: первая стадия дегидрирования, стадия гидратации и вторая стадия дегидрирования. В результате этих стадий активированная жирная кислота оказывается подготовленной для действия фермента тиолазы. Под влиянием этого фермента образуется укороченный на два углеродных атома ацил-КоА и двухуглеродный остаток – ацетил-КоА (рис.21).

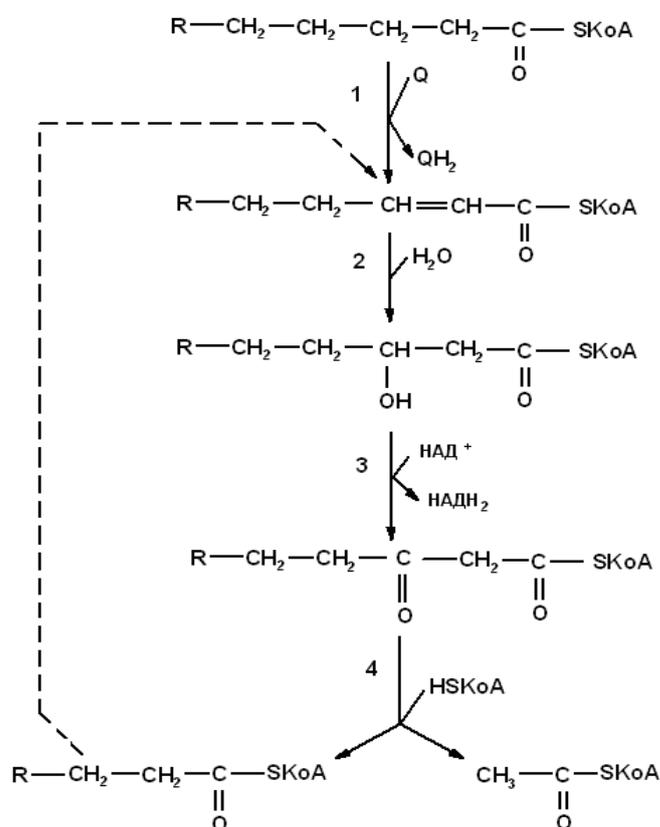
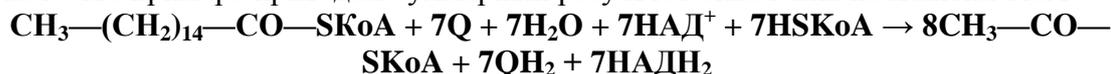


Рисунок 21 – Схема окисления жирных кислот

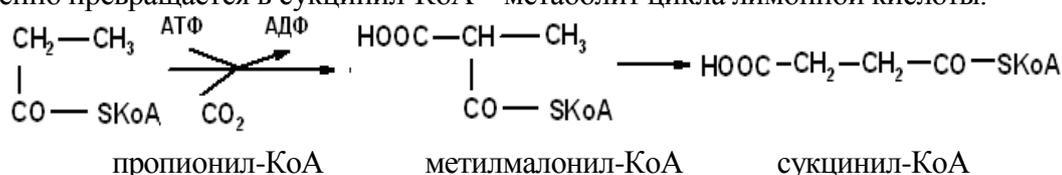
В качестве примера приведем суммарный результат окисления пальмитил-КоА:



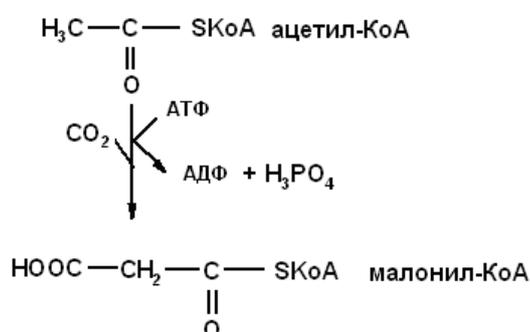
При сгорании пальмитиновой кислоты, содержащей 16 атомов углерода, образуется 130 молекул АТФ. Напомним, что при окислении одной молекулы глюкозы образуется всего 38 молекул АТФ. β-Окисление протекает во всех органах и тканях, но наиболее интенсивно в сердечной мышце и скелетных мышцах, особенно при длительной физической работе.

Аналогичным образом происходит окисление ненасыщенных жирных кислот. Правда, прежде чем вступить в процесс β-окисления, они гидролизуются и изменяют конфигурацию. При окислении же жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, на

завершающей стадии образуется трехуглеродное соединение – пропионил-КоА, который постепенно превращается в сукцинил-КоА – метаболит цикла лимонной кислоты:



Биосинтез жирных кислот, в отличие от их окисления, происходит в цитоплазме клетки из ацетил-КоА. Для этого активированная уксусная кислота должна из митохондрий, где она образуется, поступить в цитозоль. Это происходит с помощью челночного механизма, показанного на рисунке 88. Путь биосинтеза жирных кислот не является обращенным процессом β-окисления. Ключевым соединением в синтезе жирных кислот оказывается малонил-КоА, который образуется из ацетил-КоА и CO₂ под влиянием ацетил-КоА-карбоксилазы:



Затем в процессы синтеза включается многофункциональный фермент пальмитилсинтаза. В результате ряда последовательных реакций, которые протекают на шести центрах (доменах) фермента образуется жирная кислота, в основном пальмитиновая, которая гидролитически отщепляется от пальмитилсинтазы с помощью другого фермента – пальмитилдеацилазы.

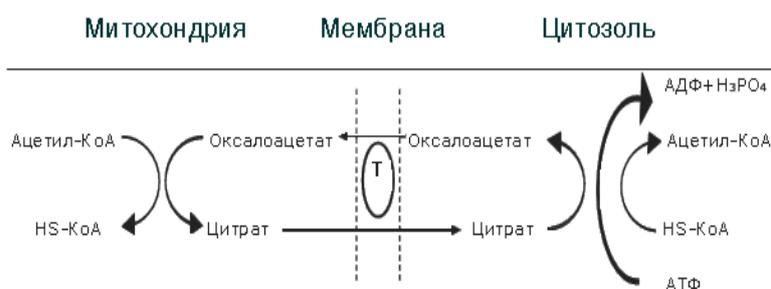


Рисунок 22 – Перенос ацетильного остатка из митохондрий в цитозоль (Т-транслоказа)

Удлинение пальмитиновой кислоты, т.е. образование 18, 20, 22 и 24-х углеродсодержащих жирных кислот происходит в митохондриях. Схематически биосинтез насыщенной жирной кислоты представлен на рисунке 23.

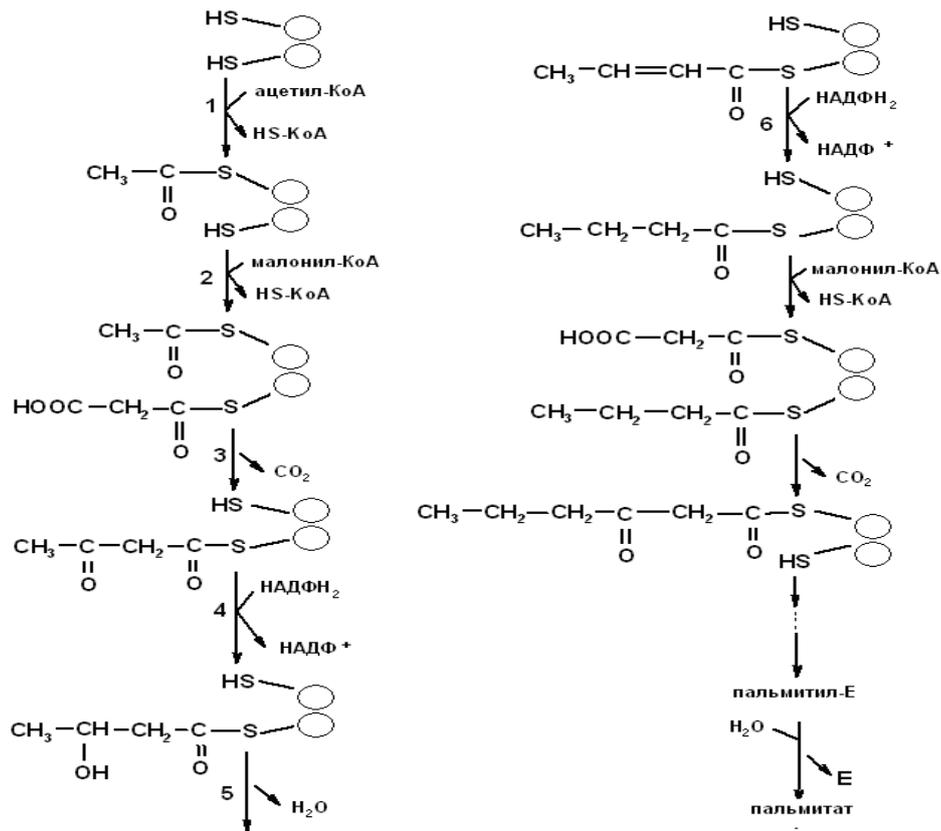


Рисунок 23– Синтез пальмитиновой кислоты

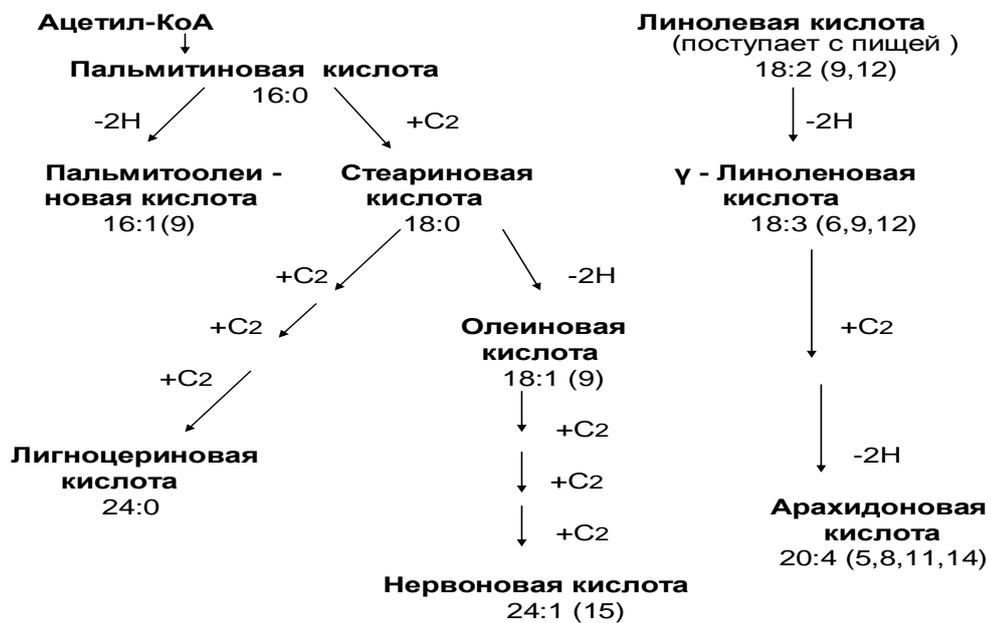


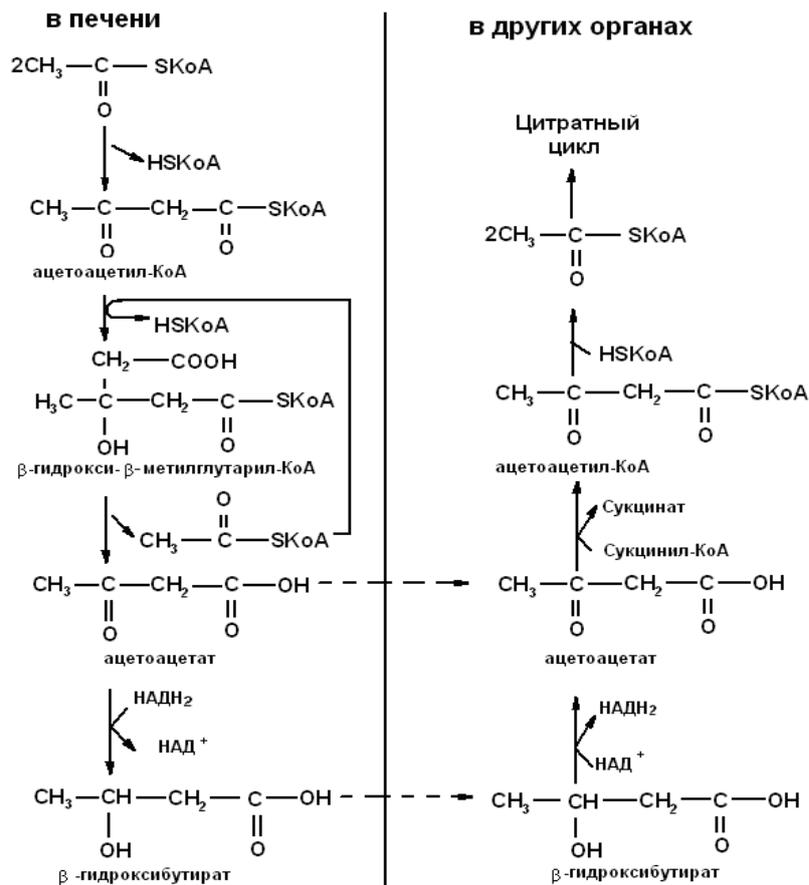
Рисунок 24 – Пути биосинтеза некоторых жирных кислот

Большинство ненасыщенных жирных кислот образуется из насыщенных после их дегидрирования. Исключением из этого правила являются линолевая и линоленовая

кислоты, которые являются незаменимыми и должны поступать с пищей или кормом. Значимо интенсивный биосинтез жирных кислот обнаружен в печени, жировой ткани, молочных железах. Основные этапы образования некоторых жирных кислот приведены на рисунке 90. Надо подчеркнуть, что механизм включения синтеза жирных кислот одновременно является механизмом выключения их распада.

Часть жирных кислот в печени превращается в *кетоновые (ацетоновые)* тела: ацетоуксусную и β -гидроксиацетил-КоА, из которых может образоваться ацетон. Кетонные тела – недоокисленные, промежуточные продукты распада жирных кислот и так называемых кетогенных аминокислот (лейцина, изолейцина, лизина, фенилаланина, тирозина и триптофана). Кетогенез происходит в митохондриях печени двумя путями: гидроксиметилглутаратный цикл и деацетилазный цикл. Исходным веществом для биосинтеза кетонных тел служит ацетил-КоА. Кетонные тела являются важным источником энергии для мышц, почек, других органов, но не печени. Предполагают, что они регулируют степень мобилизации жирных кислот из жировых депо.

В норме содержание кетонов в крови составляет 2 мг/дл. Уровень их повышается при голодании, а также при сахарном диабете (до 300-400 мг/дл) и некоторых других патологических состояниях. Синтез и использование кетонных тел включает следующие реакции:

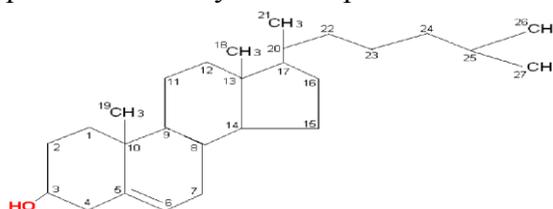


Обмен и функции холестерина. Представителями сложных липидов являются стеринны. Это циклические спирты, производные циклопентанпергидрофенантрена.

Сложные эфиры стериннов и жирных кислот иногда называют стеридами. В большинстве органов человека содержание эфиров стериннов не превышает 10%, хотя в печени их может быть до 50%. Все стерины делят на 2 группы: фитостерины (ситостерин, стигмастерин, эргостерин и др.), содержащиеся в основном в растениях, и зоостерины (бомбицестерин, стеллостерин, холестерин и др.), обнаруженные у животных. В зависимости от строения и различий по функциям стерины образуют четыре группы:

- стерины, имеющие восьмиуглеродную боковую цепь (например, холестерин);
- желчные кислоты, у которых боковая группа содержит пять углеродных атомов;
- кортикостероиды и прогестерон с двухуглеродной боковой группой;
- мужские и женские половые гормоны (андрогены и эстрогены), у которых в положении 17 боковой цепи нет.

Важнейшим представителем стериннов является холестерин (греч. *chole* - желчь, *stereos* - твердый), выделенный из желчи в 1824г. Холестерин – бесцветное, хорошо кристаллизующееся вещество. Он нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне, спирте, эфире, растительных и животных маслах. Оптически активен, имеет температуру плавления 150°С. Холестерин имеет следующее строение:



В организме человека весом 70кг содержится, в среднем, 140г холестерина или около 0,2%. Причем, в надпочечниках его содержится 10%, в мозге и нервной ткани – 2%, печени, коже – 0,3%, в крови и эндокринных железах – 0,2% и т.д. Относительное содержание холестерина, видимо, не зависит от возраста, ибо уровень его одинаков у плода, новорожденных и взрослых людей. В мозге и нервной ткани весь холестерин находится в свободном состоянии, в надпочечниках 80-90% холестерина связано с жирными кислотами. В печени находится 80% свободного и 20% связанного холестерина, в аорте соответственно – 60 и 40%. Травоядные животные сами синтезируют холестерин, плотоядные получают его с пищей и частично синтезируют. Основное количество холестерина синтезируется в печени из уксусной кислоты. Другие органы и ткани тоже способны к синтезу холестерина, но с гораздо меньшей интенсивностью.

Биологическая роль холестерина обусловлена тем, что он необходимый компонент клеточных мембран, участвует в регуляции водного и ионного обмена; свободный холестерин адсорбирует воды в 500 раз больше своего веса, является диэлектриком, облегчающим проведение импульсов в нервной системе. Важнейшей функцией является способность холестерина служить в организме предшественником витаминов группы D, стероидных гормонов и желчных кислот.

Синтез холестерина из уксусной кислоты протекает приблизительно в 35 ферментативных стадий, в которых различают 3 основных этапа. На первом активный ацетат превращается в мевалоновую кислоту, на втором этапе из нее образуется сквален, который затем циклизуется в холестерин.

Надо отметить, что к синтезу холестерина способны все клетки организма, кроме зрелых эритроцитов, у которых нет соответствующих ферментов. Биосинтез холестерина регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Причем, ключевым пунктом регуляции является мевалоновая кислота. Избыток холестерина подавляет активность

фермента β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы, вследствие чего тормозится синтез мевалоновой кислоты.

В организме человека каждые сутки синтезируется около 1г холестерина, примерно 0,5г его поступает с пищей. При питании растительной пищей, в которой холестерина мало, главное значение имеет синтез холестерина. В крови концентрация холестерина в среднем равна 0,2г/дл. Практически весь холестерин плазмы крови находится в составе липопротеинов, а около 70% холестерина этерифицировано.

Обмен сложных липидов. Как известно, биосинтез триглицеридов происходит из глицерина и жирных кислот, в основном, стеариновой, пальмитиновой и олеиновой. Этот процесс протекает в несколько этапов и катализируется соответствующими ферментами: глицеринкиназой, глицеринфосфатацилтрансферазой, фосфатазой и диглицерид-ацилтрансферазой. Интенсивность распада липидов находится под контролирующим влиянием эндокринной системы (рис.91). Надо подчеркнуть, что определенная часть жиров синтезируется из углеводов. Причем, при распаде глюкозы образуются все компоненты, необходимые для синтеза жиров. Так, из глюкозы образуется ацил-КоА, углеродный скелет глицерина – из промежуточных продуктов гликолиза, а необходимое количество НАДФН₂ – за счет окисления глюкозы в пентозофосфатном пути. Биосинтез сложных липидов, например фосфолипидов, в частности глицерофосфолипидов, происходит в эндоплазматическом ретикулуме клетки.

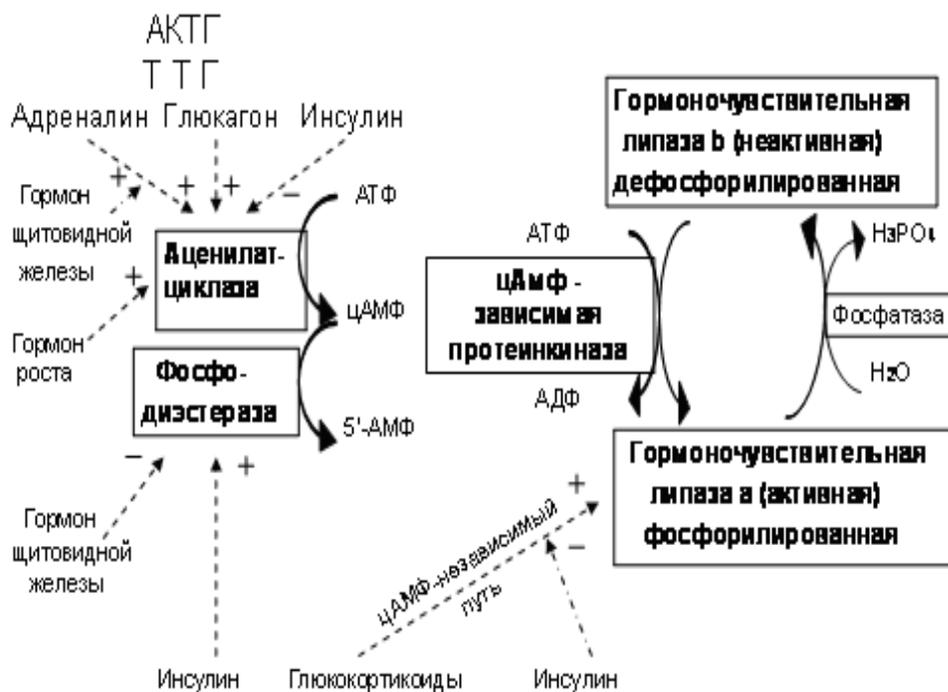


Рисунок 25 – Гормональная регуляция липолиза
Пунктиром показаны положительные (+) и отрицательные (-) эффекты

Основной смысл его состоит в том, чтобы передать азотистое основание (холин, этаноламин) с цитидиндифосфата на диацилглицерин. При этом регенерирует цитидинмонофосфат и образуются соответственно фосфатидилхолин или фосфатидилэтанолламин. Последний, взаимодействуя с серином, способствует образованию фосфатидилсерина.

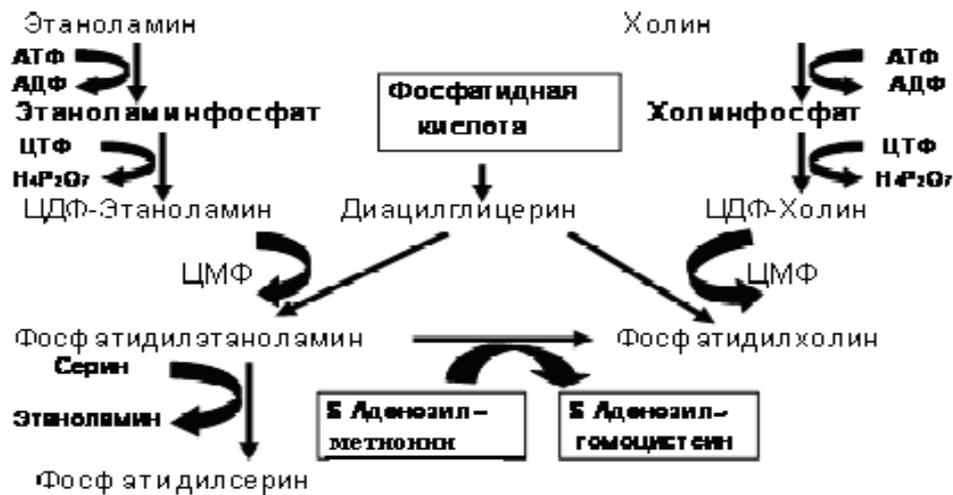


Рисунок 26 – Схема синтеза фосфатидилэтаноломинов, фосфатидилхолинов и фосфатидилсеринов

Эйкозаноиды. Важную группу липидов составляют эйкозаноиды, которым в последнее время уделяют большое внимание. Различают три группы эйкозаноидов: простагландины (ПГ), тромбоксаны и лейкотриены. ПГ впервые были обнаружены в предстательной железе баранов и других млекопитающих, отсюда и их название. Некоторые из веществ этого ряда представлены на рисунке 93.

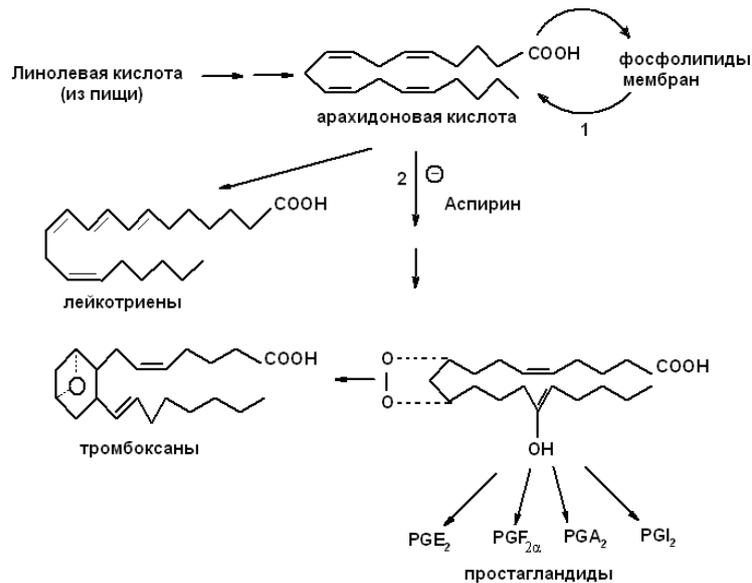


Рисунок 27 – Синтез и строение некоторых эйкозаноидов

Ненасыщенные жирные кислоты, в частности, арахидоновая кислота, под влиянием специальной ферментной системы (проста-гландин-Н-синтетазы) образуют эндоперекиси. Они в последующих ферментативных реакциях трансформируются в ПГ. Проста-гландины – тканевые гормоны, синтезируются в ответ на различные стимулы, транспортируются плазмой в связанном с альбуминами виде, представляют собой гидроксильированные продукты полиненасыщенных жирных кислот. Простагландины содержат, как правило, 20 атомов углерода и в зависимости от структуры циклопентанового кольца разделяются на несколько групп: ПГА, ПГВ, ПГЕ, ПГF и др. Считается, что действие ПГ опосредуется

циклическими нуклеотидами (цАМФ или цГМФ). Так, ПГФ повышает активность гуанилатциклазы и соответственно синтез цГМФ, а ПГЕ повышает активность аденилатциклазы, катализирующей образование цАМФ.

В настоящее время биологические, физиологические, метаболические, фармакологические, клинические аспекты этих гормоноподобных веществ изучены довольно подробно. Одним из характерных проявлений действия ПГ является их влияние на гладкую мускулатуру. Так, ПГЕ расслабляет гладкие мышцы, а ПГЕ_{2α} напротив, вызывает их сильное сокращение. Это имеет важное значение для клиники. Действительно, ПГФ и ПГФ_{2α} увеличивают сократительную способность миометрия матки беременных. ПГ группы E, действуя на гладкие мышцы кровеносных сосудов, уменьшают периферическое сопротивление крови. При бронхиальной астме в крови больных повышается концентрация ПГФ_{2α}, потенцирующего бронхоспазм. В то же время введение ПГЕ₁ и ПГЕ₂ оказывает бронхолитическое действие.

ПГ, кроме ПГФ_{2α}, способствуют расширению кровеносных сосудов. Активным вазодилататором является ПГА, который ингибирует натрий-калий-зависимую АТФазу и усиливает выведение почками ионов натрия. Отсюда следует, что ПГ играют важную роль в патогенезе артериальной гипертонии. Известно, что в сердечной мышце содержание арахидоновой кислоты значительно выше, чем в других тканях. В миокарде могут синтезироваться различные группы ПГ (E₂, F₂, D₂, I₂), которые необходимы для его функционирования. Установлено, что на коронарные сосуды мощное вазодилататорное действие оказывает ПГI₂, в меньшей степени – ПГА и ПГЕ₂. Положительное инотропное действие характерно для ПГЕ и ПГЕ₂, в меньшей степени – для ПГА. В эксперименте ПГ (E₁, E₂, A₂ и F_{2α}) оказывают сильное антиаритмическое действие.

В то же время при остром инфаркте миокарда, хронической ИБС, гипертонической болезни развивается дисбаланс ПГ. Так, при лабильной гипертонии в крови увеличивается содержание ПГЕ и ПГФ. С развитием гипертонии снижается уровень ПГА, не изменяется ПГЕ и увеличивается содержание ПГФ_{2α}. При хронической ИБС в крови коронарного синуса повышается концентрация ПГФ_{2α}. Присоединение недостаточности кровообращения сопровождается повышением концентрации в крови ПГА, ПГЕ, ПГФ_{2α}. Явления декомпенсации же коррелируют с прогрессирующим снижением уровней ПГЕ и ПГФ_{2α}.

ПГ являются активаторами моторики кишечника, участвуя в регуляции желудочной секреции. Так, у больных атрофическим гастритом снижается уровень ПГЕ₂, ПГФ_{2α} и цАМФ, что коррелирует с атрофическими изменениями в слизистой желудка и угнетением секреции.

Показано, что ПГ группы E₁, E₂ и E_{2α} стимулируют биосинтез стероидов; ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} потенцируют высвобождение окситоцина, повышают содержание пролактина, лютеотропного гормона, вазопрессина, глюкагона и др. ПГ способствуют высвобождению аминов, облегчают выработку условных рефлексов, способствуют торможению в коре головного мозга, оказывая седативный эффект. Они участвуют в центральных механизмах регуляции воспаления, температурной реакции, проявления боли, аппетита и т.д.

Простагландины, главным образом ПГЕ, обладают антилипидитическим действием, уменьшают потребность миокарда в неэстерифицированных жирных кислотах, в крови коронарного синуса снижают уровень глюкозы и повышают содержание лактата. Считают, что ПГЕ₂ усиливает катаболизм тканевых белков при лихорадке и травмах, вызывает отрицательный азотистый баланс. В то же время ПГФ_{2α} усиливает синтез белков в мышцах.

Тромбоксаны, например, тромбоксан A₂ синтезируется в тромбоцитах, стимулирует их агрегацию, действуя на гладкомышечные клетки, сужает сосуды и бронхи. В лейкоцитах под влиянием фермента липооксигеназы, арахидоновая кислота превращается в нециклические

ненасыщенные производные, которые называют лейкотриенами. В зависимости от особенностей строения выделяют лейкотриены типа А, В, С, Д и Е, а по количеству двойных связей их делят на серии 3, 4 и 5.

Эйкозаноиды действуют на клетки-мишени через специфические мембранные рецепторы по механизму аденилат- или гуанилатциклазной реакции. Особую роль эйкозаноиды играют в развитии воспаления. Если воспаление приобретает длительный характер или оно чрезмерно по интенсивности, то применяют ингибиторы синтеза эйкозаноидов. Например, кортизол и его синтетические аналоги через систему белков ингибируют фосфолипазу А₂, а аспирин – ацетирует и инактивирует циклооксигеназу (рис 28).

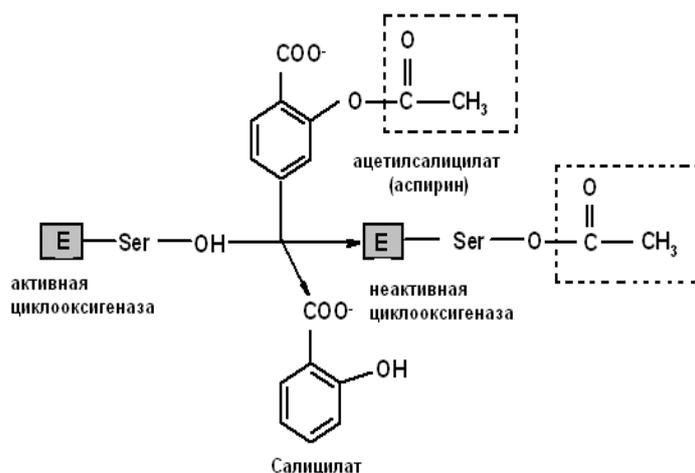


Рисунок 28– Инактивация циклооксигеназы аспирином

Наследственные нарушения обмена липидов. К ним относится значительное число заболеваний, обсудим лишь некоторые из них. Так, при генерализованном ганглиозидозе установлен аутосомно-рецессивно наследуемый дефект β-галактозидазы. Этот фермент отщепляет концевую галактозу от ганглиозида. При недостатке этого фермента значительное количество липидов (моносиалоганглиозид, его асиало-производные и др.) откладывается в сером веществе мозга и печени. При болезни Тея-Сакса отмечается недостаточность гексоз-аминидазы. Причем, если развивается дефект изофермента А развивается болезнь Тея-Сакса, тип I, при этом активность другого изофермента В увеличена. При болезни Сандхоффа, тип II регистрируется недостаточность обеих изоформ. В норме гексозаминидаза отщепляет от ганглиозида N-ацетил-β-галактозаминный остаток. Нерасщепившийся ганглиозид накапливается в мозге и меньше во внутренних органах.

Среди нарушений обмена липопротеинов следует отметить семейную гиперлипопротеинемию (дисбеталипопротеинемия), семейную эндогенную гипертриглицеридемию, семейную гиперлипидемию типа множественной гиперлипопротеинемии и др.

Вопросы для самоконтроля

1. Характеристика некоторых представителей липидов

2. Переваривание липидов и всасывание продуктов переваривания
3. Транспортные липопротеины
4. Окисление и биосинтез жирных кислот
5. Обмен и функции холестерина
6. Обмен сложных липидов
7. Эйкозаноиды
8. Наследственные нарушения обмена липидов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

О с н о в н а я

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1
4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с
7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.
9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google

МАТРИЧНЫЕ СИНТЕЗЫ. БИОСИНТЕЗ ДНК (РЕПЛИКАЦИЯ). БИОСИНТЕЗ РНК (ТРАНСЛЯЦИЯ). ИНГИБИТОРЫ МАТРИЧНЫХ БИОСИНТЕЗОВ

В первичной структуре нуклеиновых кислот и белков имеется строго запрограммированное чередование мономеров: нуклеотидов или аминокислот. Поэтому такие высокомолекулярные структуры называются информационными молекулами. Для биосинтеза этих сложных соединений нужна специальная программа. Такую программу имеют предсуществующие нуклеиновые кислоты (матрица), на которых и синтезируются новые нуклеиновые кислоты и белки. Естественно, что матрица в процессе матричного синтеза не расходуется и может использоваться многократно.

Известно три типа матричных биосинтезов:

- биосинтез (репликация) ДНК – при этом синтез новой ДНК происходит на матрице предсуществующей ДНК;
- биосинтез (транскрипция) РНК – синтез РНК происходит на ДНК-матрице;
- биосинтез белка (трансляция) – при этом биосинтез белков происходит на мРНК как матрице.

Биосинтез ДНК (репликация). Сравнительно долго не могли понять, что является матрицей для синтеза новых макромолекул – ДНК или белок. В процессе многолетних исследований пришли к выводу, что такой матрицей является ДНК. Одним из инструментов понимания наследственной значимости ДНК были опыты с бактериофагом T₄, который паразитирует на *E. coli* (рис.31). С помощью «хвостов» бактериофаг комплементарно взаимодействует с поверхностью мембраны *E.coli*. После этого происходит сокращение белков (капсида) головки и ДНК как бы впрыскивается в клетку, а белковая оболочка фага остается на ее поверхности. В течение нескольких минут в клетке бактерии обнаруживается множество бактериофагов, содержащих внутри новую нуклеиновую кислоту, покрытую своей белковой оболочкой. Значит, ДНК фага содержала всю наследственную информацию, необходимую для новых бактериофагов.

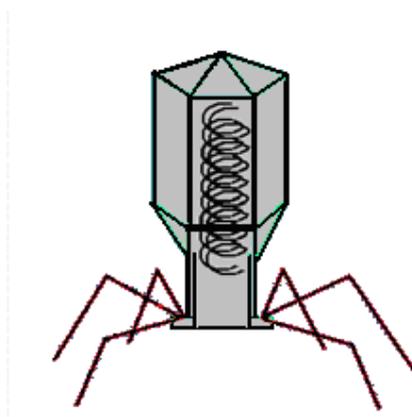


Рисунок 30 – Строение бактериофага T4

В процессе репликации (самовоспроизведение) две материнские цепи ДНК расходятся, и на каждой из них с учетом принципов комплементарности синтезируются соответствующие дочерние цепи. В результате из одной материнской ДНК образуются

две новые двухцепочечные цепи, полностью идентичные исходной ДНК. Такой механизм репликации был проверен в многочисленных экспериментах и получил название полуконсервативного биосинтеза ДНК (рис.30).

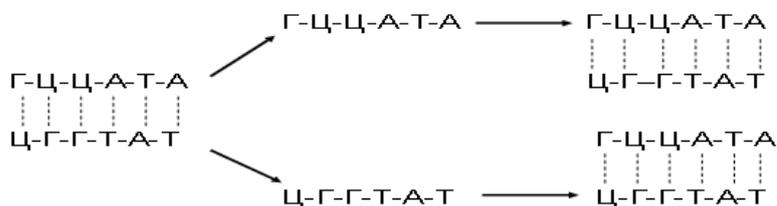
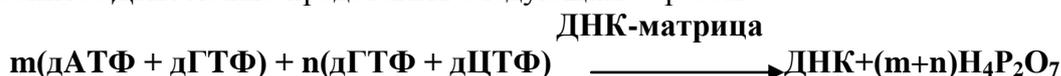


Рисунок 31 – Полуконсервативный способ репликации ДНК

Синтез дочерних цепей ДНК в процессе репликации катализирует фермент ДНК-полимераза. Причем, ДНК-полимеразная реакция протекает только в том случае, если в системе уже находится предсуществующая ДНК. Не исключено, что возможен и консервативный способ синтеза ДНК. При этом новая цепь образуется прямо на двуспиральной ДНК, т.е. без ее предварительного раскручивания. В общем виде биосинтез ДНК можно представить следующим образом:



Эта реакция позволила сделать следующие выводы:

- в биосинтезе ДНК участвуют трифосфаты пуринов и пиримидинов. Причем, включение каждого мономера сопровождается расходом энергии высокоэнергетических связей;
- обязательным условием протекания реакции является наличие готовой ДНК-матрицы.
- при синтезе ДНК расходуются одинаковые количества дАТФ и дТТФ, а также одинаковые количества дГТФ и дЦТФ.

В процессе репликации участвует много различных факторов (рис.32).

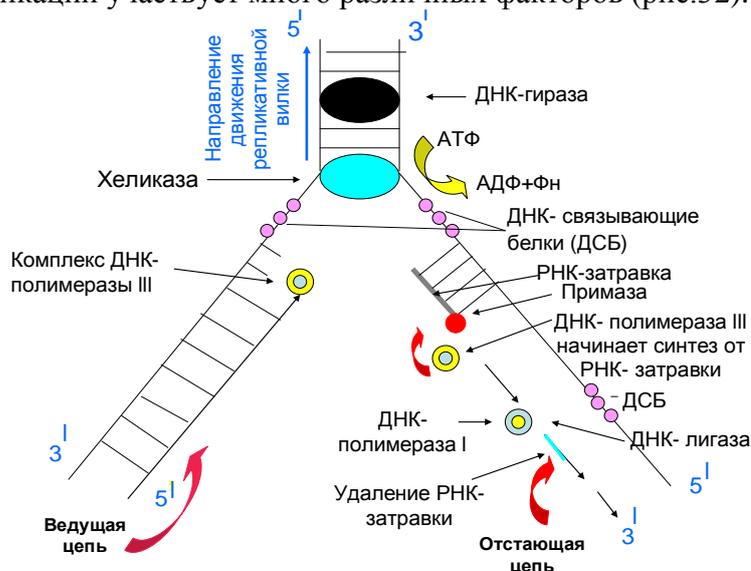


Рисунок 32– Схема основных этапов репликации ДНК

В начале репликации ДНК участвует специфическая клеточная РНК-полимераза или праймаза. Она катализирует синтез короткого олигорибонуклеотида (4-10 нуклеотидов) или праймера. С него начинается синтез ДНК. Стадию элонгации биосинтеза ДНК катализирует ДНК-полимераза III. Этот фермент представляет собой мультисубъединичный комплекс, включающий собственно фермент и другие белки. ДНК-полимераза I катализирует отщепление затравочного олигорибонуклеотидного праймера. Соединение двух цепей ДНК или замыкание двух концов одной цепи ДНК в процессе ее репликации или репарации осуществляет ДНК-лигаза. Функцию раскручивания нитей ДНК в репликационной вилке катализирует фермент хеликаза.

Специальный фермент топоизомераза (у прокариот – ДНК-гираза) удаляет положительные и вносит отрицательные супервитки. Это способствует расхождению спирали ДНК в области репликативной вилки. Для того чтобы раскрутившиеся нити ДНК снова не образовывали двойную структуру, служат особые белки, которые связываются с одной из нитей ДНК. Их называют белками дестабилизирующими двойную спираль. Известны, кроме того, специальные ферменты, «редактирующие» ДНК. Они вырезают и удаляют ошибочно включенные нуклеотиды и т.д.

Итак, сначала под влиянием раскручивающих белков две цепи ДНК расходятся (рис.33).

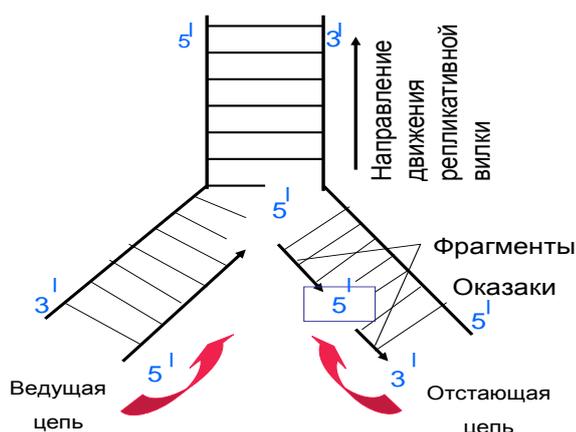


Рисунок 33 – Синтез ДНК

Затем на каждой из них в направлении $5' \rightarrow 3'$ происходит достраивание дочерних цепей. Однако на одной из ветвей репликативной вилки возможно сразу непрерывное наращивание новой цепи, тогда как на цепи, имеющей 3'-конец сразу целая цепь не образуется. Здесь сначала образуются короткие участки новой цепи – фрагменты Оказаки. Лишь затем эти фрагменты под влиянием ДНК-лигазы постепенно соединяются между собой, образуя вторую целую цепь. На основании этих и некоторых других данных были сделаны следующие обобщения:

- репликация начинается в строго определенном уникальном участке;
- репликация идет одновременно в обоих направлениях с примерно одинаковой скоростью. Иными словами, существуют две репликационные вилки: одна движется по часовой стрелке, другая – против часовой стрелки;
- две репликационные вилки встречаются вблизи маркера *trp* – в точке, почти диаметрально противоположной началу репликации.

В клетках существует, пока не совсем ясный механизм, который регулирует

периодичность репликации ДНК. Этот механизм тесно связан с периодичностью митотического цикла (рис.35).

В фазе G_1 ДНК стабильна и хромосомы имеют диплоидный набор. В фазе S происходит расхождение хромосом, увеличивается количество ДНК и клетка становится тетраплоидной. В фазе G_2 – хромосомы конденсируются и окончательно расходятся. Наконец, в фазе M происходит разделение клеток, каждая из которых имеет диплоидный набор. В результате репликации ДНК происходит передача информации от поколения к поколению.

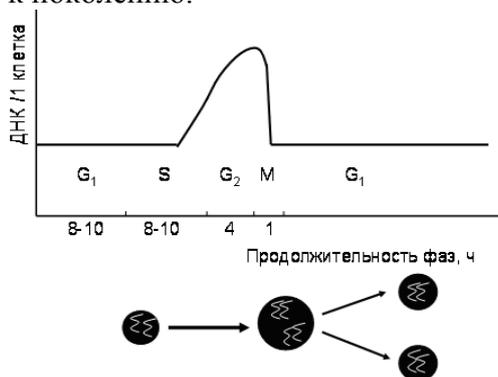
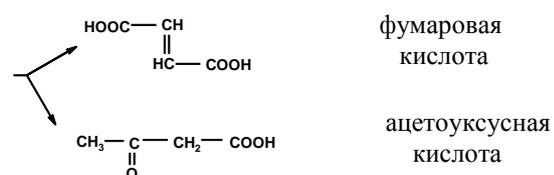
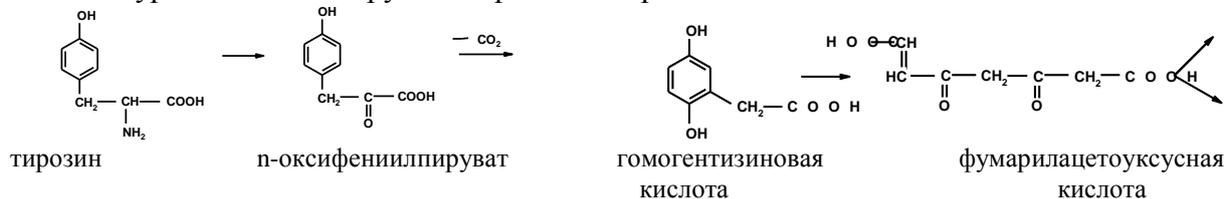


Рисунок 34 – Синтез ДНК и фазы клеточного цикла

Долгое время не было понятно, как информация генотипа трансформируется в фенотипические, т.е. внешние, признаки организма. Проблему удалось понять после того, как были раскрыты основные механизмы двух других типов матричных биосинтезов: транскрипции и трансляции. Позднее установлено, что причиной алкаптонурии является нарушение распада тирозина.



У здоровых людей один из промежуточных продуктов распада тирозина, а именно гомогентизиновая кислота, под действием фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты превращается в фумарилацетоуксусную кислоту. Последний метаболит затем распадается на фумаровую и ацетоуксусную кислоты. При наследственном дефекте оксидазы гомогентизиновой кислоты не расщепляется, а выделяется с мочой. На основании этих и других аналогичных данных было сделано заключение, что гены контролируют синтез ферментов: т.е. ген \rightarrow фермент \rightarrow продукт реакции. Позднее эта формула приобрела более общий вид: один ген – один белок. Иными словами, информация, записанная в ДНК с помощью определенного чередования нуклеотидов, переводится в информацию, записанную чередованием

аминокислотных остатков в белке. Причем, направление потока информации в клетке от генотипа к фенотипу следующее: ДНК → РНК → белки. Значит, ДНК служит матрицей для синтеза РНК, а РНК – матрицей для синтеза белков. Это положение называют основным постулатом молекулярной биологии и его можно представить как показано на рисунке 35.

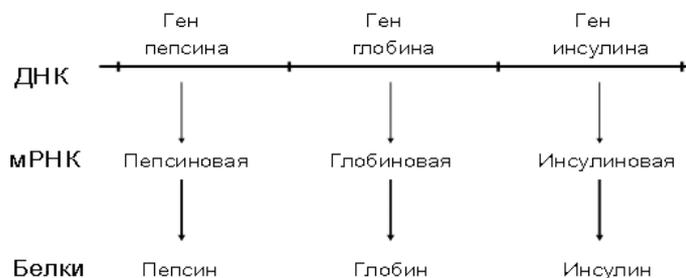


Рисунок 36 – Схема основного постулата молекулярной биологии

Биосинтез РНК (транскрипция). РНК – одноцепочечная структура, в которой вместо ТМФ находится УМФ. Для синтеза РНК, также как и для биосинтеза ДНК, расходуются трифосфаты, т.е. нужна энергия, необходима ДНК-матрица, а стехиометрические коэффициенты для всех четырех субстратов различны. Схема синтеза РНК может быть следующей:



Механизм транскрипции РНК: к определенному участку ДНК-матрицы, который называется промотором присоединяется РНК-полимераза. Этот фермент передвигается в направлении $5' \rightarrow 3'$, раскручивая двойную спираль ДНК. К активному центру РНК-полимеразы присоединяется рибонуклеотид среды, комплементарный тому дезоксирибонуклеотиду ДНК, который находится в области активного центра фермента. Так, двигаясь по ДНК-матрице и, присоединяя все новые и новые рибонуклеотиды, синтезируются молекулы РНК, каждая из которых содержит информацию одного гена. Достигнув терминирующего кодона РНК-полимераза и синтезированная РНК отделяются от ДНК. Все три типа РНК синтезируются сходным образом.

В клетке, кроме РНК-полимеразы, находится очень активный фермент полинуклеотидфосфорилаза. Этот фермент катализирует фосфоролитический расщепление $3'-5'$ -фосфодиэфирных связей в молекуле РНК. Продуктами реакции являются нуклеозиддифосфаты. Указанная реакция обратима и не требует никакой матрицы. Поэтому последовательность нуклеотидов в такой РНК случайна, а синтезированная нуклеиновая кислота не может использоваться клеткой. Это безматричный синтез.

В клетке все типы РНК (рибосомальная, транспортная, матричная) синтезируются с избыточным количеством нуклеотидов. Затем в ядре они подвергаются посттранскрипционной доработке (созревание, процессинг) с помощью РНКаз. При этом удаляются избыточные нуклеотиды и образуются функционально полноценные рибонуклеиновые кислоты. Созревание матричной РНК имеет дополнительные особенности. На ДНК имеются нуклеотиды, которые не несут структурной информации, разбивают гены на участки и называются интронами. Естественно, образовавшаяся первичная мРНК несет в себе информацию об интронах, которая

клетке не нужна. В процессе созревания мРНК происходит вырезание и удаление интронов. Оставшиеся участки мРНК (экзоны) соединяются между собой (сплайсинг). При созревании мРНК на ней через 7-метилгуаниловую кислоту образуется связь не 3', а 5' - 5' со следующим нуклеотидом, причем через три остатка фосфорной кислоты. На 3'-конце, созревшей мРНК, как правило, имеется 100-200 адениловых нуклеотидов. Считают, что такие структуры 3' и 5'-концов предохраняют мРНК от действия клеточных РНКаз (рис.36).

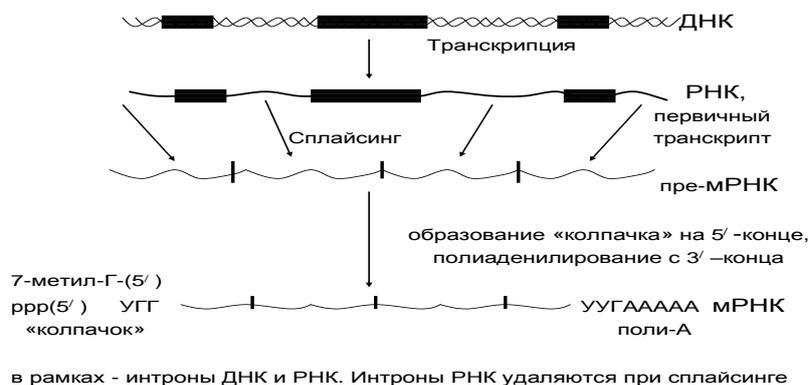


Рисунок 36 – Созревание мРНК

Биосинтез белков (трансляция): белоксинтезирующая система, биологический код.

Современные представления о биосинтезе белков были заложены в результате трех главных открытий 50-х годов XX века:

- местом синтеза белка из аминокислот являются рибонуклеопротеиновые частицы, которые получили название рибосом (П.Замечник с соавторами);
- инкубация аминокислот с АТФ и цитозольной фракцией клеток печени приводит к активации аминокислот и их связи с тРНК (М.Хогленд, П.Замечник);
- информация, закодированная в нуклеиновых кислотах, переводится на язык белков при помощи тРНК, выполняющей адапторную функцию (Ф.Крик).

Для трансляции необходима специальная белоксинтезирующая система, которая требует совместного действия почти трехсот различных макромолекул и состоит из следующих основных компонентов: 20 аминокислот, транспортные и матричная РНК, АТФ, ГТФ, ионы магния, рибосомы, ферменты (аминоацил-тРНК-синтетазы), белковые факторы инициации, элонгации и терминации.

Трансляция отличается от репликации и транскрипции следующими особенностями:

- нет соответствия между числом нуклеотидов в матрице (четыре) и числом аминокислот (двадцать) в белке;
- аминокислоты и нуклеиновые кислоты не являются комплементарными образованиями.

Если репликацию и транскрипцию можно сравнить с переписыванием информации, то трансляция – это дешифровка информации. Способ шифровки в нуклеиновых кислотах информации о первичной структуре белков получил название биологического (генетического, нуклеотидного, аминокислотного) кода. При выяснении роли матрицы в биосинтезе белков сначала было выяснен смысл кодового числа. Этот термин означает то число нуклеотидных остатков, которое кодирует включение в белок одной аминокислоты. Ясно, что кодовое число не может быть равным одному или двум. В этом случае будет кодироваться соответственно только 4 или 16 аминокислот,

а их двадцать. Однако если кодовое число будет равно трем, то тогда число разных троек нуклеотидов ($4^3 = 64$) окажется более чем достаточным для кодирования 20 аминокислот. Три нуклеотидных остатка (триплет), кодирующих включение в белок одной аминокислоты, называют также кодоном.

Для того чтобы выяснить, какой кодон соответствует каждой из аминокислот, были использованы бесклеточные системы. Они представляют собой синтетические рибонуклеиновые кислоты, в которых известна последовательность нуклеотидов. Так, смысл кодона УУУ заключается в том, что на нем синтезируется фенилаланин, а триплет ЦЦЦ ответственен за синтез пролина. Следовательно, синтетическая РНК, состоящая из триплетов урацила, будет синтезировать полифенилаланин, а из триплетов пролина – полипролин.

Далее было установлено:

- из 64 кодонов 61 используются для кодирования 20 аминокислот, а три (УАА, УАГ и УГА) являются терминирующими, т.е. на них обрывается наращивание пептидной цепи;

- каждый триплет кодирует только одну аминокислоту (специфичность, однозначность кода), но одна аминокислота может кодироваться несколькими, до шести (лейцин, аргинин, серин), разными триплетами (вырожденность кода).

Детальные исследования биологического кода показали, что он одинаков у многих видов разных организмов. Это свидетельствует об универсальности биологического кода.

Вопросы для самоконтроля

1. Биосинтез ДНК (репликация)
2. Биосинтез РНК (транскрипция).
3. Биосинтез белков (трансляция): белоксинтезирующая система
4. Биологический код

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1
4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с
7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.
9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google

Лекция 7

МАТРИЧНЫЕ СИНТЕЗЫ. БИОСИНТЕЗ БЕЛКА (ТРАСЛЯЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОД). РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА БЕЛКОВ. ОСОБЕННОСТИ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕНОМА. ЦТК – ЦЕПЬ ОБРАЗОВАНИЯ АТФ.

Как уже подчеркивалось, структура нуклеиновых кислот не комплементарна структуре протеиногенных аминокислот. Исходя из этого, был начат поиск соединений - адапторов (приспособителей), которые одновременно могли бы взаимодействовать как с кодонами мРНК, так и аминокислотами. В 1957 году такие соединения были найдены, ими оказались транспортные рибонуклеиновые кислоты. Взаимодействие тРНК и аминокислот приводит к образованию между ними ковалентной связи и является ферментативным процессом. Такие соединения называются аминоацил-тРНК (aa-тРНК). Механизм связи тРНК и аминокислоты показан на рисунке 38. Отметим, что у всех тРНК на 3' конце имеется одинаковая последовательность нуклеотидов, а именно ЦЦА. Образование aa-тРНК является энергозависимым процессом, приводящим к активации аминокислоты. Ковалентная связь между аминокислотой и тРНК образуется благодаря ферментам – аминоацил-тРНК-синтетазам. Их не менее 20, они обладают субстратной специфичностью. В активном центре этих ферментов имеется участок для комплементарной связи с аминокислотой и участок для связи с тРНК. Именно поэтому аминоацил-тРНК-синтетаза, обладающая субстратной специфичностью, и соединяет определенную аминокислоту с определенной тРНК.

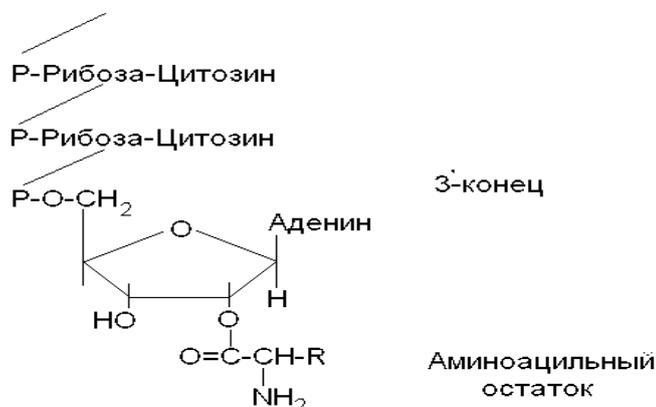


Рисунок 37– Взаимодействие тРНК с аминокислотами

На каждой тРНК в одной из петель имеется триплет, который комплементарен кодону мРНК. Достигая рибосомы, антикодон тРНК связывается с кодоном мРНК. Причем последовательность остатков аминокислот соединенных с тРНК полностью соответствует кодонам мРНК, а значит и информации записанной в ДНК.

Отсюда следует, что генетическая информация мРНК коллинеарна последовательности аминокислот в соответствующем белке (рис.39).

Биосинтез белка протекает в пять основных этапов:

- активация аминокислот;
- инициация полипептидной цепи;

- элонгация;
- терминация;
- сворачивание и процессинг.

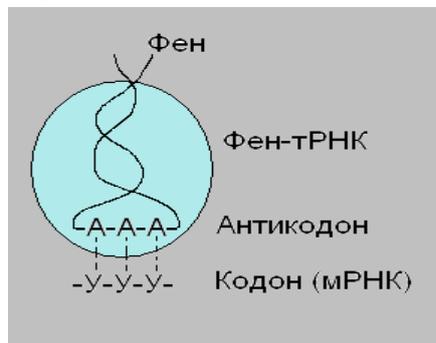


Рисунок 38 – Взаимодействие кодон-антикодон

Остановимся на этих этапах. Активация аминокислот происходит в цитозоле. При этом каждая из 20 аминокислот ковалентно связывается с определенной тРНК. Для этого используется энергия АТФ, необходимы ионы магния и аминоксил-тРНК-синтетазы. мРНК, поступившая из ядра, соединяется с малой субъединицей рибосомы и затем всегда с одной и той же иницирующей аа-тРНК, которой является Мет-тРНК_(формил). Образуется так называемый иницирующий комплекс. Затем к этому комп-лексу присоединяется большая субъединица рибосомы. Мет-тРНК_(формил) взаимодействует своим антикодоном с кодонами АИГ или ГУГ мРНК и с одного из них начинается синтез любого белка. В образовании иницирующего комплекса и пептидильного центра (взаимодействие иницирующей аа-тРНК с белками рибосом), кроме того, участвуют вне ribосомные белки. Их примерно восемь и они называются факторами инициации. Далее полипептидная цепь удлиняется за счет последовательного ковалентного присоединения аминокислот, т.е. наступает этап элонгации. Это сложный процесс, в котором можно выделить три фазы:

- связывание второй аминоксил-тРНК, комплементарной следующему кодону мРНК и использование одной молекулы ГТФ; необходим вне ribосомный белок – фактор элонгации;
- образование пептидной связи между метионином и аминокислотой второй аа-тРНК;
- транслокация – перемещение рибосомы относительно мРНК и дипептидил-тРНК. Транслокация сопровождается расходом двух молекул ГТФ, в этом процессе участвует другой белок - фактор элонгации.

Последующее наращивание аминокислот происходит аналогичным образом.

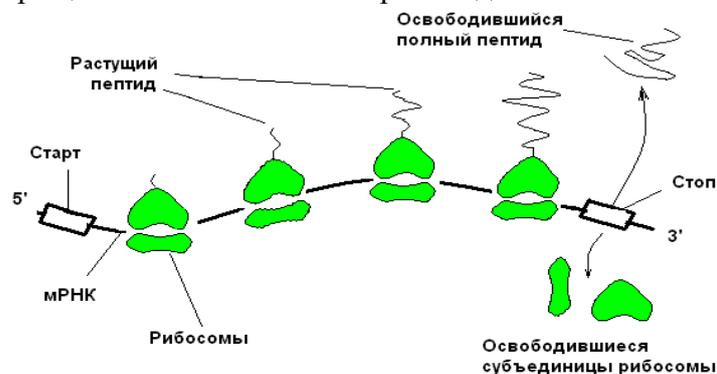


Рисунок 39 – Освобождение белка из рибосомы

Показано, что полипептид из 100 аминокислот синтезируется за 2 минуты. Рибосома перемещается по мРНК, способствуя удлинению пептидной цепи до тех пор, пока на ее пути не встретится один из терминирующих кодонов. В области таких кодонов происходит гидролитическое расщепление связи между пептидом и последней тРНК. В этом процессе участвуют другие внерибосомальные белки – факторы терминации; синтезированный белок освобождается в цитозоль (рис.3940).

Схема функционирования рибосом представлена на рисунке 40.

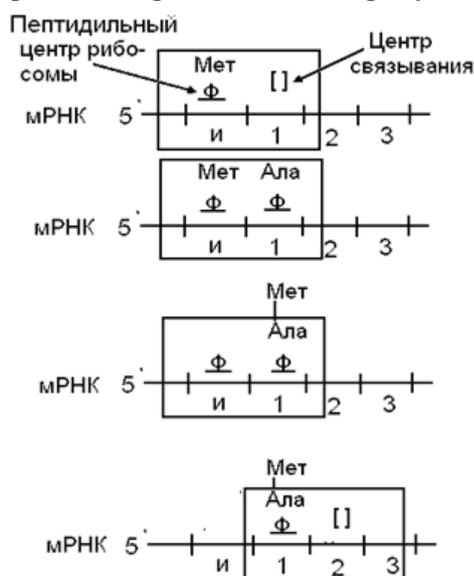


Рисунок 40 – Функционирование рибосомы

Итак, для того, чтобы в белок включилась одна аминокислота, необходим гидролиз четырех макроэргических связей: одной молекулы АТФ, которая расходуется на стадии синтеза аа-тРНК, и трех молекул ГТФ. Рибосома на мРНК может захватывать сразу около 30 нуклеотидов и в процессе трансляции перемещается в направлении $5' \rightarrow 3'$. К матричной рибонуклеиновой кислоте могут присоединяться несколько рибосом. Такие структуры называются полирибосомами. Кроме того, на мРНК может находиться информация для нескольких белков, такая мРНК называется полицистронной. Цистрон – отдельный участок мРНК, который имеет свои терминирующие и иницирующие кодоны. Для того чтобы белок имел нативную биологически активную форму, он должен приобрести вторичную и третичную структуры. Такие конформации, естественно, на основе первичной структуры, белок приобретает в процессе трансляции. Посттрансляционная доработка белков весьма многообразна.



Рисунок 41 – Превращение проинсулина в инсулин

Например, инсулин синтезируется в виде пре-про-формы (рис.42). В процессе созревания сначала образуется проинсулин (84 аминокислоты). После отделения от него 33 аминокислот (С-пептид) получается активный гормон гипогликемического действия – инсулин (51 аминокислота). Посттрансляционная доработка инсулина показана на рисунке 42. Посттрансляционные изменения – это модификация N-конца и С-конца, удаление сигнальных последовательностей, протеолиз избыточных частей молекулы, образование не ковалентных связей между субъединицами, образование дисульфидных мостиков, включение в молекулу белка ионов металлов, метилирование, гидроксигирование, йодирование аминокислот, входящих в состав белка и т.д.

Ингибиторы матричных биосинтезов. Нарушение или дискоординация тонких механизмов матричных биосинтезов приводит к гибели клетки. Нередко ингибиторами матричных биосинтезов являются антибиотики, которые по механизму действия делятся на:

– противоопухолевые (например, актиномицин, оксицилин); их применяют для лечения онкологических заболеваний. Они либо интеркалируют (встраиваются) между азотистыми основаниями, образуя не ковалентные связи, либо ковалентно связывают обе цепи ДНК. В результате этого противоопухолевые антибиотики нарушают процессы репликации и транскрипции;

– антибиотики антибактериального действия; их применяют для лечения инфекционных болезней: стрептомицин, эритромицин и многие другие. Такие антибиотики действуют на уровне трансляции, связываясь с большой или малой субъединицей, факторами инициации или элонгации, они нарушают транслокацию рибосом (табл.7)

Таблица 7 – Антибиотики, ингибирующие матричные биосинтезы

Антибиотик	Механизм действия
Противоопухолевые препараты	
Актиномицин D	Интеркалирует между основаниями ДНК, образуя с ней нековалентные соединения. Ингибирует синтез РНК, меньше - ДНК.
Рубомицин С Митомоцин С	— » —
	Образует ковалентные сшивки между цепями ДНК. Ингибирует синтез ДНК.
Противобактериальные препараты	
Тетрациклин	Блокирует центр связывания aa-тРНК на малой субъединице рибосом. Ингибирует элонгацию.
Эритромицин	Соединяется с большой субъединицей рибосом. Ингибирует транслокацию.
Стрептомицин Фузидиевая кислота	Соединяется с малой субъединицей рибосом, нарушая её функции. Ингибирует трансляцию.

Дифтерийный токсин вырабатывается *Corinebacterium diphtheriae*. Токсин является тропным к слизистой зева, гортани и смежных областей. Попадая на слизистые, бактерии размножаются, вызывают гибель клеток зева и лейкоцитов. Постепенно из лейкоцитов, экссудата и погибших клеток образуется пленка, которая, достигая гортани, может вызвать асфиксию (удушьё). Другим серьезным осложнением дифтерии является поражение сердца.

Токсин дифтерии – белок с молекулярной массой 60000. Под влиянием протеолитических ферментов клеток хозяина белок распадается на два фрагмента. Фрагмент В – нетоксичен, он необходим для проведения фрагмента А через мембрану внутрь клетки. Фрагмент А представляет собой фермент АДФ-рибозилтрансферазу. Под влиянием этого фермента АДФ-рибозильный остаток переносится с НАД на фактор элонгации. В результате фактор элонгации не может участвовать в транслокации рибосомы, что прекращает трансляцию. Развитие многих вирусных инфекций также связано с ингибированием матричных синтезов: оспа, полимиелит, грипп и др.

Весьма интересной группой белков являются интерфероны. Они образуются в организме в ответ на попадание вирусов. Известно около десятка разных интерферонов, которые могут образовываться в лейкоцитах, лимфоцитах и фибробластах. Под влиянием двуспиральной РНК вирусов в клетках индуцируется синтез интерферонов. Под влиянием интерферона усиливается синтез протеинкиназы. Этот фермент катализирует фосфорилирование одного из факторов инициации. В результате фактор инициации утрачивает активность и синтез всех белков в клетке прекращается.

Интерфероны эффективны для профилактики и лечения вирусных и опухолевых заболеваний. Однако применение интерферонов ограничено из-за сложности технологии их производства и дороговизны; из 100л крови можно получить только одну дозу интерферона.

Регуляция биосинтеза белков. В настоящее время четко установлено, что все белки в организме постоянно обновляются. Однозначно это установлено с помощью метода меченых атомов. Оказалось, что период полураспада водорастворимых белков печени колеблется от нескольких минут до 25 дней.

Белки всего тела распадаются наполовину за 12 минут, мышц – за 27 дней. Месяцы и годы нужны для того, чтобы обмен произошел в связках, сухожилиях, фасциях. Период полураспада (полужизни) – время, за которое распадается половина (50%) белка (табл.8).

Биосинтез белков находится под регулирующим влиянием множества факторов: нервная, эндокринная системы, питание, физиологическое состояние организма, климатические и экологические условия и т.д. На молекулярном уровне тонкие механизмы регуляции обмена белков, особенно у макроорганизмов, изучены недостаточно.

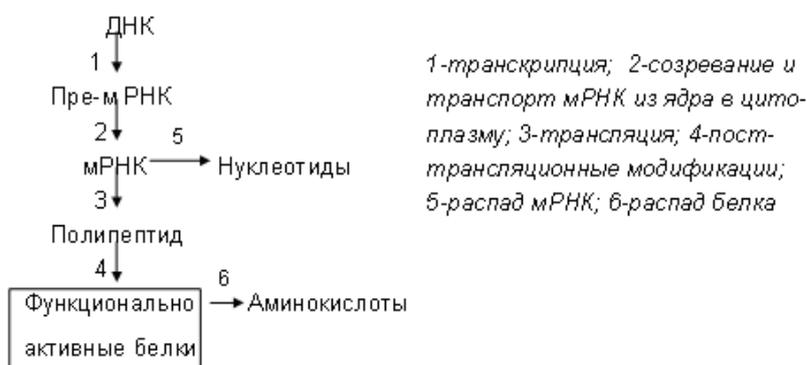


Рисунок 42– Процессы, от которых зависит концентрация белка в клетке

Вместе с тем механизмы регуляции синтеза белка у бактерий, главным образом, на уровне транскрипции более известны и они позволяют создать представление о молекулярных основах действия генов (рис.42). Сначала было установлено, что бактерии содержат конститутивные и индуцируемые ферменты. Конститутивными называют такие ферменты, которые присутствуют в бактериальных клетках в постоянных количествах независимо от метаболического состояния, например, ферменты гликолиза. Концентрация индуцируемых ферментов же в клетке постоянно меняется. Обычно такие ферменты содержатся в следовых количествах. Однако как только в среду добавляется субстрат этого фермента, активность его может возрасти в тысячу и более раз. Индуцируемым ферментом является, например, β -галактозидаза, которая катализирует гидролитическое расщепление лактозы до D-глюкозы и D-галактозы. Индуцируемые ферменты позволяют бактериям быстро приспосабливаться к новым условиям существования и экономно использовать питательные вещества, окружающей среды.

Противоположным процессом в бактериальной клетке является репрессия ферментов.

Молекулярные и генетические связи между индукцией и репрессией ферментов выяснены в результате работ Ф.Жакоба, Ж.Моно, А.Львова (Франция). Эти ученые сформулировали гипотезу оперона. Оперон – это участок ДНК, в котором имеются структурные гены определенных белков и регуляторные участки. Более всего разработана регуляция транскрипции на уровне лактозного оперона (рис.44).

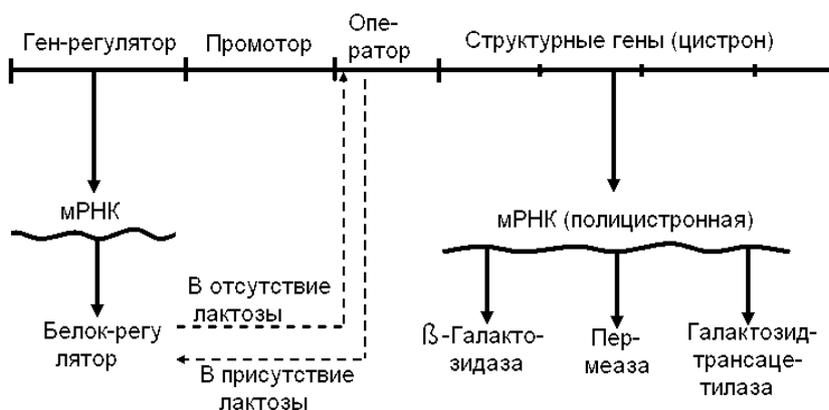


Рисунок 43 – Лактозный оперон

На опероне имеется участок нуклеотидов (промотор), с которым связывается РНК-полимераза. При движении РНК-полимеразы по оперону транскрибируются структурные гены и образуются следующие ферменты:

- 1) β -галактозидаза (лактаза) – катализирует первую стадию расщепления лактозы;
- 2) пермеаза – мембранный белок, способствующий транспорту β -галактозидов из внешней среды в клетку;
- 3) галактозидтрансациетилаза – функция этого фермента окончательно не выяснена. Считают, что он играет важную роль в процессе метаболической утилизации галактозидов.

На регуляторном участке оперона находится ген-регулятор, при транскрипции которого образуется соответствующая мРНК. На этой матрице синтезируется белок-регулятор, который может связываться как с оператором оперона, так и с лактозой.

Если в среде имеется лактоза, то белок-регулятор связан с ней, оператор при этом свободен и возможен синтез ферментов, необходимых для утилизации углевода. Таким образом, в состав оперона входит группа функционально связанных друг с другом структурных генов, которые могут координировано включаться и выключаться, а также их оператор. Число оперонов может быть весьма значительным (табл.8).

Таблица 8 – Некоторые бактериальные опероны

Оперон	Число ферментных белков	Функция
lac	3	Гидролиз и транспорт β -галактозидов
his	9	Синтез гистидина
leu	4	Превращение α -кетогловалериановой кислоты в лейцин
ara	4	Транспорт и утилизация арабинозы

Сходные молекулярные механизмы характерны и для регуляции путем репрессии синтеза. Обычно их рассматривают на основе гистидинового оперона. Оказалось, что 10 ферментов необходимых для синтеза гистидина образуются бактериями только в том случае, если в среде нет готовой аминокислоты. Добавление гистидина в среду прекращает синтез ферментов.

Итак, у бактерий ведущая роль в регуляции экспрессии генов принадлежит контролю на уровне транскрипции. Контроль биосинтеза белка на уровне трансляции окончательно не выяснен. Видимо, он имеет второстепенное значение для бактерий, но очень важен для эукариот. Кроме ряда оперонов с их регуляторными генами, бактерии обладают и другими механизмами регуляции белкового синтеза. Некоторые из них позволяют осуществлять регуляцию не по принципу «все или ничего», а за счет постепенной аттенуации, т.е. снижения скорости синтеза белка. Следовательно, бактерии обладают тончайшими механизмами регуляции синтеза своих ферментов, позволяющими им оптимизировать метаболизм в соответствии с принципом максимальной экономии.

В дифференцированных клетках существует тонкий, но до конца не понятный механизм контроля деятельности ДНК в разных тканях, который обеспечивает синтез многообразия белков. В клетках животных выделяют два типа регуляции генов:

- кратковременная, адаптивная индукция и репрессия. Она возникает при изменении концентрации какого-либо метаболита и соответствует аналогичной регуляции у бактерий;

- длительная индукция и репрессия. Она сохраняется на протяжении всей жизни клетки.

Если учесть, что в разных дифференцированных клетках, в том числе макроорганизмов, содержится одинаковый набор генов, то становится понятным, что различия клеток обусловлены стабильной репрессией одних генов и дерепрессией других генов. Такие механизмы обеспечивают различия белкового состава более чем 200 типов клеток организма человека и, как следствие, их фенотипическую неоднородность.

Особенности репликации вирусного генома. Вирусы, также как и другие

биообъекты, содержат в качестве генетического материала нуклеиновые кислоты – у одних это ДНК, а у других – РНК. Вирусные нуклеиновые кислоты кодируют специфические белки, а также некоторые ферменты, необходимые для репликации вируса в клетке-хозяине. Размер нуклеиновых кислот вирусов меньше, чем размер ДНК бактерий. Например, в ДНК бактериофага Т4 имеется всего 135 генов. Из них 36 генов кодируют синтез разных белков, входящих в оболочку фага, а остальные нужны для переключения генетического аппарата хозяина на синтез компонентов вирусов. Геном бактериофага φХ174, паразитирующего на кишечной палочке, содержит всего 9 генов. В то же время геном вируса оспы насчитывает примерно 250 генов. Размеры некоторых вирусов приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Размеры нуклеиновых кислот некоторых вирусов

Вирус	Число нуклеотидов	Вирус	Число нуклеотидов
РНК-содержащие вирусы		ДНК-содержащие вирусы	
Полиовирус	6000	Бактериофаг φх174	5400
Вирус бешенства	16000	Вирус SV40	5000
Вирус везикулярного стоматита	16000	Вирус папилломы (бородавки)	8000
Реовирус	23000	Аденовирус	36000
Вирус гриппа	6100	Бактериофаг Т4	120000
Риновирусы	7600	Вирус герпеса	156000
		Вирус оспы	240000

Для вирусов характерны следующие особенности. Во-первых, вирусная частица (вирион) содержит только один вид нуклеиновых кислот – или ДНК, или РНК. Во-вторых, для вирионов характерна очень простая структурная организация. Так, они не имеют собственного метаболизма, не содержат клеточных органелл, например рибосом, состоят из одной нуклеиновой кислоты, окруженной белковой оболочкой. Поэтому вирусы могут размножаться только в живой клетке, за счет обмена веществ хозяина, т.е. они являются внутриклеточными паразитами.

Репликация генома ДНК-содержащих вирусов практически не отличается от репликации ДНК других организмов. По механизму репликации генома РНК-содержащие вирусы делятся на две группы:

- полиовирус, вирусы гриппа, бешенства, везикулярного стоматита, реовирусы, вирусы свинки, кори и некоторые другие. У них репликация РНК происходит при помощи РНК-репликазы (РНК-зависимой РНК-полимеразы). Этот фермент позволяет синтезировать РНК, используя в качестве матрицы тоже РНК. В результате увеличивается количество молекул вирусной РНК, которые, транслируясь, образуют различные вирусные белки;

- онкогенные вирусы. В этих биообъектах репликация генома осуществляется через промежуточное образование ДНК. Такой механизм оказывается возможным, т.к. эти вирусы содержат фермент обратную транскриптазу или РНК-зависимую ДНК-полимеразу. Обратная транскриптаза катализирует синтез ДНК, используя в качестве

матрицы РНК. При этом сначала образуется гибридная молекула РНК-ДНК. Затем на цепи ДНК синтезируется комплементарная ей вторая цепь ДНК, т.е. получается двухспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота. Полученная таким образом вирусная ДНК встраивается в геном клетки-хозяина и инициирует синтез вирусной РНК. Образовавшиеся же РНК затем используются для синтеза вирусных белков и самосборки вирионов.

Вопросы для самоконтроля

1. Биосинтез белков (трансляция): адапторная функция тРНК, функционирование рибосом
2. Ингибиторы матричных биосинтезов
3. Регуляция биосинтеза белков
4. Особенности репликации вирусного генома

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1
4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Дополнительная

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с

7. *Бурилина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.

8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.

9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google

Лекция 8
**СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БИОМЕМБРАН.
 БИОЭНЕРГЕТИКА**

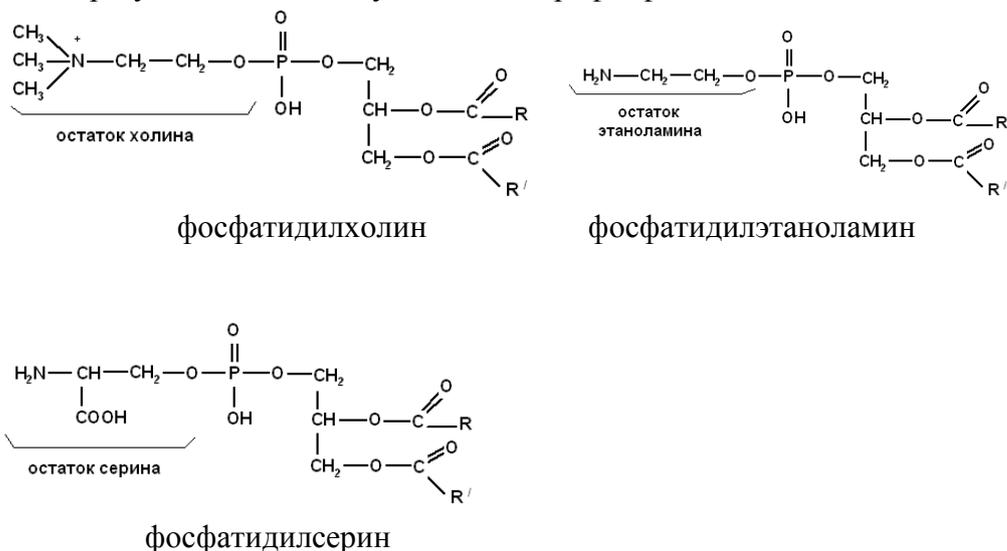
Термин «мембрана» используется уже более ста лет. Мембрана – это клеточная граница, служащая, с одной стороны, барьером между содержимым клетки и внешней средой, а с другой – полупроницаемой перегородкой, через которую могут проходить молекулы воды и некоторые из растворенных в ней веществ.

Основными мембранными структурами клеток являются плазматическая мембрана, эндоплазматический ретикулум, пластинчатый комплекс, митохондриальная и ядерная мембраны.

Строение биомембран. Главными компонентами мембран являются белки и липиды. Как правило, в мембранах содержится 50-75% белков. Остальную часть в основном составляют липиды. В мембранах содержится небольшое количество углеводов, за исключением плазматических мембран, где их может быть до 10%. Кроме того, в мембранах присутствуют следы РНК, менее 0,1%. Мембраны одного типа, но в клетках разной специализации отличаются между собой. Так, плазматическая мембрана эритроцитов отличается от плазматической мембраны мышечных клеток. Мембраны одной и той же клетки, но разных частей ее могут быть неодинаковыми.

Липиды мембран. Способ упаковки белков и липидов приводит к образованию пластинчатых структур или мембран. Именно липиды определяют основные физико-химические свойства мембран: высокое электрическое сопротивление, непроницаемость для ионов и других полярных соединений и проницаемость для неполярных веществ. Установлено, что примерно на 90% липиды мембран представлены фосфолипидами, гликолипидами и холестерином. Фосфолипиды могут быть двух типов: глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды.

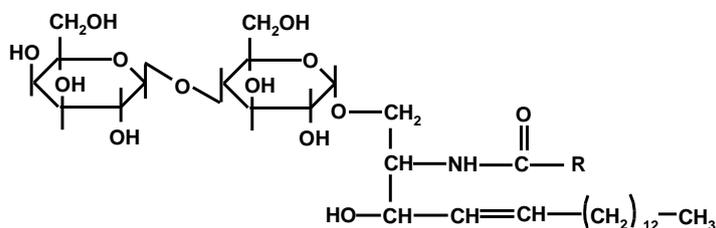
Из нее после присоединения холина, этаноламина, серина, инозитола или других веществ образуются соответствующие глицерофосфолипиды:



Если фосфолипиды содержат аминспирт сфингозин, то они называются сфингофосфолипидами или сфингомиелинами и являются производными церамидов.

В сфингофосфолипидах водород гидроксильной группы у первого атома углерода церамида замещен на фосфохолин, фосфоэтаноламин или фосфосерин.

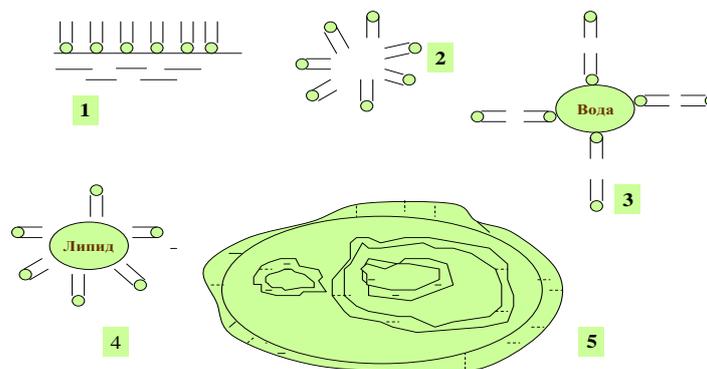
Другим важным компонентом мембран являются гликолипиды. В них углеводная и липидная части связаны между собой ковалентно. Углеводы в гликолипидах представлены, как правило, моносахаридами или олигосахаридами:



лактозилцерамид

Такие гликолипиды называются ганглиозидами. За счет гидрофобных взаимодействий углеводородные цепочки липидных молекул удерживаются друг возле друга в вытянутом состоянии, тогда как полярные группы фосфолипидных молекул взаимодействуют с белковыми молекулами, расположенными по обе стороны от липидного бислоя. Еще одним из представителей группы липидов является холестерин.

Молекулы фосфолипидов и гликолипидов являются амфифильными. Иными словами, один конец у них гидрофобный, а другой – гидрофильный. Гидрофобный конец – это углеводородные радикалы жирных кислот и сфингозина, их длина составляет примерно 75% от длины всей молекулы. Гидрофильный конец образован углеводной частью или фосфатным остатком, к которому присоединены холин, этаноламин или серин. Амфифильность позволяет липидам в водной среде образовывать различные мультимолекулярные структуры (рис.50).



1. Монослой; 2. Мицелла; 3. Липосома; 4. Монослой на капле неамфифильного липида; 5. Слоистая липосома

Рисунок 50– Структуры липидов в водной среде

Причем, гидрофобные части вытесняются из водной среды и взаимодействуют друг с другом, а гидрофильные контактируют с водой. Указанные особенности чрезвычайно важны для строения биологических мембран; основу мембран составляет бимолекулярный липидный слой.

Третий липидный компонент мембран – холестерин, в основном является гидрофобным соединением. Поэтому в мембранах его вытянутая молекула практически вся находится в гидрофобной части бимолекулярного липидного бислоя. И она

ориентирована параллельно гидрофобным цепям фосфолипидов. Гидроксильная группа холестерина примыкает к гидрофильным головкам фосфолипидов. Содержание холестерина в плазматических мембранах всегда выше, чем в мембранах субклеточных структур.

Белки мембран. Различают интегральные белки, они полностью погружены в мембрану, и периферические белки – они располагаются на поверхности мембраны. В гидрофобных белках содержится большое количество аминокислот с гидрофобными радикалами. В результате этого такие белки в липидном бислое занимают строго определенное положение. В плазматических мембранах находятся также гликопротеины, углеводную часть которых составляют моносахаридные или олигосахаридные остатки. Некоторые интегральные белки пронизывают мембрану насквозь. Одним из таких белков является гликофорин – углевод-содержащий белок плазматической мембраны эритроцитов (рис.51).

Гликофорин состоит примерно из 200 остатков аминокислот. К нему присоединено около 20 олигосахаридных цепей длиной по 12 моносахаридов, которые находятся на N-конце и выступают наружу клетки. Гидрофобный участок гликофорина, который пронизывает мембрану состоит из 30 аминокислот и имеет конформацию α -спирали. С-гидрофильная часть белка находится в цитозоле и не имеет углеводных цепей.

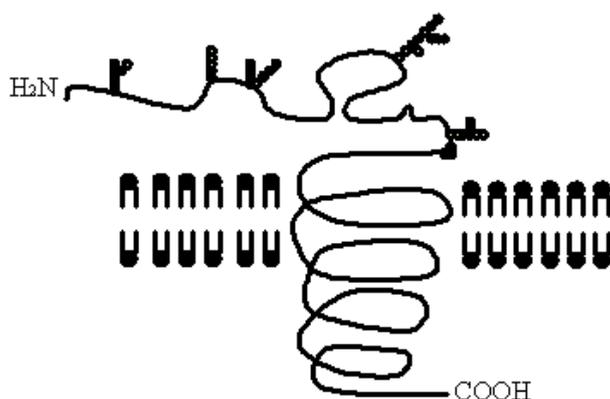


Рисунок 51– Гликофорин в мембране эритроцита

Мембрана каждого эритроцита содержит около 300 тысяч молекул гликофорина. Белки мембран выполняют разные функции: структурную, каталитическую, трансмембранный перенос соединений, рецепторную и др.

Свойства биологических мембран. Если мембрану разорвать, то на концах ее поверхностное натяжение будет больше, чем в других местах. Это позволяет краям мембраны стягиваться и сливаться. Каждая мембрана имеет внутреннюю и внешнюю поверхности. Причем свойства их существенно различаются. Так, наиболее типичным фосфолипидом в мембранах эритроцитов многих млекопитающих является фосфатидилхолин, тогда как у жвачных он заменен сфингомиелином. Далее, большая часть реакционноспособных аминокислот обнаруживается на внутренних поверхностях мембран. В результате различий в липидном составе мембран, белки в основном присоединяются к внутренним поверхностям мембран, а не к внешним. В то же время углеводная часть гликолипидов находится на внешней поверхности мембран, образуя так называемый гликокалекс. Различия поверхности одной и той же мембраны по составу липидов, белков и углеводов получило название поперечной асимметрии.

Во всех организмах при нормальных физиологических условиях липидные компоненты большинства мембран находятся в жидком состоянии. Жидкое состояние липидов в мембране объясняется тремя причинами:

- липиды мембран в основном содержат ненасыщенные жирные кислоты, понижающие температуру плавления;

- у *Bacillus subtilis*, которые не содержат ненасыщенных жирных кислот при выращивании при 37°C, жирные кислоты в мембране имеют дополнительные метильные группы. Эти группы способствуют понижению температуры плавления и увеличивают площадь поверхности монослоя в 1,5 раза;

- понижение температуры плавления липидов может быть обусловлено также тем, что в их состав входят циклопропансодержащие жирные кислоты.

Молекулы липидов и белков, входящих в состав мембран могут перемещаться друг относительно друга. Это латеральная диффузия. Скорость латеральной диффузии липидов в бислоях и белков (антигенов) на поверхности клеток весьма высока, примерно 10^7с^{-1} . Кроме того, данные ЯМР и ЭПР показывают, что наружные слои бислоев находятся как бы в более твердом состоянии, чем внутренние. Интегральные белки также способны к латеральной диффузии, однако скорость ее из-за больших размеров белков ограничена. Поперечная диффузия в мембранах практически не регистрируется.

Мембраны эритроцитов, после помещения их в раствор детергента, легко разрушаются. Однако если детергент удалить, то компоненты мембран снова объединяются и образуют мембранные пузырьки. Самосборка мембран происходит потому, что их составные части имеют такое строение, которое отвечает минимуму свободной энергии. Это значит, что информация о структуре и энергия, необходимая для самосборки содержится в самих строительных блоках. При самосборке мембран особое значение имеют гидрофобные взаимодействия между компонентами мембраны и гидрофильные взаимодействия этих компонентов с окружающей водной средой.

Следовательно, основными свойствами мембран являются асимметрия, жидкостность (жидкокристалличность) и способность к самосборке. Эти свойства мембран применяются для создания искусственных структур мембранного типа – липосом. Липосомы используются для изучения свойств мембран и в качестве контейнеров для точной доставки лекарств в пораженный орган.

Трансмембранный перенос веществ. Транспортные системы выполняют несколько важных функций:

- регулируют объем клетки и поддерживают внутриклеточное значение рН, а также ионный состав в узких пределах колебаний. В результате создаются благоприятные условия для проявления активности ферментов;

- экстрагируют из среды и концентрируют субстраты энергетического и пластического обмена, способствуют выведению токсических веществ;

- создают ионные градиенты, что необходимо для поддержания возбудимости нервов и мышц.

Различают три способа переноса веществ через мембраны: простая диффузия, облегченная диффузия и активный транспорт.

Молекулы воды, диоксида углерода, кислорода, аммиака, мочевины, этанол, гидрофобные низкомолекулярные органические вещества диффундируют через мембраны без участия каких-либо специальных механизмов. Если концентрация веществ по одну сторону мембраны больше, чем по другую, то скорость диффузии в

сторону меньшей концентрации будет больше до тех пор, пока сохраняется трансмембранный градиент концентрации. Это простая диффузия.

Для облегченной диффузии, кроме градиента концентрации, необходимы специальные трансмембранные белки-переносчики (транслоказы). Эти белки имеют центр связывания, комплементарный переносимому веществу. Значит, транслоказы обладают высокой избирательностью к переносимым соединениям. После присоединения вещества изменяется конформация белка-переносчика, в мембране открывается канал и соединение освобождается с другой стороны мембраны. Механизмы облегченной диффузии представлены на рисунках 52 и 3. Транспорт веществ путем простой и облегченной диффузии называют пассивным транспортом, т.к. при этом перенос происходит по градиенту концентрации. С значительно большей частотой перенос веществ совершается против градиента концентрации. Это *активный транспорт*.

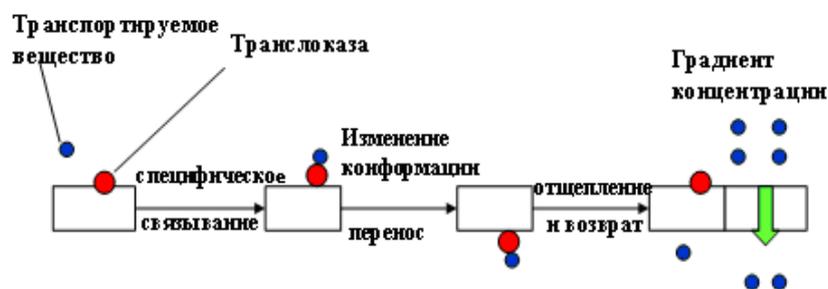


Рисунок 52 – Облегченная диффузия веществ через мембрану транслоказами

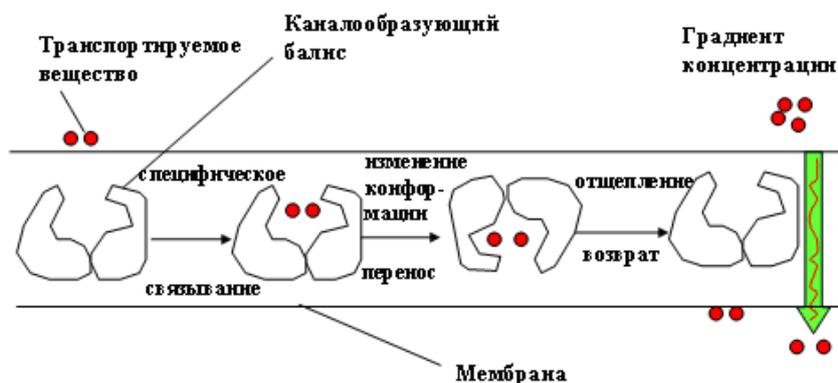


Рисунок 53 – Механизм облегченной диффузии каналообразующими белками

Таким образом, происходит перенос минеральных ионов из межклеточной жидкости в клетку или обратно, перенос аминокислот из просвета кишечника в клетки кишечника, перенос глюкозы из первичной мочи через клетки канальцев почки в кровь. Активный транспорт требует расхода энергии, которая образуется либо при гидролизе АТФ (первично-активный транспорт), либо за счет энергии другого вещества, которое движется по градиенту своей концентрации (вторично-активный транспорт). Подробно представим транспорт против градиента концентрации для ионов натрия (рис.53).

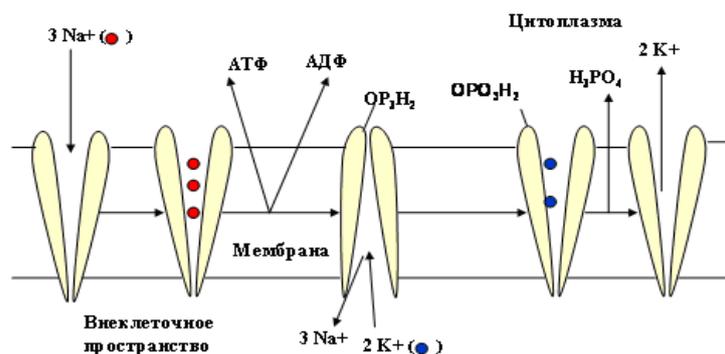


Рисунок 54 – Механизм действия Na, K-АТФазы

Активный транспорт этих ионов происходит при участии транспортных АТФаз (ионных насосов). Ионные насосы – это белковые устройства, которые избирательно присоединяют ион, при этом гидролизуется АТФ, а ее энергия трансформируется в энергию разности концентраций ионов по сторонам мембраны. Три иона Na^+ присоединяются к Na, K-АТФазе, этот фермент гидролизует АТФ, при этом остаток фосфата присоединяется к АТФазе. В результате изменяется конформация фермента: ионный канал закрывается с внутренней стороны мембраны и открывается с наружной. В это время сродство центров связывания к ионам натрия уменьшается примерно в 10 раз. В результате три иона натрия покидают фермент и к нему присоединяются два иона K^+ . Эти ионы так изменяют конформацию АТФазы, что создаются условия для отщепления остатка фосфата. При этом ионный канал закрывается с наружной стороны и открывается с внутренней. Сродство к ионам калия снижается и они освобождаются в цитозоль.

Перенос ионов натрия и калия не эквивалентен, т.е. в межклеточное пространство переносится три иона натрия, а в цитозоль – два иона калия. Поэтому одновременно с разностью концентраций этих ионов возникает и разность электрических потенциалов. Так формируется трансмембранный электрохимический потенциал $\Delta\mu$.

Натриевый насос находится в плазматической мембране всех клеток. Он функционирует очень интенсивно. Основная функция натриевого насоса состоит в том, чтобы по обе стороны мембраны создать такую разность потенциалов, которая бы уравнивала избыток концентрации веществ внутри клетки. Кроме того, натриевый насос участвует в создании градиента концентрации ионов, необходимого для передачи нервного импульса и для переноса через мембрану веществ путем вторично-активного транспорта.

Активный транспорт необходим и для переноса ионов Ca^{2+} . Этот процесс осуществляется за счет Са-АТФазы (кальциевый насос). Энергия гидролиза одной молекулы АТФ позволяет переносить два иона кальция против градиента концентрации. Са-АТФаза плазматической мембраны переносит ионы кальция из цитозоля клетки в межклеточное пространство. Са-АТФаза эндоплазматического ретикулума переносит ионы кальция из цитозоля в полость ретикулума, создавая внутриклеточное депо таких ионов. Са-АТФаза является необходимым компонентом механизма, регулирующего цикл сокращения и расслабления мышечного волокна.

Некоторые транспортные АТФазы функционируют как протонные насосы (H^+ -АТФазы). Они перекачивают через мембраны ионы водорода. Это приводит к возникновению как разности концентраций протонов (разность рН), так и разности

электрических потенциалов – $\Delta\mu\text{H}^+$. Благодаря действию протоновой АТФазы в лизосомах, в секреторных гранулах хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников и др. создается кислая среда, необходимая для функционирования этих структур.

Вторично-активный транспорт. Этот перенос осуществляется за счет энергии градиента концентрации другого вещества. Переносчик, который необходим в этом процессе, имеет специфические центры связывания для обоих веществ. Аналогичным образом происходит и антипорт – перемещение вещества против градиента своей концентрации в направлении противоположном перемещению другого вещества по его градиенту концентрации (рис.83). Таков, например, механизм всасывания аминокислот из кишечника и глюкозы из первичной мочи, а также из кишечника. Считают, что для переноса углеводов, аминокислот и других метаболитов вторично-активный транспорт имеет особое, большое значение.

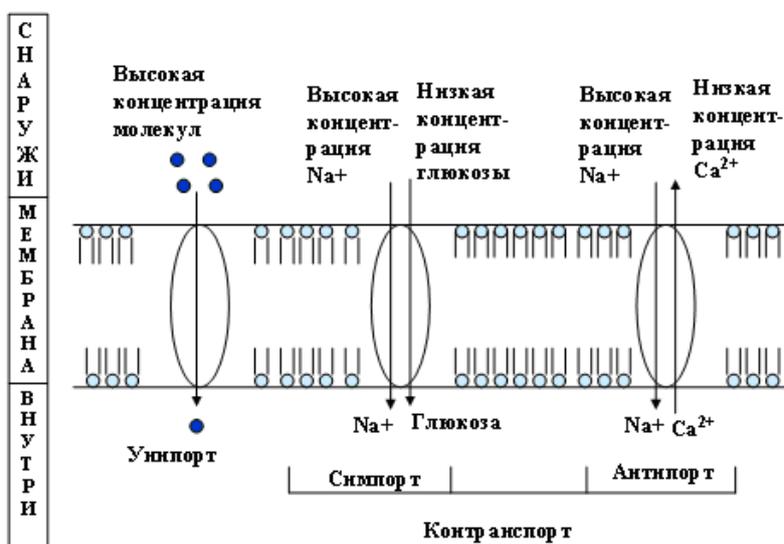


Рисунок 54– Транспорт веществ через мембрану

Важным этапом переноса является кинетика трансмембранного переноса веществ. При простой диффузии скорость трансмембранного переноса веществ зависит от градиента концентрации. При облегченной диффузии и активном транспорте особое значение приобретает кинетика насыщения. Это означает, что при насыщающей концентрации переносимого вещества в процесс переноса вовлекаются все центры молекул переносчика, а скорость транспорта становится максимальной и больше увеличиваться не может. Известен яркий пример кинетики трансмембранного переноса. Установлено, что для переносчика глюкозы, который реабсорбирует глюкозу из первичной мочи, насыщающая концентрация этого углевода равна 180 мг/дл (почечный порог). Если концентрация глюкозы в крови больше этого значения, то в моче появляется сахар (глюкозурия). Иногда (наследственная почечная глюкозурия) почечный порог снижен и глюкозурия появляется при концентрации глюкозы в крови около 150 мг/дл. Некоторые лекарственные средства (строфантин, убаин, флоридзин и др.) являются ингибиторами трансмембранных переносчиков.

Экзо- и эндоцитоз. Перенос вещества из среды в клетку вместе с частью плазматической мембраны называется эндоцитозом. Если в клетку вводятся растворимые вещества, то процесс называется пиноцитозом, а если не растворимые вещества, то фагоцитозом (рис54).

Такая функция клетки широко распространена, но особенно активно эндоцитоз осуществляют лейкоциты, макрофаги и клетки эндотелия капилляров. Многие клетки ритмично, без всякого влияния, поглощают из окружающей среды внеклеточную жидкость и содержащиеся в ней вещества. В других клетках эндоцитоз наступает после контакта лиганда с плазматической мембраной. Наконец, в большинстве клеток имеются специальные рецепторы, которые после присоединения комплементарных лигандов индуцируют эндоцитоз. Для впячивания мембраны и образования эндоцитозного пузырька в клетке имеются специальные белки: клатрин, актин, миозин. Они необходимы для образования мембранного пузырька и отделения его внутрь клетки.

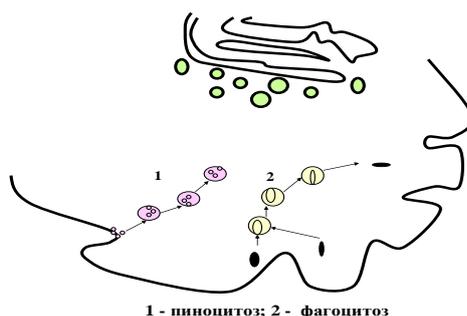


Рисунок 55 – Эндоцитоз и экзоцитоз

Эндоцитоз – энергозависимый процесс. Потребителями энергии гидролиза АТФ являются микрофиламенты актина и миозина. Именно их сокращение обеспечивает впячивание мембраны и отделение пузырька. Установлено, что некоторые клетки с большой скоростью и постоянно поглощают части собственной мембраны. Так, фибробласты поглощают половину своей мембраны за 1 час, а макрофага – за 15 мин. Естественно, что с такой же скоростью мембраны регенерируют, т.е. общая площадь поверхности клетки остается постоянной. Синтез новой мембраны происходит в аппарате Гольджи. В нем часть мембраны отделяется, образуя пузырек, который перемещается к плазматической мембране и сливается с ней.

Внутриклеточными мембранными пузырьками являются лизосомы. Они содержат большой набор гидролитических ферментов, способных деполимеризовать белки, липиды, полисахариды и нуклеиновые кислоты. Такие мощные ферменты изолированы от цитозоля мембраной и поэтому не разрушают собственные субклеточные структуры. Это с одной стороны. С другой – ферменты в сильно кислой среде лизосом (рН примерно 5,0) не разрушаются, т.к. они сильно гликозилированы и поэтому недоступны для протеаз. Лизосомы поглощают и разрушают компоненты, которые поступают в клетку путем эндоцитоза из внеклеточной жидкости (гетерофагия) или же, которые образуются в самой клетке (аутофагия). Лизосомы образуются в аппарате Гольджи.

В клетках синтезируются вещества, которые затем должны использоваться в других частях организма. Это белки и гетерополисахариды межклеточного матрикса, белки плазмы крови, пищеварительные ферменты, белковые гормоны, белки и липиды молока. Все эти соединения гидрофильные и мембрана клеток для них непроницаема. Поэтому их секреция происходит путем экзоцитоза, т.е. они, прежде чем выйти из клетки, окутываются мембраной, образовавшейся в аппарате Гольджи, достигают плазматической мембраны, сливаются с ней и содержимое их освобождается во внеклеточную жидкость. Таков основной механизм внутриклеточного переноса гидрофильных соединений. Известны и другие механизмы экзоцитоза.

Функции биологических мембран. Сложная структура мембран позволяет им обеспечивать многие фундаментальные процессы жизнедеятельности, что невозможно для отдельных макромолекул и других надмолекулярных комплексов. Известны следующие функции биомембран:

- разделительная. Мембраны разделяют внутри- и внеклеточные пространства;
- интегративная. Мембраны объединяют отдельные разрозненные биохимические процессы в единое структурное целое, являясь своеобразными коммуникациями между разными участками клетки;
- транспортная – перенос веществ между различными пространствами клетки и внеклеточной средой;
- осмотическая. Она обеспечивает концентрирование веществ между внутри- и внеклеточными пространствами;
- электрическая. Мембраны создают условия для неравномерного распределения зарядов по обе стороны ее, что приводит к возникновению разности электрических потенциалов;
- энерготрансформирующая. Мембрана обеспечивает превращение электрической и осмотической энергии в химическую энергию АТФ;
- рецепторная. Мембрана воспринимает сигналы из окружающей среды благодаря наличию на ее внешней поверхности специальных белков-рецепторов. Воспринятый сигнал передается внутрь клетки. Причем через рецепторы воспринимаются не только химические, но и фотосигналы (например, фоторецепторами сетчатки глаза);
- регуляторная. Мембраны участвуют в образовании внутриклеточных регуляторов обмена веществ – 3'-5'-АМФ и 3'-5'-ГМФ;
- метаболическая. Благодаря ферментам мембран происходят превращения как природных, так и чужеродных веществ;
- антигенная. Гликопротеины клеточных мембран определяют их способность вызывать образование специфических антител;
- адгезивная, или контакт с другими клетками, зависит от узнающих зон, содержащих углеводные компоненты.

Вопросы для самоконтроля

1. Строение биомембран
2. Свойства биологических мембран
3. Трансмембранный перенос веществ
4. Эндо- и экзоцитоз
5. Функции биологических мембран

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).

3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Высш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1

4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.

2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1

3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6

4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.

5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0

6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с

7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.

8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.

9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Google

Лекция 9

ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА. ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ РЕГУЛЯЦИИ (ЦНС, ГОРМОНАЛЬНЫЙ И КЛЕТОЧНЫЙ)

Все обменные процессы в клетке строго регулируются. В результате этого уровень большинства соединений в крови и тканях на протяжении длительного времени оказывается постоянным. Длительное поддержание метаболитов в организме на постоянном уровне называется гомеостазом. Постоянство внутренней среды организма сохраняется благодаря соответствующим онтогенетическим изменениям, биологическим ритмам, адаптивным трансформациям и т.д.

В регуляции внутренней среды организма важную роль играют три уровня:

- *внутриклеточный* - увеличение активности ферментов и ускорение обмена веществ; увеличение количества ферментов и усиление межмембранного транспорта веществ. Для одноклеточных организмов такая регуляция оказывается достаточной. Однако в многоклеточном организме должна осуществляться еще и межорганная взаимосвязь метаболитов. Это обеспечивают 2 и 3 уровни регуляции;

- *гормональный* (греч. *hormao* – возбуждать, побуждать). Эндокринную систему образуют специальные железы, клетки которых выделяют непосредственно в кровь или лимфу химические регуляторы – гормоны. Этот термин предложен в 1905г Бейлисом и Старлингом. Однако еще в 1855г Аддисон впервые описал бронзовую болезнь, связанную с поражением надпочечников и сопровождающуюся специфической пигментацией кожных покровов. К.Бернар ввел понятие о железах внутренней секреции, т.е. о железах, которые выделяют свой секрет прямо в кровь. Позднее Броун-Секар показал, что недостаточность желез внутренней секреции приводит к развитию болезней, напротив, введение экстрактов этих желез оказывает лечебный эффект. Ученые Меринг и Минковский провели оригинальный эксперимент. Они обнаружили, что у беременной собаки удаление поджелудочной железы не приводит к развитию сахарного диабета. Однако как только собака ощенилась, она тут же погибла от тяжелейшего диабета. Значит, эндокринная часть поджелудочной железы плодов обеспечивала мать достаточным количеством инсулина, который и препятствовал развитию болезни. В 1902г Л.В.Соболев предложил прием для получения значительных количеств экстракта из островковой части поджелудочной железы. Для этого он рекомендовал использовать телят с перевязанным протоком поджелудочной железы, открывающимся в полость тонкого кишечника. По этому пути пошли два канадских ученых Бантинг и Бест из лаборатории Мак-Леода. Они получили экстракт из островков Лангерганса и вылечили мальчика больного сахарным диабетом.

Гормонам присущи следующие общие биологические признаки:

- дистантность действия, т.е. они регулируют обмен и функции эффекторных клеток на расстоянии;

- строгая специфичность биологического действия, т.е. один гормон нельзя целиком заменить другим;

- высокая биологическая активность – для проявления эффекта достаточно очень малого, порой десятка микрограммов, количества гормона.

Гормоны освобождаются в кровь в ответ на специфический стимул: нервный импульс или изменение концентрации определенного метаболита. Достигнув клетки мишени, гормон модифицирует в них изменение обмена веществ. Это, в свою очередь, является стимулом для прекращения секреции гормона. В последующем гормон,

который выполнил свою функцию, разрушается специальными ферментами. Подчеркнем еще раз, что гормоны оказывают специфическое действие тремя путями: воздействуя на скорость синтеза ферментов и других белков; изменяя скорость ферментативного катализа; изменяя проницаемость клеточных мембран.

- *нервный*. Этот уровень включает нервную систему с рецепторами сигналов как внешней, так и внутренней среды. Поступившие сигналы превращаются в волну деполяризации нервного волокна, что способствует выделению нервным синапсом специального медиатора – химического сигнала. Затем медиатор через внутриклеточные механизмы регуляции вызывает изменение обмена веществ. Все указанные три уровня регуляции между собой взаимосвязаны и функционируют как единая система (рис.95).



Рисунок 56 – Связи эндокринной и нервной систем

Сплошные линии – синтез (секреция) гормонов, пунктирные линии – влияние гормонов на органы-мишени

Кроме желез с эндокринной функцией, известны клетки, которые выделяют биологически активные вещества, похожие на гормоны. Их принято называть гормоноподобными веществами (гормоноиды, местные гормоны, парагормоны). Такие биологически активные вещества действуют в месте своего образования и выделяются клетками, рассеянными в разных органах: желудочно-кишечном тракте, тучных клетках соединительной ткани, клетками почек, семенных пузырьков и т.д. Эти эндокринные клетки как бы представляют эндокринную систему на периферии.

Классификация гормонов. Здесь уместно привести несколько классификаций.

1.Анатомическая. Она основана на месте природного синтеза гормонов: гипоталамус, гипофиз, поджелудочная железа и т.д. Так, в гипоталамусе

вырабатываются 10 рилизинг-факторов (нейрогормонов), 7 из них (соматолиберин, люлиберин, фоллиберин, тиролиберин, кортиколиберин, пролактолиберин, меланолиберин) названы либеринами. Они стимулируют выделение тропных гормонов клетками гипофиза. 3 других гормона гипоталамуса называют статинами (соматостатин, пролактостатин, меланостатин); они тормозят синтез и секрецию гипофизарных гормонов.

В передней доле гипофиза вырабатываются: соматотропин, кортикотропин, тиротропин, пролактин, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны. В средней доле – меланоцитостимулирующий гормон, а в задней доле накапливаются вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. Гормоны гипофиза регулируют образование и секрецию гормонов в периферических эндокринных железах и частично действуют непосредственно на обмен веществ периферических тканей и органов.

В щитовидной железе вырабатывается 3 гормона: тироксин, трийодтиронин и кальцитонин, а в паращитовидных железах – паратгормон, кальцитонин и кальцитриол.

Надпочечники разделяются на корковый и мозговой слои. В мозговом слое вырабатываются адреналин и норадреналин. Эта часть находится под непосредственным влиянием нервной системы. Корковый слой надпочечников вырабатывает глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые гормоны.

В островках поджелудочной железы образуются: глюкагон (α -клетки) и инсулин (β -клетки). Наконец, в половых железах вырабатываются: эстрадиол (женский половой гормон), прогестерон (женский половой гормон) и тестостерон (мужской половой гормон).

2. По химическому составу различают: пептидные или белковые гормоны (например, СТГ, глюкагон и др.); гормоны аминокислотной природы (тироксин, адреналин); гормоны стероидной природы, в основе которых лежит кольцо холестерина (кортикостероиды, половые гормоны).

3. По механизму передачи сигналов:

- пептидные гормоны и адреналин. Они не проникают через мембрану, а связываются с рецепторами мембран;

- стероидные гормоны, являясь гидрофобными соединениями, проникают через мембраны и в клетке связываются со своим рецептором.

В настоящее время широко используется классификация гормонов по их биологическим функциям:

- гормоны, регулирующие обмен углеводов, жиров, аминокислот (инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды);

- гормоны, регулирующие водно-солевой обмен (минералокортикоиды, антидиуретический гормон);

- гормоны, регулирующие обмен кальция и фосфатов (паратгормон, кальцитонин, кальцитриол);

- гормоны, регулирующие репродуктивную функцию (половые гормоны);

- гормоны, регулирующие функции периферических эндокринных желез. Это тропные гормоны гипофиза: кортикотропин, тиротропин, гонадотропин.

Механизм действия гормонов. Не все ткани одинаково реагируют на действие гормона. Различают следующие варианты действия гормонов: мембранный, мембранно-внутриклеточный и цитозольный.

Мембранный тип. Гормон в месте связывания с мембраной клеток изменяет проницаемость ее для глюкозы, аминокислот и некоторых ионов. Иными словами, гормон действует как аллостерический эффектор транспортных систем мембран. Этот

тип действия гормонов встречается редко; он наиболее полно изучен для инсулина, который обладает как мембранным, так и мембранно-внутриклеточным действием.

Мембранно-внутриклеточный механизм. Он характерен для гормонов, которые не проникают в клетку (пептидные гормоны и адреналин) и поэтому влияют на обмен веществ опосредовано, через химические посредники, находящиеся в клетке. К таким вторичным посредникам или мессенджерам относятся цАМФ, цГМФ, ионы кальция и адениловый олигонуклеотид. Гормон, взаимодействуя с мембранными рецепторами, регулирует образование вторичных посредников клетки, а те, в свою очередь, влияют на активность и количество ферментов, изменяя тем самым метаболизм. Мессенджеры инициируют образование циклических нуклеотидов через аденилатциклазу или гуанилатциклазу. Первая система контролирует образование цАМФ, а вторая – цГМФ:

Аденилатциклаза встроена в мембрану и состоит из трех взаимосвязанных частей:

- узнающей (R), представленной набором мембранных рецепторов и находящейся снаружи;
- сопрягающей (N), представленной особым белком (N-белок), который пронизывает мембрану и имеет участок для связывания и расщепления ГТФ;
- каталитической (C), являющейся ферментом, т.е. собственно аденилатциклазой, которая катализирует образование цАМФ по следующей схеме: $ATP \rightarrow 3',5'-AMP + H_4P_2O_7$.

Комплекс гормон-рецептор взаимодействует с N-белком и изменяет его конформацию. В результате этого ГДФ, связанный с неактивным N-белком, замещается на ГТФ. Комплекс N-белок-ГТФ является аллостерическим активатором аденилатциклазы, а активация фермента приводит к наработке цАМФ внутри клетки из АТФ (рис.96).

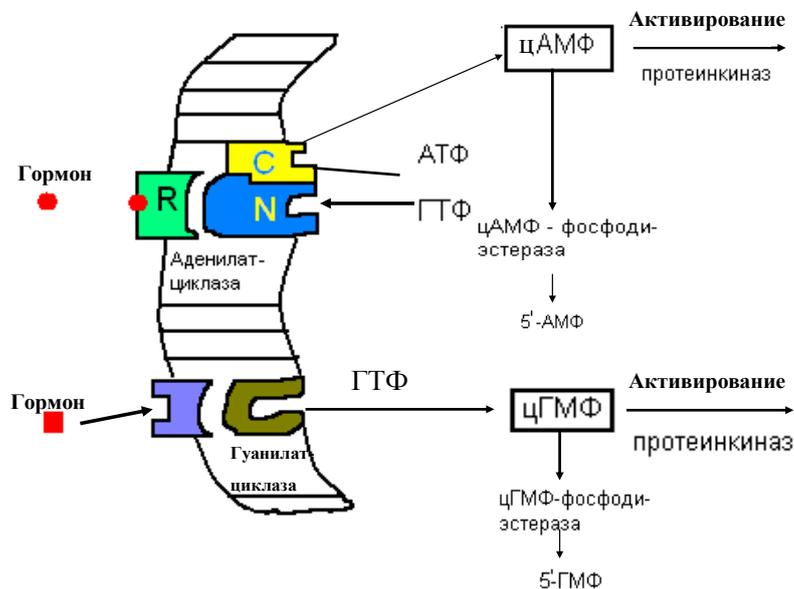


Рисунок 57 – Схема мембранно-цитозольного механизма действия гормонов на метаболизм клеток

Похожим образом запускается образование другого посредника – цГМФ.

Циклические нуклеотиды далее активируют протеинкиназы, локализованные во всех отсеках цитоплазмы и ядре. Протеинкиназы состоят из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц. Присоединение к регуляторным субъединицам цАМФ

способствует диссоциации тетрамера. При этом каталитические субъединицы объединяются в димер, который и является активной формой протеинкиназы. Разные протеинкиназы фосфорилируют разные белки. Поэтому биологические эффекты окажутся разными, что и позволяет определять нормальную жизнедеятельность клетки. Более того, функция одних белков после фосфорилирования их протеинкиназами активируется, а функция других угнетается. Поэтому, казалось бы однотипная протеинкиназная реакция инициирует спектр разнообразных биологических эффектов. Гидролиз циклических нуклеотидов осуществляют фосфодиэстеразы.

Сравнительно недавно выяснена роль ионов кальция в регуляции обмена веществ. Внутриклеточное содержание Ca^{2+} очень мало – 10^{-7} моль/л, тогда как вне клетки его содержание равно 10^{-3} . Ионы кальция поступают из внешней среды по двум «кальциевым каналам» в мембране. Этот процесс регулируется Ca^{2+} -АТФазой клеточной мембраны, которая за счет энергии АТФ откачивает Ca^{2+} в обмен на Na^+ из цитоплазмы во внешнюю среду. Внутри клетки ионы кальция депонируются в матриксе митохондрий, а в мышечной ткани – в цистернах саркоплазматического ретикулума. Кальций взаимодействует с Ca-связывающим белком цитоплазмы кальмодулином. Полученный комплекс изменяет активность разных ферментов, что, в свою очередь, изменяет биохимические функции клеток.

Таким образом, чувствительность тканей и органов к внеклеточным регуляторам зависит от набора связывающих их мембранных рецепторов, а специфическое регуляторное влияние определяется тем внутриклеточным посредником, через который гормон-рецепторный комплекс преимущественно влияет на метаболизм.

Цитозольный механизм действия. Этот механизм характерен для гормонов, способных проникать через липидный слой плазматической мембраны. Такие гормоны, например стероидные гормоны и иодтиронины, проникают внутрь клетки и образуют комплекс с цитозольными рецепторами. Этот комплекс влияет на активность генов, регулирует количество ферментов, а значит обмен веществ и функции клетки. Схематически цитозольный механизм показан на рисунке 58.

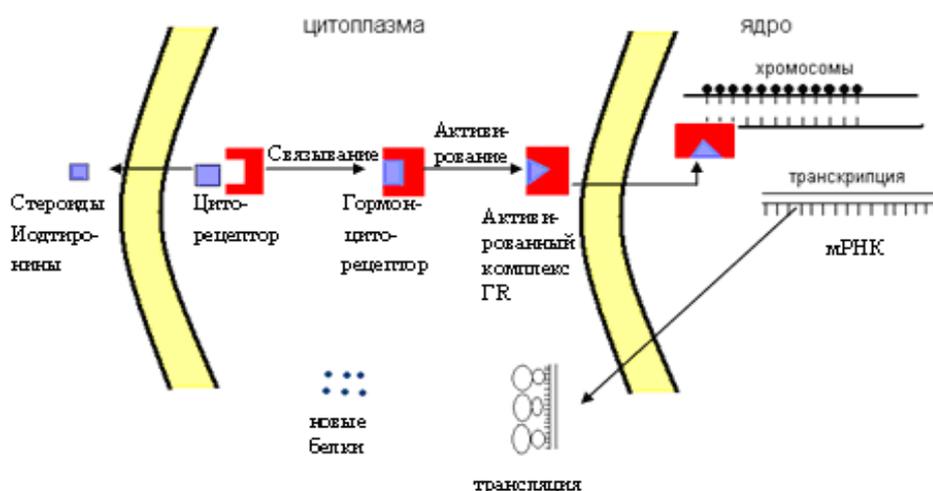


Рисунок 58– Схема цитозольного механизма действия гормонов

Для стероидных гормонов или гормонов прямого типа действия, характерна регуляция роста и дифференцировки клеток, т.е. влияние на развитие организма.

Вопросы для самоконтроля

1. Общие представления о гормонах
2. Классификация гормонов
3. Механизм действия гормонов
4. Некоторые гормоны эндокринных желез

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Титова, Н. М.* Биохимия и молекулярная биология : метод, указания к самостоятельной работе / сост. : Т. Н. Замай, Г. И. Боровкова и др. - Красноярск : ИПК СФУ, 2008. - (Биохимия и молекулярная биология : УМКД № 175-2007 / рук. Н. М. Титова).
3. *Коничев, А. С.* Молекулярная биология : учебник для студентов пед. вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. - М. : Изд. центр «Академия», 2003. - 400 с. Агол, В. А. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот : учебник для биол. спец. вузов / В. А. Агол, А. А. Богданов, В. А. Гвоздев ; под ред. А. С. Спирина. - М. : Вышш. шк., 1990. - 352 с. ISBN 978-5-76-95-4986-1
4. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3

Дополнительная

1. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
2. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
3. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
4. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
5. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
6. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с
7. *Буришина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
8. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.
9. базы данных, информационно-справочные и поисковые системы, Агропоиск, полнотекстовая база данных иностранных журналов Doal, поисковые системы Rambler, Yandex, Goog.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Березов, Т. Т.* Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Медицина, 2012. - 704 с. ISBN 978-5-2251-0013-1.
2. *Горбатова, К.К.*, Биохимия молока и молочных продуктов [Текст]: учебник / К. К. Горбатова. - 4-е изд., перераб. и доп. - СПб. : ГИОРД, 2010. - 336 с. : ил. - ISBN 978-5-98879-112-6
3. *Григорьев, В. С.*, Лекции по биохимии с основами физической и коллоидной химии: Учеб. пособие [Текст] : учебное пособие / В.С. Григорьев. - Самара : СГСХА, 2003. - 437 с.
4. *Данилова, Н. С.*, Физико-химические и биохимические основы производства мяса и мясных продуктов : учебное пособие / Н. С. Данилова. - М. : Колос С, 2008. - 280 с. : ил. - (Учебники и учеб. пособия для студентов высш. учеб. заведений). - ISBN 978-5-9532-0513-9
5. *Пустовалова, Л. М.*, Основы биохимии для медицинских колледжей [Текст] : учебное пособие / Л. М. Пустовалова. - Ростов н/Д. : Феникс, 2003. - 448 с. - (Серия "Медицина для вас"). - ISBN 5-222-03395-3
6. *Ленинджер, А.*, Основы биохимии. М.: Мир. – 1985.–В 3-х том.-1050 с.
7. *Тюкавкина, Н.А.*, Биоорганическая химия./ Бауков Ю.И. – М.: Медицина – 1991. 528 с. ISBN 5-7107-8994-1
8. *Блинов, В.А.*, Основы клинической биохимии человека и животных./ Калюжный И.И. – Саратов: ПКИ. – 1996. – 246 с. ISBN 5-7633-0783-6
9. *Буршина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. Методические указания. В 2-х частях. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
10. *Гидранович, В.И.* Биохимия. Минск: ТетраСистемс, – 2012. – 528 с. ISBN 978-985-536-244-0
11. *Блинов, В.А.*, Биологическая химия (курс лекций)/ В.А. Блинов, И.А. Сазонова; ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов: «Экспресс-тиражирование», 2007. – 398 с
12. *Буршина, С.Н.*, Биологическая химия с основами физической и коллоидной. Методические указания. В 2-х частях./ Зеленцова Е.Н., Шапулина .А., Пилипченко О.В. – Саратов, 2009. – 124 с., 88 с.
13. *Серянов Ю.В.* Краткий курс биохимии. Учебное пособие для студентов биомедицинских специальностей и аспирантов./ Фоменко Л.А., – Саратов: «СГТУ» - 2007. – 150 с.
14. *Коницев, А.С.* Молекулярная Биология: учебник для студентов пед. Вузов/ А.С. Коницев, Г.А. Севастьянова.-М: Изд. Центр «Академия»,2003.-400 с.
15. *Агол, В.А.* Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот: учебник для биол спец. Вузов/ В.А.Агол, А.А.Богданов; В.А. Говоздев; под ред. А.С.Спирина.-М.: Высш.шк.,1990.-352 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Лекция 1. Цель и задачи предмета, разделы и основные направления биохимии и молекулярной биологии. Химический состав живых организмов. Биохимические функции субклеточных структур.....	4
Лекция 2. Общее понятие об обмене веществ и энергии как едином взаимосвязанном процессе. Метаболизм, анаболизм, катаболизм. Этапы обмена веществ.....	10
Лекция 3. Энергетический обмен. Обмен простых углеводов. Обмен аминокислот. Факторы, влияющие на метаболизм белков. Главные вещества в организме.....	15
Лекция 4. Обмен и функции углеводов . Переваривание и всасывание. Анаэробный и аэробный гликолиз. Глюконеогенез. Биосинтез и распад гликогена.....	31
Лекция 5. Обмен и функции липидов. Переваривание липидов. транспортные липопротеины. окисление и биосинтез жирных кислот.....	53
Лекция 6. Матричные синтезы. Биосинтез ДНК (репликация). Биосинтез РНК (трансляция). Ингибиторы матричных биосинтезов.....	69
Лекция 7. Строение, свойства и функции биомембран. Биоэнергетика.....	77
Лекция 8. Принципы регуляции метаболизма. Характеристика уровней регуляции (ЦНС, гормональный и клеточный).....	87
Лекция 9. Принципы регуляции метаболизма. Характеристика уровней регуляции (ЦНС, гормональный и клеточный).....	97
Библиографический список	103
Содержание	104

