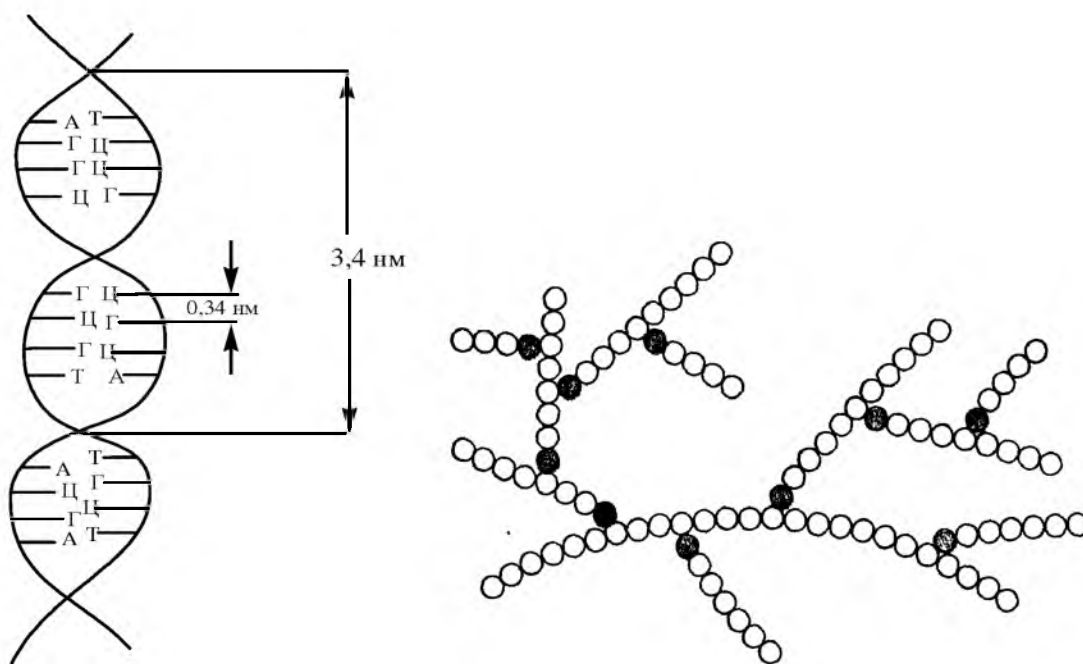


И. В. КОТОВИЧ
О. П. ПОЗЫВАЙЛО

СТАТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

ПОСОБИЕ



МОЗЫРЬ
2012

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования
«Мозырский государственный педагогический университет
имени И. П. Шамякина»

И. В. Котович
О. П. Позывайло

СТАТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

Пособие

*Рекомендовано учебно-методическим объединением
по образованию в области физической культуры*

Мозырь
2012

УДК 577.11 (076)

ББК 28.672 я73

К73

Авторы: **И. В. Котович**, кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии УО МГПУ им. И. П. Шамякина;
О. П. Позывайло, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры биологии УО МГПУ им. И. П. Шамякина

Рецензенты:

кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой химии УО БГПУ им. М. Танка

Ф. Ф. Лахвич,

кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой химии УО ГГУ им. Ф. Скорины

Н. И. Дроздова

Печатается по решению редакционно-издательского совета
учреждения образования
«Мозырский государственный педагогический университет
имени И. П. Шамякина»

Котович, И. В.

К73 Статическая биохимия : пособие / И. В. Котович, О. П. Позывайло. –
Мозырь : УО МГПУ им. И. П. Шамякина, 2012. – 179 с.
ISBN 978-985-477-495-4.

Пособие предназначено для изучения важнейших тем дисциплины «Биохимия». Содержит сведения о химическом составе организма человека, строении, физико-химических свойствах и биологической роли белков, нуклеиновых кислот, липидов, углеводов, ферментов, витаминов и гормонов, вопросы для самоконтроля.

Предназначено для студентов, обучающихся по специальности 1-03 02 01 «Физическая культура».

УДК 577.11 (076)

ББК 28.672 я73

ISBN 978-985-477-495-4

© Котович И. В., Позывайло О. П., 2012

© УО МГПУ им. И. П. Шамякина, 2012

Учебное издание

Котович Игорь Викторович
Позывайло Оксана Петровна

СТАТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

Пособие

Ответственный за выпуск Е. В. Юницкая
Корректор Е. М. Мельченко, Л. Н. Боженко
Технический редактор Н. В. Ропот
Компьютерная вёрстка и оригинал-макет Л. И. Федула

Подписано в печать 08.10.2012. Формат 60х90 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Ризография. Усл. печ. л.11,19 .
Тираж 171 экз. Заказ 33.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Мозырский государственный педагогический университет
имени И. П. Шамякина».
ЛИ № 02330/0549479 от 14 мая 2009 г.
Ул. Студенческая, 28, 247760, Мозырь, Гомельская обл.
Тел. (0236) 32-46-29

ISBN 978-985-477-495-4



Тема 1

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

- 1.1. Элементарный и молекулярный состав организма человека. Понятие о биогеохимических провинциях и эндемических заболеваниях.
- 1.2. Структура и свойства воды. Роль воды в обмене веществ.
- 1.3. Биологическая роль макроэлементов.
- 1.4. Биологическая роль микроэлементов.
- 1.5. Регуляция водно-минерального обмена.

1.1. Элементарный и молекулярный состав организма человека. Понятие о биогеохимических провинциях и эндемических заболеваниях

По количественному составу в организме человека химические элементы можно разделить на 4 группы: 1) макробиогенные; 2) олигобенные; 3) микробиогенные; 4) ультрабиогенные.

Содержание *макробиогенных* элементов в организме составляет 1% и выше. К ним относят углерод, кислород, азот и водород. Суммарный уровень данных химических элементов в организме находится в пределах 95–98%.

На долю *олигобенных* элементов приходится от 0,01 до 1%. В эту группу входят кальций, фосфор, натрий, калий, хлор, сера.

Макро- и олигобенные элементы часто объединяют общим названием *макроэлементы*.

К *микробиогенным* элементам (микроэлементам) относят железо, медь, кобальт, цинк, марганец, молибден, селен, йод, фтор. Содержание данных элементов находится в пределах от 0,000001 до 0,01%.

Распределение макро- и микроэлементов в тканях организма человека неодинаково, что связано с их функциями. Так, кальций и фосфор депонируются в костной ткани, натрий преобладает в плазме крови и почках, магний – в мышечной ткани, йод – в щитовидной железе, железо, кобальт и медь – в печени, цинк – в поджелудочной железе и половых железах.

Группу *ультрабиогенных* элементов (ультрамикроэлементов) составляют литий, олово, кремний, кадмий, ванадий, хром, ртуть, золото, серебро. Концентрация указанных элементов в организме человека составляет менее 0,000001%. Большинство из этих элементов являются токсичными. Аккумуляция их в организме человека связана с загрязнением окружающей среды.

Макро- и микроэлементы входят в состав органических и неорганических соединений организма, выполняющих определенные функции. Неорганическую фазу составляют вода (60–65%) и минеральные вещества (4–5%).

Минеральные вещества могут содержаться в организме в форме нерастворимых солей (в костной ткани и зубах), в ионизированной форме – в виде катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) и анионов (Cl^- , HCO_3^{2-} , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-}).

Содержание макро- и микроэлементов в организме человека зависит от их количества в почве и растениях. Впервые на такую зависимость (почва → растение → организм человека) указал основоположник биогеохимии академик В. И. Вернадский. Участки земли, различающиеся химическим составом почв и природных вод, было предложено называть биогеохимическими провинциями. Недостаток того или иного элемента в почвах приводит к его дефициту в организме человека и влечет за собой различные эндемические заболевания, характерные для определенного региона. Так, при недостатке йода развивается заболевание эндемический зоб. Поэтому для устранения дефицита тех или иных элементов необходимо использовать их в качестве добавок в пищевые продукты (например, йодированная и фторированная поваренная соль).

К основным органическим соединениям относятся белки (15–20%), липиды (10–15%), углеводы (1–2%) и нуклеиновые кислоты (менее 1%).

1.2. Структура и свойства воды. Роль воды в обмене веществ

Молекула воды представляет собой полярное соединение (электрический диполь). Электрофильный атом кислорода притягивает электроны от атомов водорода и приобретает частично отрицательный заряд (δ^-), а атомы водорода – частично положительный (δ^+). В результате этого у молекул воды за счет водородных связей появляется способность образовывать структурные агрегаты (ассоциаты, рисунок 1.2.1).

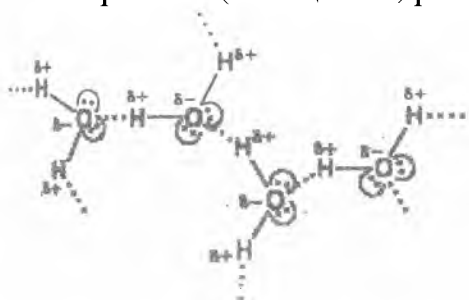


Рисунок 1.2.1 – Водородные связи между молекулами воды

Энергия водородной связи составляет 12–30 кДж/моль, что значительно ниже по сравнению с ковалентной связью (200–400 кДж/моль).

Структура воды обуславливает ее физико-химические свойства. Для воды характерны: 1) высокая теплоемкость, температура кипения, текучесть и 2) низкая вязкость.

Содержание воды в организме человека зависит от его возраста. У новорожденных на долю воды приходится 75%, взрослых людей – 60–65%, у лиц старше 50 лет – 50–55%.

Вода выполняет следующие биологические *функции*.

- 1) Растворитель большинства органических и неорганических соединений.
- 2) Благодаря высокой теплоемкости обеспечивает постоянство температуры тела (терморегуляторная функция).
- 3) Способствует сохранению внутриклеточного давления и формы клеток (тургор).
- 4) Обладая низкой вязкостью и высокой текучестью, вода представляет собой подвижную жидкость, выполняющую транспортные функции.
- 5) Стабилизирует пространственную структуру белковых молекул.
- 6) Участвует в окислительно-восстановительных процессах, реакциях гидролиза и гидратации.

Потеря 4–5% воды вызывает сильную жажду и приводит к снижению работоспособности, 10–15% – вызывает тяжелые нарушения обменных процессов, а 20–25% – к смерти.

Различают *экзогенную* и *эндогенную* воду. Экзогенная вода поступает вместе с пищей (2150–2350 мл в сутки). Эндогенная вода (350–450 мл в сутки) образуется при окислении органических соединений (липидов, углеводов и белков).

Внутриклеточная вода занимает 65–70% общего количества воды, а *внеклеточная* – 30–35%.

1.3. Биологическая роль макроэлементов

Среднее содержание основных макроэлементов и потребность в них организма человека представлены в таблице 1.3.1.

Кальций входит в состав костной ткани, принимает участие в свертывании крови и в проведении нервных импульсов, активирует ряд ферментов (АТФ-азу, креатинкиназу).

Фосфор является компонентом костной ткани, входит в состав нуклеиновых кислот, нуклеотидов, макроэргических соединений (АТФ, ацилфосфатов, енолфосфатов, креатинфосфата), фосфорных эфиров углеводов, фосфо- и нуклеопротеинов, фосфатной буферной системы. Обмен кальция и фосфора тесным образом связан с метаболизмом витамина D и гормонов паращитовидных желез (паратормона и кальцитонина).

Таблица 1.3.1 – Содержание основных макроэлементов и потребность в них организма взрослого человека

Макроэлемент	Содержание в организме		Суточная потребность, г
	%	г	
Кальций	2,00–2,10	1400–1600	0,8–1,2
Фосфор	1,10–1,20	770–850	1,0–2,0
Калий	0,25–0,26	180–200	3,0–5,0
Хлор	0,15–0,17	100–120	6,0–8,0
Натрий	0,10–0,12	70–85	4,0–5,0
Магний	0,03–0,04	20–30	0,4–0,5

Натрий является внеклеточным элементом. Он сосредоточен главным образом в плазме крови и в почках. Натрий участвует в регуляции водно-минерального обмена, осмотического давления плазмы крови. Он входит в состав буферных систем (белковой, гидрокарбонатной, фосфатной), поддерживающих кислотно-щелочной баланс организма. Натрий принимает участие в проведении нервных импульсов, в работе Na^+, K^+ -насоса.

Калий в отличие от натрия – внутриклеточный элемент. Он регулирует осмотическое давление внутри клетки. Входит в состав гемоглобиновой и ряда других буферных систем организма, принимает участие в передаче нервных импульсов, функционировании Na^+, K^+ -насоса, стимулирует сердечно-сосудистую деятельность.

Магний активирует ряд ферментов (гексокиназу, фосфофруктокиназу, пируваткиназу и др.), участвует в процессах окислительного фосфорилирования и синтеза белка.

Хлор входит в состав соляной кислоты желудочного сока, вместе с ионами натрия обеспечивает регуляцию водно-минерального обмена и осмотического давления плазмы крови.

Сера входит в состав ряда аминокислот (цистеина, метионина) и белков (кератинов и др.). Она является составным компонентом ряда сульфатов, принимающих участие в обезвреживании токсических соединений (фенола, крезола, индола, скатола).

1.4. Биологическая роль микроэлементов

Железо входит в состав многих белков (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы, пероксидазы, трансферрина, гемосидерина и др.), недостаток железа приводит к анемии (малокровию). Суточная потребность организма взрослого человека находится в пределах 10–18 мг.

Медь восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное, необходимое для синтеза гемоглобина. В составе цитохромов а и а₃ медь принимает участие в процессах окислительного фосфорилирования. Основная транспортная форма меди в плазме крови – церулоплазмин. Данный белок также является компонентом антиоксидантной системы организма, снижающей интенсивность процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран. Медь является активатором фермента тирозингидроксилазы, участвующей в образовании черного пигмента кожи меланина. Потребность организма в меди составляет 2 мг/сутки.

Кобальт входит в состав витамина В₁₂ (кобаламина). Вместе с железом и медью он необходим для процессов кроветворения. Суточная потребность организма взрослого человека в кобальте составляет 0,1–0,2 мг.

Йод входит в состав гормонов щитовидной железы – тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃). Недостаток йода в организме человека приводит к *эндемическому зобу*. Потребность организма человека в данном микроэлементе составляет 0,1–0,2 мг.

Цинк необходим для формирования четвертичной структуры инсулина. Он активирует выработку половых гормонов. Цинк входит в состав многих ферментов (лактатдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, карбоксипептидазы и др.). Суточная потребность организма взрослого человека в цинке находится в пределах 10–15 мг.

Обмен *селена* тесно связан с метаболизмом витамина Е. Селен является компонентом антиоксидантной системы. Он входит в состав фермента глутатионпероксидазы, снижающего скорость перекисного окисления липидов и защищающего клетки от распада. Потребность взрослого человека в селене составляет 0,5 мг/сутки.

Молибден входит в состав фермента ксантиноксидазы, принимающего участие в образовании мочевой кислоты – одного из конечных продуктов белкового обмена в организме человека.

Марганец является активатором ряда ферментов (изоцитратдегидрогеназы, гексокиназы, фосфофруктокиназы, енолазы и др.). Суточная потребность в данном микроэлементе – 5–10 мг.

Фтор входит в состав зубов. Потребность в нем организма взрослого человека составляет 2–4 мг/сутки. Недостаток фтора приводит к кариесу, а избыток – к флюорозу.

1.5 Регуляция водно-минерального обмена

Нарушение водно-минерального обмена в организме человека приводит к серьезным заболеваниям. Так, при избыточном накоплении воды в тканях развиваются отеки. Они могут возникать при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологиях почек, а также при голодании. Уменьшение содержания воды приводит к обезвоживанию организма. Такое явление наблюдается при сахарном и несахарном диабете, при ограничении поступления в организм воды, при усиленных мышечных нагрузках на фоне высокой температуры и низкой влажности окружающей среды. Для предотвращения вышеуказанных состояний в организме человека функционируют определенные механизмы поддержания водно-солевого баланса.

Регуляция водно-минерального обмена осуществляется нейрогуморальным путем, т. е. через центральную нервную систему и железы внутренней секреции. Поступление экзогенной воды сопровождается чувством жажды. Дефицит воды приводит к сгущению крови и в ней повышается осмотическое давление, что улавливается осморорецепторами. От них информация поступает в кору головного мозга, где и формируется чувство жажды.

К гормонам, регулирующим водно-минеральный обмен, относятся вазопрессин и альдостерон.

Вазопрессин (антидиуретический гормон) вырабатывается гипоталамусом, а затем поступает в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), откуда и выделяется в кровь. Клетки-мишени данного гормона находятся в почечных канальцах, где он обеспечивает реабсорбцию (обратное всасывание) воды из первичной мочи в кровь. При недостатке вазопрессина возникает полиурия (несахарный диабет), характеризующаяся избыточным мочеотделением (диурезом).

Альдостерон синтезируется в коре надпочечников. В почках он задерживает ионы натрия, участвующие в регуляции водно-минерального обмена.

Выделение воды из организма в определенной степени стимулируется тироксином щитовидной железы.

**Контрольные вопросы и задания по теме
«Химический состав организма человека»**

1. Приведите примеры макробиогенных, олигобенных, микробиогенных и ультрабиогенных химических элементов. Какие факторы определяют их содержание в тканях организма человека?
2. В чем состоит значение воды для организма человека? Расшифруйте термины «экзогенная вода» и «эндогенная вода».
3. Что означают термины «биогеохимические провинции» и «эндемические заболевания»?
4. Охарактеризуйте значение макро- и микроэлементов для организма человека, заполнив следующую таблицу:

Макроэлемент (микроэлемент)	Суточная потреб- ность, г	Место локализации и содержание в организме	Биологиче- ская роль	Клинические признаки недостатка макроэлемента (микроэлемента)

5. Каким образом обеспечивается регуляция водно-минерального обмена в организме человека? Охарактеризуйте механизмы действия гормонов, участвующих в регуляции водно-минерального баланса.

Тема 2

БЕЛКИ

- 2.1. Общее представление о белках, распространение их в природе и биологическая роль.
- 2.2. Строение белков.
 - 2.2.1. Элементарный состав белков.
 - 2.2.2. Протеиногенные аминокислоты.
 - 2.2.2.1. Классификация, номенклатура, изомерия аминокислот.
 - 2.2.2.2. Строение и биологическая роль аминокислот.
 - 2.2.2.3. Физико-химические свойства аминокислот.
 - 2.2.3. Структурная организация белков. Типы связей в белковых молекулах.
- 2.3. Физико-химические свойства белков.
- 2.4. Классификация белков.
- 2.5. Характеристика отдельных групп простых и сложных белков.

2.1. Общее представление о белках, распространение их в природе и биологическая роль

Живые организмы характеризуются рядом свойств, отличающих их от неживой природы. Это высокая упорядоченность, сложность структурной организации, способность к самовоспроизведению и самообновлению в результате обмена веществ. Почти все эти свойства связаны с белками, которые составляют основу структуры и функции живых организмов.

Белки представляют собой высокомолекулярные азотсодержащие органические соединения, состоящие из остатков α -L-аминокислот, соединенных в строго определенной последовательности в полипептидной цепи.

Природные белки построены из 20 различных аминокислот. Для каждого белка характерно определенное количество аминокислот и определенная их последовательность, что и обуславливает огромное количество разнообразных белков.

В природе существует $10^{10} - 10^{12}$ различных белков, обеспечивающих существование 10^6 видов живых организмов различной сложности организации, начиная от вирусов и заканчивая человеком. Каждый организм при этом характеризуется уникальным набором белков. Фенотипические признаки и многообразие функций обусловлены специфичностью объединения этих белков во многих случаях в виде над- и мультимолекулярных структур, в свою очередь определяющих ультраструктуру клеток и их органелл.

В организме человека насчитывается более 100 000 разнообразных белков.

Белки выполняют множество разнообразных функций, характерных для живых организмов, главными из которых являются следующие.

Структурная функция. Белки, выполняющие данную функцию, занимают по количеству первое место среди других белков организма человека. Среди них важнейшую роль играют такие фибриллярные белки, как коллаген соединительной ткани, кератин кожи и ее производных, эластин сосудистой стенки. Большое значение имеют комплексы белков с углеводами в формировании ряда секретов: мукоидов, муцина и др. В комплексе с фосфолипидами белки участвуют в образовании мембран клеток.

Каталитическая функция. Данную функцию выполняют специфические белки – ферменты. Они катализируют протекающие в организме реакции, лежащие в основе процессов жизнедеятельности.

Защитная функция. Иммунная система обеспечивает синтез специфических защитных белков-антител в ответ на поступление в организм бактерий, токсинов, вирусов или чужеродных белков. Высокая специфичность взаимодействия антител с антигенами (чужеродными веществами) способствует узнаванию и нейтрализации биологического действия антигенов. Защитная функция белков проявляется также и в способности ряда белков плазмы крови, в частности фибриногена, к свертыванию, что предохраняет организм от потери крови при ранениях.

Гормональная функция. В регуляции обменных процессов, протекающих в организме человека, важное место занимают гормоны, ряд из которых являются белками и полипептидами (например, гормоны поджелудочной железы, гипофиза, паращитовидных желез). В частности гормон поджелудочной железы инсулин снижает уровень глюкозы в крови, а его антагонист глюкагон – повышает.

Транспортная функция. Дыхательную функцию крови, связанную с переносом кислорода, выполняет гемоглобин эритроцитов. В транспорте липидов принимают участие альбумины и глобулины сыворотки крови. Ряд белков сыворотки крови образует комплексы с медью (церулоплазмин), железом (трансферрин) и другими соединениями, доставляя их в соответствующие органы-мишени.

Сократительная функция. В процессе мышечного сокращения участвуют белки миофибрилл, актин и миозин.

Питательная функция. Эту функцию выполняют резервные белки, являющиеся источниками питания для плода, например белки яйца овальбумины. Основной белок молока казеин также выполняет питательную функцию.

Белки также участвуют в экспрессии генетической информации, генерировании и передаче нервных импульсов, регуляции онкотического давления в клетках и крови, в поддержании постоянства кислотно-щелочного баланса и в других жизненно важных функциях организма.

2.2. Строение белков

2.2.1. Элементарный состав белков

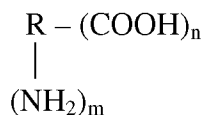
Содержание белков в организме человека в среднем составляет 16–20% от массы организма или 45–50% от сухой массы. В растениях содержится значительно меньше белков (в семенах 10–13%, в стеблях, листьях и корнях до 3%, во фруктах до 1%).

Элементарный состав белков представлен 50–54% углерода, 21–23% кислорода, 6,5–7,3% водорода, 15–17% азота, 0,5% серы. В составе ряда белков в небольших количествах также присутствуют фосфор, железо, марганец, магний, медь, цинк, молибден, йод и др. элементы. Таким образом, кроме углерода, кислорода и водорода, входящих практически во все органические биополимеры, обязательным компонентом белков является азот. Поэтому белки принято называть *азотсодержащими* органическими веществами.

2.2.2. Протеиногенные аминокислоты

2.2.2.1. Классификация, номенклатура, изомерия аминокислот

Аминокислоты – это гетерофункциональные соединения, имеющие в своей структуре карбоксильную ($-\text{COOH}$) и амино- ($-\text{NH}_2$) группы.



Классификация аминокислот. В зависимости от характера углеводородного радикала аминокислоты подразделяют на циклические и ациклические. Циклические аминокислоты в свою очередь делят на ароматические и гетероциклические.

По количеству функциональных групп различают моноаминомонокарбоновые (1 аминогруппа и 1 карбоксил), моноаминодикарбоновые (1 аминогруппа и 2 карбоксила) и диаминомонокарбоновые (2 аминогруппы и 1 карбоксил) аминокислоты.

В зависимости от положения аминогруппы относительно карбоксила различают α -, β -, γ - и т. д. аминокислоты.

По биологическому значению аминокислоты делят на заменимые и незаменимые. Заменимые аминокислоты могут синтезироваться в организме человека и животных. Незаменимые аминокислоты неспособны к такому синтезу и должны поступать в организм экзогенным путем (с пищей или кормом). В составе полноценных белков должны присутствовать все незаменимые аминокислоты в достаточных

количествах и в необходимых соотношениях. Абсолютно незаменимых аминокислот для всех видов живых организмов *восемь* (*метионин, треонин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, фенилаланин, триптофан*). В то же время следует отметить, что для некоторых живых существ, а также в определенные периоды развития организма, ряд других аминокислот также становится необходимым компонентом рациона. Так, например, гистидин – незаменимая аминокислота для крыс. Для детей и растущих животных помимо вышеуказанных 8 аминокислот требуется также гистидин и аргинин, для птиц во время линьки – глицин.

Номенклатура. При названии аминокислот используют тривиальную, радикально-функциональную и заместительную номенклатуру.

Тривиальная номенклатура чаще всего употребляется для названия аминокислот. В ней отражаются особо заметные свойства, источник нахождения и т. д. Например, глицин (от греч. гликос – сладкий). Для аминокислот также используют и трехбуквенные русские или английские обозначения (глицин обозначается *гли* или *gly*).

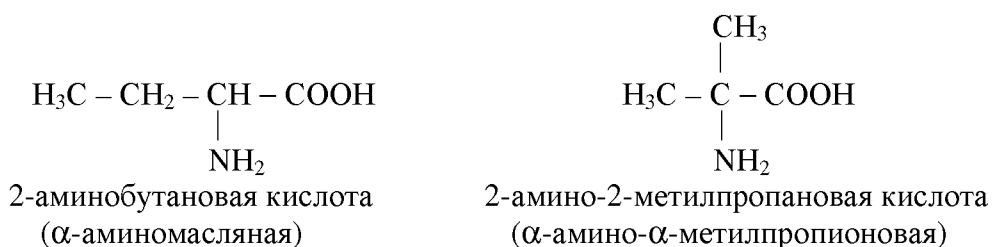
В названии аминокислот по **радикально-функциональной** номенклатуре отражается тривиальное название соответствующей карбоновой кислоты, а наличие аминогруппы и других функциональных групп указывается в виде префикса с соответствующей буквой греческого алфавита. Например, глицин по этой номенклатуре будет иметь следующее название: α-аминоуксусная; серин – α-амино-β-гидроксипропионовая; лейцин – α-амино-γ-метилвалериановая; фенилаланин – α-амино-β-фенилпропионовая.

При названии аминокислот по **заместительной** номенклатуре указывается название соответствующей карбоновой кислоты по этой же номенклатуре, а наличие аминогруппы показывается в виде префикса амино- с цифрой, обозначающей местоположение этой группы. Также в виде префикса указывается наличие других функциональных групп или заместителей. Так, глицин по этой номенклатуре будет называться 2-аминоэтановая кислота; серин – 2-амино-3-гидроксипропановая кислота.

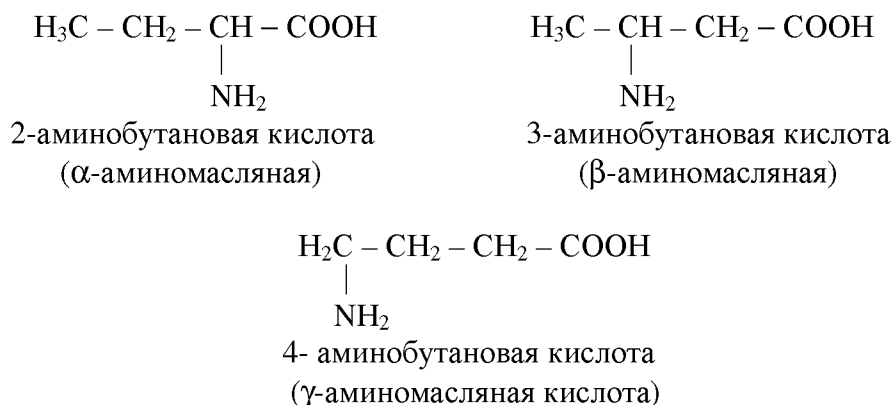
Изомерия аминокислот. Для аминокислот характерна структурная и пространственная изомерия.

Структурная изомерия может быть обусловлена разветвлением углеродной цепи и положением аминогруппы относительно карбоксила.

Пример изомерии по разветвлению углеродной цепи

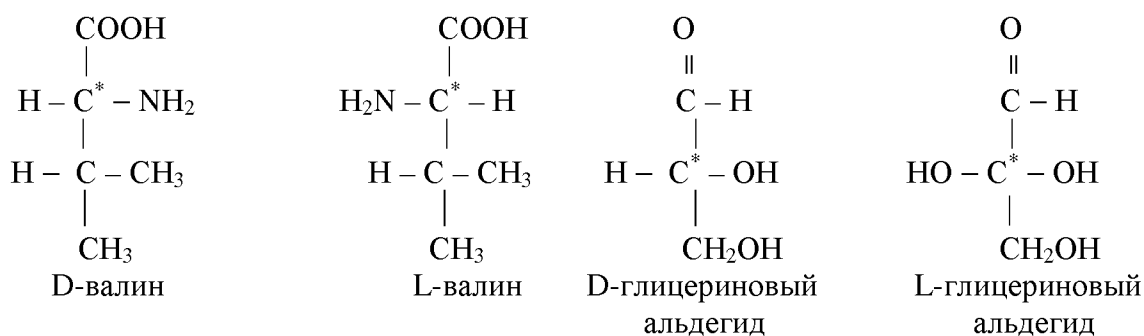


Пример изомерии по положению аминогруппы относительно карбоксила



В состав белков входят α -аминокислоты.

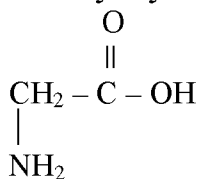
Пространственная изомерия обусловлена наличием у аминокислот ассиметричных атомов углерода. Принадлежность аминокислоты к D- или L-ряду определяется путем сравнения с конфигурацией ассиметричного атома углерода D- или L-глицеринового альдегида, принятого за эталон.



Большинство природных аминокислот относятся к L-ряду. Такие аминокислоты входят в состав белков и называются *протеиногенными*.

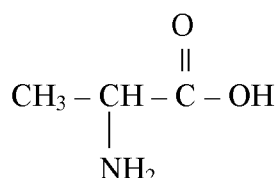
2.2.2.2. Строение и биологическая роль аминокислот

Глицин (Гли; Gly; α -аминоуксусная; 2-аминоэтановая кислота).



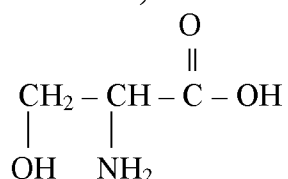
Молекулярная масса (М.м.) = 75 Да; изоэлектрическая точка (pI) = 5,97. Моноаминомонокарбоновая, заменимая аминокислота. Используется в организме человека для синтеза белков, глутатиона, пуриновых оснований, порфиринов, глюкозы и гликогена, серина, креатина, гиппуровой и гликохолевой кислот.

α-Аланин (Ала; Ala; α-аминопропионовая; 2-аминопропановая кислота).



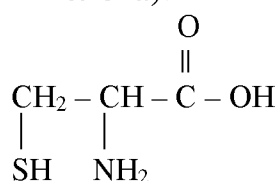
М.м. 89 Да; pI = 6,02. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, заменимая аминокислота. Участвует в синтезе белков, глюкозы и гликогена.

Серин (Сер; Ser; α-амино-β-гидроксипропионовая; 2-амино-3-гидроксипропановая кислота).



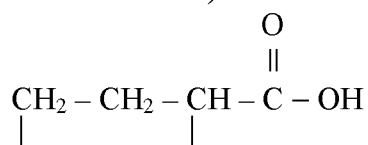
М.м. 105 Да; pI = 5,68. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, заменимая аминокислота. Используется для синтеза белков, глицина, глюкозы и гликогена, этаноламина, фосфатидов.

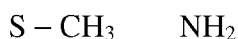
Цистеин (Цис; Cys; α-амино-β-меркаптопропионовая; 2-амино-3-меркаптопропановая кислота).



М.м. 121 Да; pI = 5,02. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, заменимая аминокислота. Участвует в синтезе белков, глутатиона, глюкозы и гликогена, таурина, аминокротола, коэнзима А.

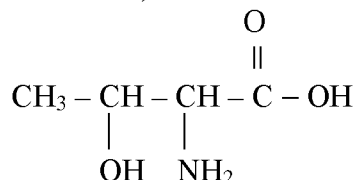
Метионин (Мет; Met; α-амино-γ-метилмеркаптомасляная; 2-амино-4-метилмеркаптобутановая кислота).





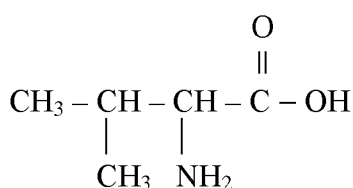
М.м. 149 Да; pI = 5,75. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, незаменимая аминокислота. Входит в состав белков, участвует в синтезе глюкозы и гликогена, цистеина, адреналина, холина, креатина.

Треонин (Тре; Thr; α-амино-β-гидроксимасляная; 2-амино-3-гидроксибутановая кислота).



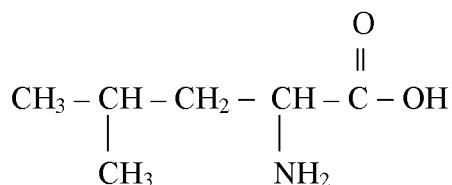
М.м. 119 Да; pI = 6,53. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, незаменимая аминокислота. Используется в организме человека для синтеза белков, глюкозы и гликогена, глицина.

Валин (Вал; Val; α-амино-β-метилмасляная; 2-амино-3-метилбутановая кислота).



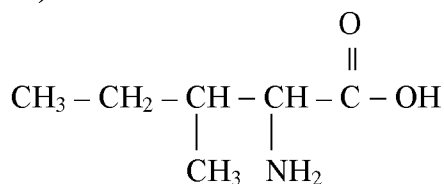
М.м. 117 Да; pI = 5,97. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, незаменимая аминокислота. Принимает участие в синтезе белков, глюкозы и гликогена.

Лейцин (Лей; Leu; α-амино-γ-метилвалериановая; 2-амино-4-метилпентановая кислота).



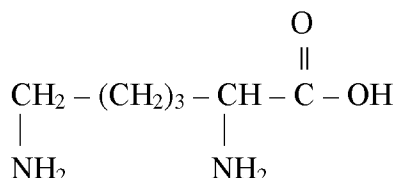
М.м. 113 Да; pI = 5,97. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, незаменимая аминокислота. Участвует в синтезе белков и кетоновых тел.

Изолейцин (Иле; Ile; α-амино-β-метилвалериановая; 2-амино-3-метилпентановая кислота).



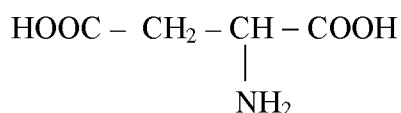
М.м. 113 Да; pI = 5,97. Ациклическая, моноаминомонокарбоновая, незаменимая аминокислота. Принимает участие в синтезе белков, глюкозы, гликогена и кетоновых тел.

Лизин (Лиз; Lys; α, ε-диаминокапроновая; 2,6-диаминогексановая кислота).



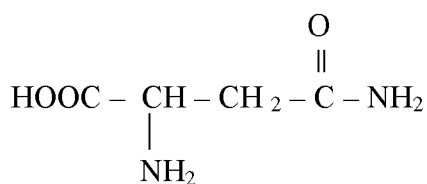
М.м. 146 Да; pI = 9,74. Ациклическая, диаминомонокарбоновая, незаменимая аминокислота. Используется для синтеза белков, глюкозы, гликогена, кетоновых тел.

Аспарагиновая кислота (Асп; Asp; α-аминоянтарная; 2-аминобутандиовая кислота).



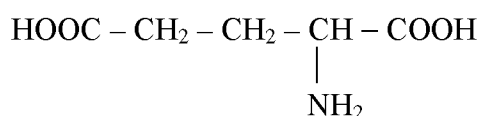
М.м. 133 Да; pI = 2,97. Ациклическая, моноаминодикарбоновая, заменимая аминокислота. Входит в состав белков. Участвует в синтезе глюкозы и гликогена, пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, в реакциях трансаминирования, нейтрализации аммиака.

Аспарагин (Асн; Asn).



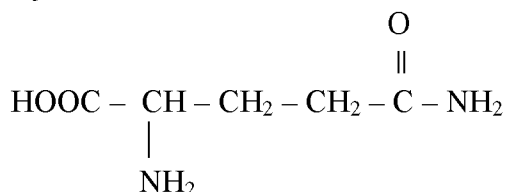
М.м. 132 Да; pI = 5,41. Ациклическая, заменимая аминокислота. Участвует в синтезе белков, глюкозы, гликогена, нейтрализации аммиака.

Глутаминовая кислота (Глу; Glu; α-аминоглутаровая; 2-аминопентандиовая кислота).



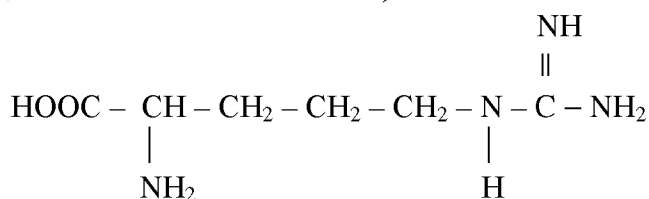
М.м. 147 Да; pI = 3,22. Ациклическая, моноаминодикарбоновая, заменимая аминокислота. Входит в состав белков, трипептида глутатиона. Участвует в синтезе глюкозы и гликогена, в реакциях трансаминирования, окислительного дезаминирования, нейтрализации аммиака.

Глутамин (Глн; Gln).



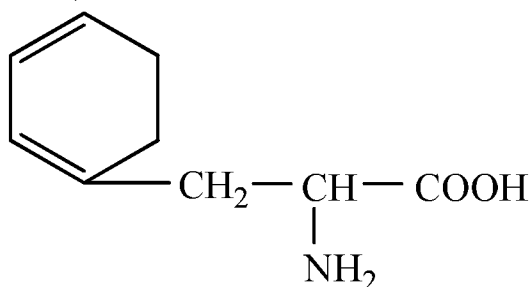
М.м. 146 Да; pI = 5,65. Ациклическая, заменимая аминокислота. Принимает участие в синтезе белков, глюкозы, гликогена, пуриновых оснований нуклеиновых кислот, нейтрализации аммиака.

Аргинин (Арг; Arg; α-амино-δ-гуанидиновалериановая; 2-амино-5-гуанидинопентановая кислота).



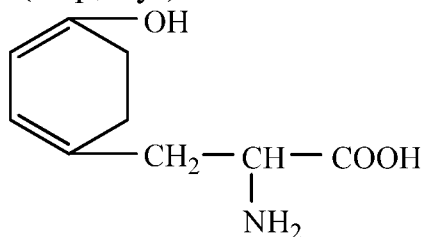
М.м. 174 Да; pI = 10,76. Ациклическая, диаминомонокарбоновая, заменимая аминокислота. Участвует в синтезе белков, глюкозы. Промежуточный метаболит орнитинового цикла биосинтеза мочевины.

Фенилаланин (Фен; Phe; α-амино-β-фенилпропионовая; 2-амино-3-фенилпропановая кислота).



М.м. 165 Да; pI = 5,98. Ароматическая, моноаминомонокарбоновая, незаменимая аминокислота. Используется для синтеза белков, глюкозы и гликогена, кетоновых тел. Из фенилаланина в организме человека ферментативным путем образуется тирозин.

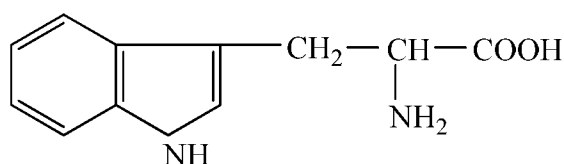
Тирозин (Тир; Tyr).



М.м. 181 Да; pI = 5,65. Он используется для тех же процессов, что и фенилаланин. Кроме того, тирозин участвует в образовании гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина), мозгового слоя надпочечников (адреналина, норадреналина), пигмента меланина, нейромедиатора дофамина.

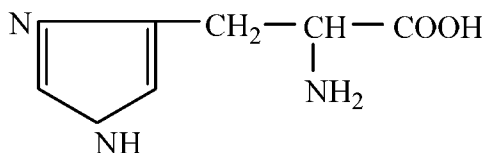
В толстом отделе кишечника при распаде тирозина образуются токсические соединения (фенол, крезол), обезвреживаемые в печени.

Триптофан (Трп; Trp; α-амино-β-индолилпропионовая; 2-амино-3-индолилпропановая кислота).



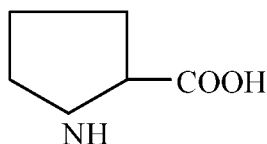
М.м. 204 Да; pI = 5,88. Гетероциклическая, моноамино-монокарбоновая, незаменимая аминокислота. Участвует в синтезе белков, глюкозы и гликогена, кетоновых тел, кофермента НАД (никотинамидадениндинуклеотид), серотонина. При распаде данной аминокислоты в толстом отделе кишечника образуются такие токсические соединения, как индол и скатол, обезвреживаемые в печени.

Гистидин (Гис; His; α-амино-β-имидазолилпропионовая; 2-амино-3-имидазолилпропановая кислота).



М.м. 155 Да; pI = 7,59. Гетероциклическая, моноамино-монокарбоновая, заменимая аминокислота. Используется в организме для синтеза белков, глюкозы и гликогена, гистамина.

Пролин (Про; Pro; α-пирролидинкарбоновая кислота).



М.м. 115 Да; pI = 6,10. Циклическая, заменимая иминокислота.
Участвует в синтезе белков, глюкозы и гликогена.

2.2.2.3. Физико-химические свойства аминокислот

Физические свойства аминокислот. Аминокислоты – твердые, бесцветные вещества, растворимые в воде. Имеют высокие температуры плавления. L-аминокислоты имеют сладкий вкус. Аминокислоты D-ряда – горькие или безвкусные. Большинство аминокислот оптически активны.

Химические свойства аминокислот. Водные растворы моноаминомонокарбоновых аминокислот имеют нейтральную реакцию среды, моноаминодикарбоновых аминокислот – кислую, диаминомонокарбоновых – щелочную.

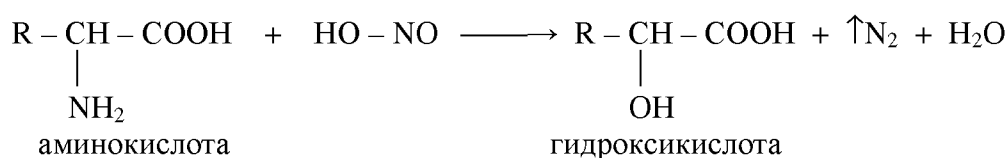
Для аминокислот характерны реакции по карбоксильной группе (как и для карбоновых кислот) и по аминогруппе (как и для аминов). Аминокислоты проявляют амфотерные свойства, т. е. в кислой среде диссоциируют как основания, приобретая положительный заряд, а в щелочной среде диссоциируют как кислоты, имея отрицательный заряд.



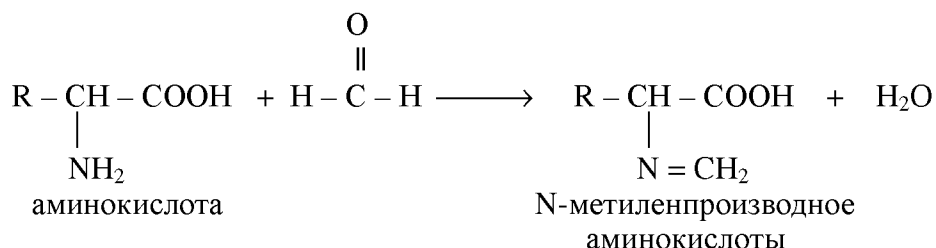
Анион аминокислоты в электрическом поле перемещается к аноду, а катион – к катоду. Для каждой аминокислоты характерна изоэлектрическая точка (pI), т. е. реакция среды (pH) при которой суммарный заряд аминокислоты равен нулю.

Амфотерные свойства аминокислот лежат в основе буферного действия белков.

При взаимодействии аминокислот с *азотистой кислотой* (реакция идет по аминогруппе) выделяется газообразный азот и образуются гидроксикислоты. По количеству выделенного азота можно установить количество исходной аминокислоты (метод Ван-Слайка).

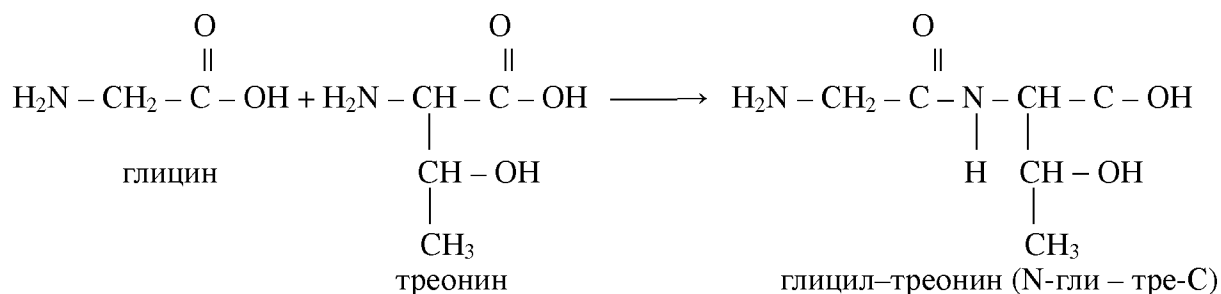


Реакция аминокислот с *формальдегидом* приводит к образованию N-метиленпроизводных, водные растворы которых имеют кислую реакцию среды, т. к. блокируется диссоциация аминогрупп, а диссоциируют только карбоксилы. Количество аминокислоты в этом случае определяется после ее связывания с формальдегидом путем титрования (метод Серенсена).

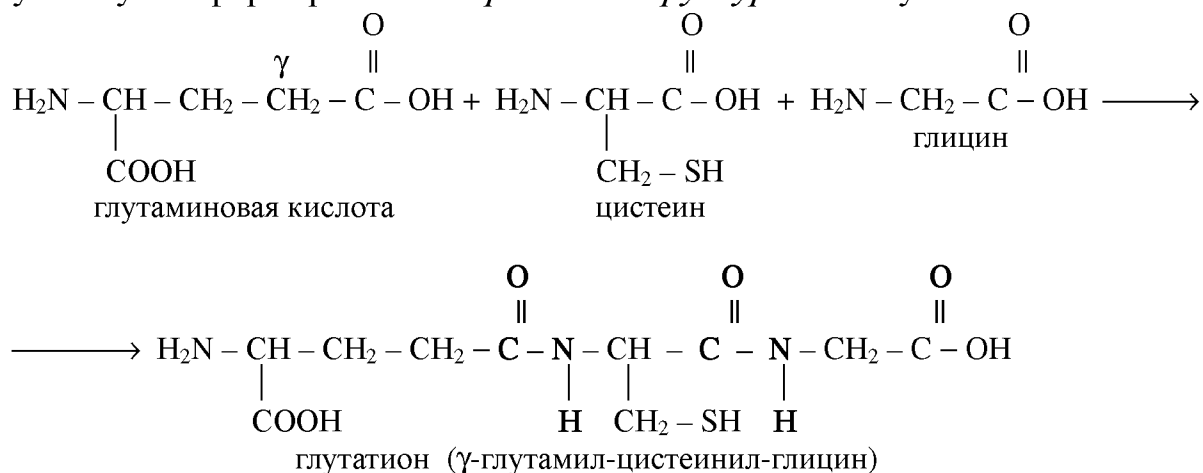


Специфические свойства аминокислот

При взаимодействии α-аминокислот образуются пептиды.



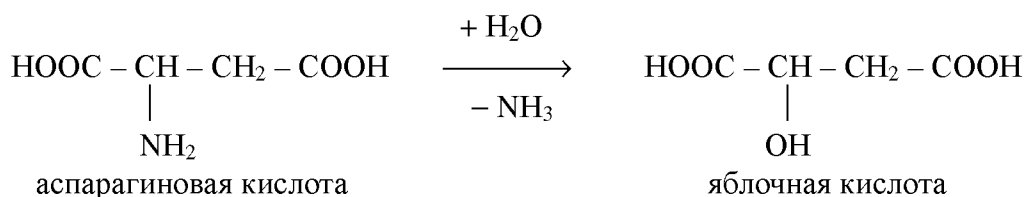
В названии пептидов учитывается, какой функциональной группой аминокислота участвует в образовании пептидной связи. Если у аминокислоты для образования пептидной связи задействована карбоксильная группа, то ее окончание изменяется на **-ил**, а если аминогруппа – то в этом случае окончание не изменяется. Употребляется и сокращенное обозначение пептидов, исходя из сокращенного (трехбуквенного) обозначения аминокислот. В начале наименования пептида ставится символ **N**, указывающий на то, что у аминокислоты в пептиде остается свободной аминогруппа. В конце наименования пептида ставится символ **C**, указывающий на то, что у аминокислоты в пептиде остается свободной карбоксильная группа. *Пептидная связь* участвует в формировании *первичной структуры* молекулы белка.



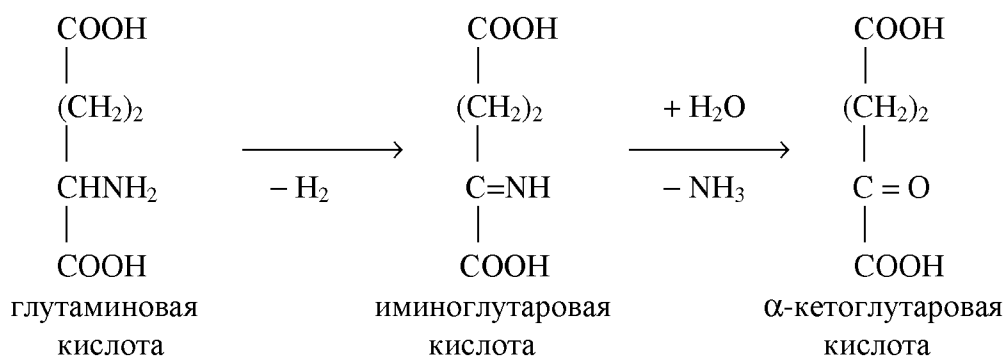
Глутатион принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях, протекающих в организме человека.

Дезаминирование аминокислот – это отщепление от аминокислот аминогруппы в виде аммиака. Существует несколько типов дезаминирования аминокислот.

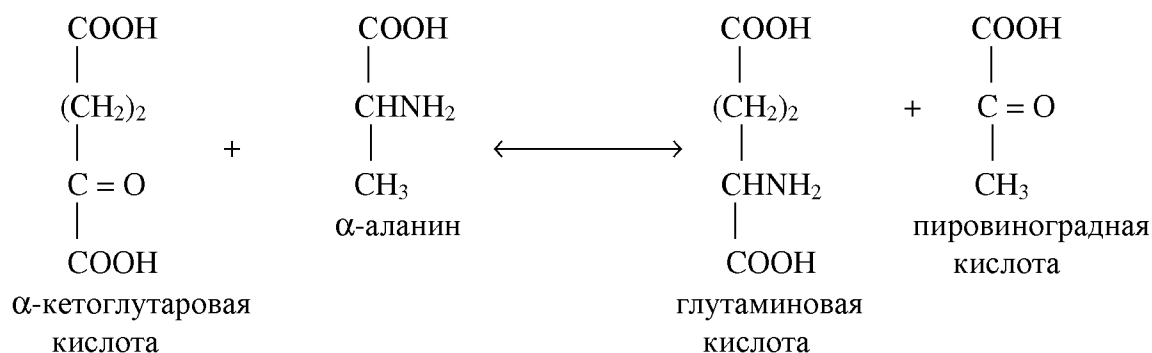
Например, при гидролитическом дезаминировании образуются аммиак и гидроксикислота.

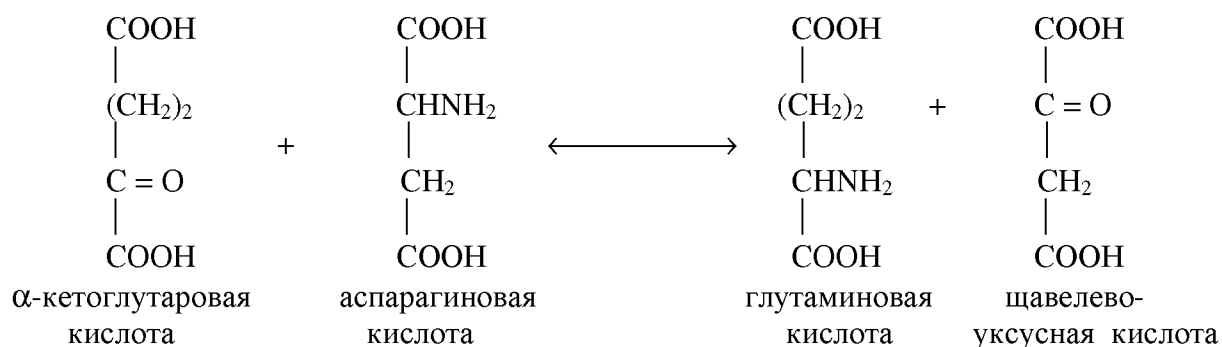


Наиболее распространенным видом дезаминирования в организме человека является *окислительное*, при котором образуются аммиак и кетокислота.

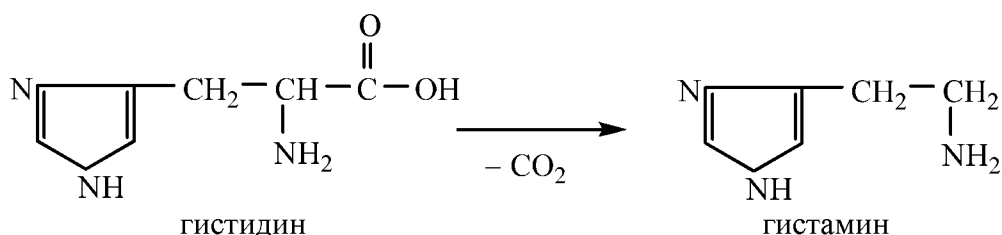


Одной из специфических реакций аминокислот является *трансаминирование*. В ходе данного процесса осуществляется перенос аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту. В результате реакции образуются новая amino- и новая кетокислота. В организме человека этот процесс протекает при участии ферментов аминотрансфераз и является одним из путей синтеза заменимых аминокислот.





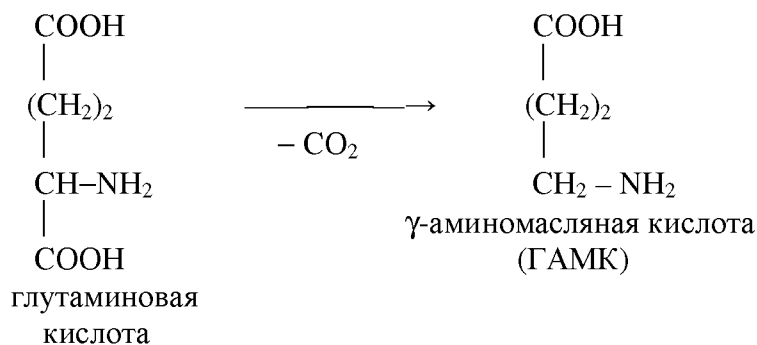
Декарбоксилирование аминокислот сопровождается образованием CO_2 и *биогенных аминов*. В организме человека данный процесс обеспечивают ферменты декарбоксилазы аминокислот.



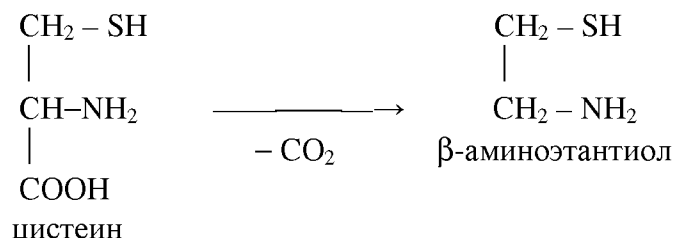
Амины, образующиеся при декарбоксилировании соответствующих аминокислот, выполняют в организме определенную биологическую роль, влияют на процессы обмена веществ и функции определенных органов и тканей.

Так, при декарбоксилировании гистидина образуется гистамин, расширяющий капилляры и снижающий кровяное давление. Он является нейромедиатором, усиливает секрецию соляной кислоты в желудке, участвует в аллергических реакциях организма.

При декарбоксилировании глутаминовой кислоты образуется γ -аминомасляная кислота (ГАМК), которая тормозит деятельность нервных клеток. В медицине она применяется при психических заболеваниях, обладает ноотропным действием, т. е. влияет на процессы мышления.



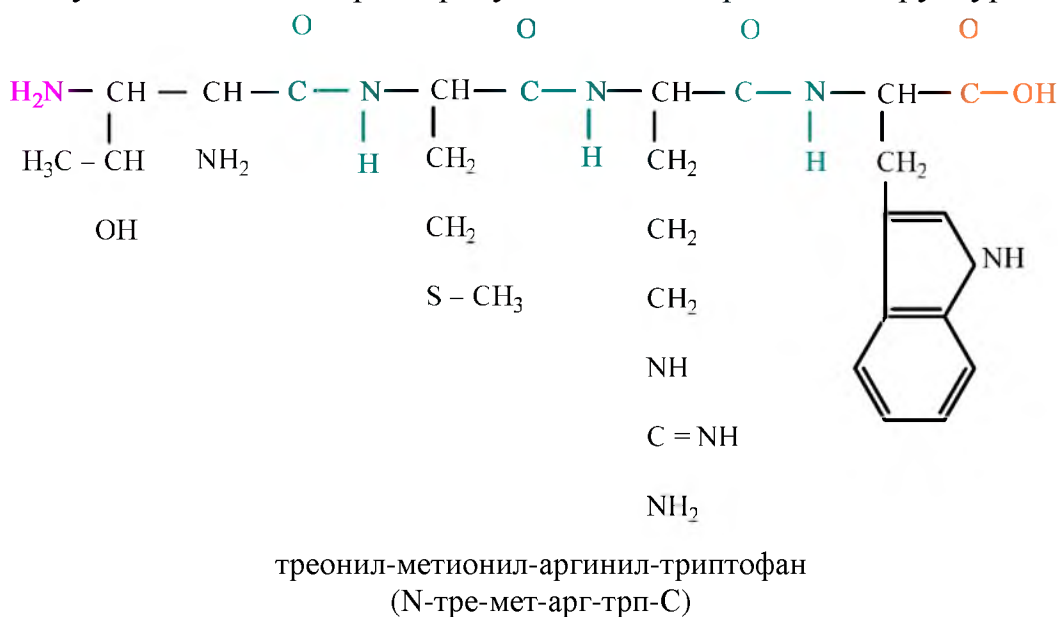
Декарбоксилирование цистеина приводит к образованию β-аминоэтантиола, являющегося составным компонентом кофермента ацилирования (коэнзима А), принимающего участие в переносе остатков карбоновых кислот (ацильных групп) в биохимических процессах.



2.2.3. Структурная организация белков. Типы связей в белковых молекулах

Первичная структура белка представляет собой определенную последовательность расположения аминокислотных остатков в полипептидной цепи. Стабильность первичной структуры определяется главным образом *пептидными связями*, в образовании которых участвует карбоксильная группа одной аминокислоты и аминогруппа, находящаяся у α-углеродного атома другой аминокислоты. Один конец полипептидной цепи имеет свободную аминогруппу (N-конец), а противоположный – свободную карбоксильную группу (С-конец).

Первичная структура белков детерминирована генетически. Каждый индивидуальный белок характеризуется своей первичной структурой.



Под *вторичной структурой* понимают укладку полипептидной цепи в определенную конформацию. Процесс этот происходит не хаотично, а в соответствии с программой, заложенной в первичной структуре.

Известны три основных типа вторичной структуры: α -спираль, β -структура (складчатый слой) и беспорядочный клубок.

Наиболее вероятным типом строения глобулярных белков, согласно исследованиям Л. Полинга, принято считать α -спираль (рисунок 2.2.3.1).

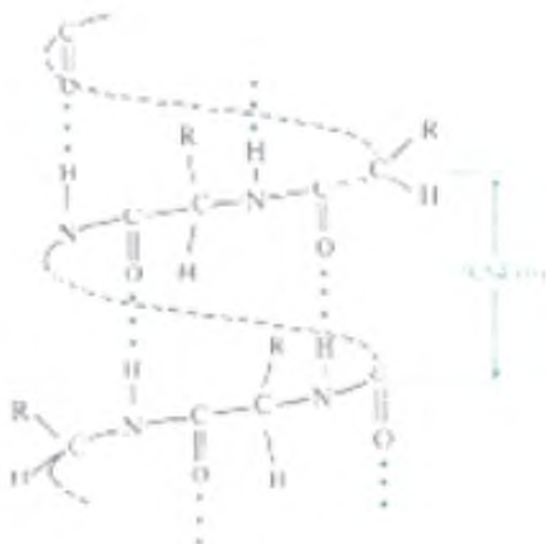


Рисунок 2.2.3.1 – α -Спиральная конформация полипептидной цепи

Закручивание полипептидной цепи происходит по часовой стрелке (правый ход спирали), что обусловлено L-аминокислотным составом природных белков. На каждый виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка. При этом шаг спирали составляет 0,54 нм, диаметр – 0,5 нм, а на один аминокислотный остаток приходится 0,15 нм. Угол подъема спирали равен 26° . Плоскости двух соседних пептидных групп располагаются под углом 108° , а боковые радикалы α -аминокислот находятся на наружной стороне спирали. Через 5 витков спирали (18 аминокислотных остатков) структурная конфигурация полипептидной цепи повторяется. Период повторяемости (идентичности) α -спиральной структуры составляет 2,7 нм.

Стабилизируют вторичную структуру белка главным образом водородные связи. Они ориентированы вдоль спирали, соединяя ее витки. Водородная связь является нековалентной и характеризуется малой прочностью. Так, для ее разрыва необходимо затратить всего 6,3 кДж/моль. Однако в белковой молекуле количество водородных связей велико и в сумме они обеспечивают компактность и стабильность спиральной структуры. Водородные связи образуются между атомом кислорода карбонильной группы каждого первого и атомом водорода NH-группы каждого пятого α -аминокислотных остатков и направлены практически параллельно оси

α -спирали. Каждый белок характеризуется определенной степенью спирализации полипептидной цепи. В белковой молекуле α -спиральные участки чередуются с линейными. Например, в гемоглобине полипептидные цепи спирализованы на 75%, в инсулине – на 52%, в лизоциме – на 42%, в пепсине – на 30%.

Конфигурация полипептидных цепей в фибриллярных белках имеет β -структуру (рисунок 2.2.3.2). В этом случае 2 или более полипептидные цепи, расположенные чаще всего антипараллельно, связываются между собой водородными связями между NH- и CO-группами соседних цепей. В результате образуется структура типа складчатого слоя.

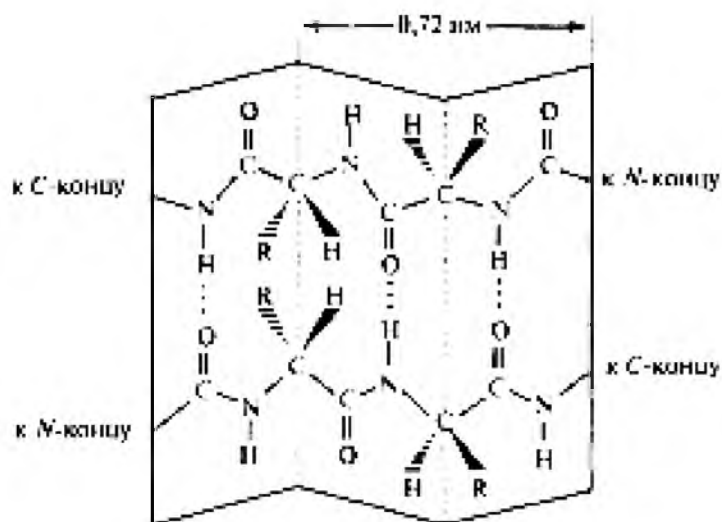


Рисунок 2.2.3.2 – Вторичная структура полипептидной цепи в виде складчатого листа (β -структура)

Некоторые участки полипептидной цепи не имеют какой-либо определенной пространственной организации – их обозначают как *беспорядочный клубок*.

Третичная структура белка представляет собой определенную пространственную ориентацию полипептидной цепи. Все биологические свойства белков (структурные, каталитические, регуляторные, защитные и др.) связаны с сохранностью их третичной структуры, которую принято называть *нативной конформацией*. Различные физические или химические воздействия, приводящие к нарушению этой конформации, сопровождаются частичной или полной потерей белком его биологических функций.

По форме молекулы и особенностям пространственной структуры различают *глобулярные* и *фибриллярные* белки. Форма глобулярных белков близка к сферической или эллипсоидной. Фибриллярные белки имеют удлиненную форму и могут образовывать многомолекулярные нитевидные агрегаты. Они не растворимы в воде и выполняют в основном опорные функции. Глобулярные белки более разнообразны по своим

функциям. Существенные различия между глобулярными и фибриллярными белками отмечаются и по физико-химическим свойствам.

В формировании третичной структуры важную роль играют нековалентные связи – водородные (рисунок 2.2.3.3), ионные и гидрофобные, а также ковалентные связи (дисульфидные).



Рисунок 2.2.3.3 – Водородная связь в третичной структуре белковой молекулы

Ионные взаимодействия возникают между ионогенными радикалами аминокислот (рисунок 2.2.3.4). С одной стороны это свободные карбоксильные группы аспарагиновой и глутаминовой кислот, а с другой – свободные аминогруппы лизина и аргинина. Энергия таких связей может достигать величины 42 кДж/моль. В то же время количество таких связей в белковой молекуле невелико.

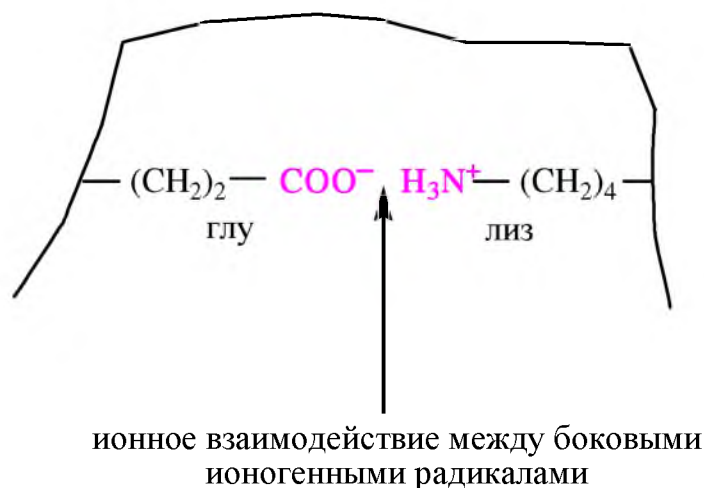


Рисунок 2.2.3.4 – Ионная связь в третичной структуре молекулы белка

Гидрофобные взаимодействия (рисунок 2.2.3.5) обусловлены Ван-дер-ваальсовыми силами притяжения между неполярными радикалами аминокислотных остатков. У глобулярных белков большая часть гидрофобных групп расположена внутри молекулы, а на внешней поверхности находятся полярные группы.

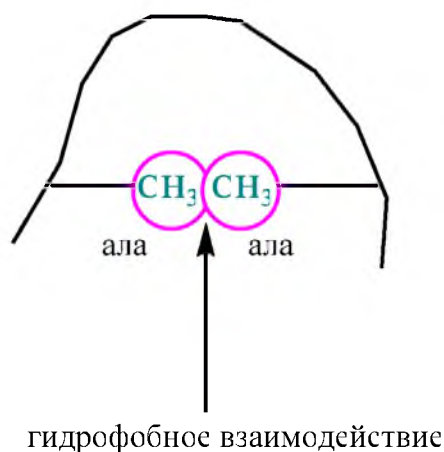


Рисунок 2.2.3.5 – Гидрофобное взаимодействие в третичной структуре белковой молекулы

В создании третичной структуры большое значение принадлежит ковалентной дисульфидной связи (рисунок 2.2.3.6). Она образуется между цистеиновыми остатками одной или разных полипептидных цепей.

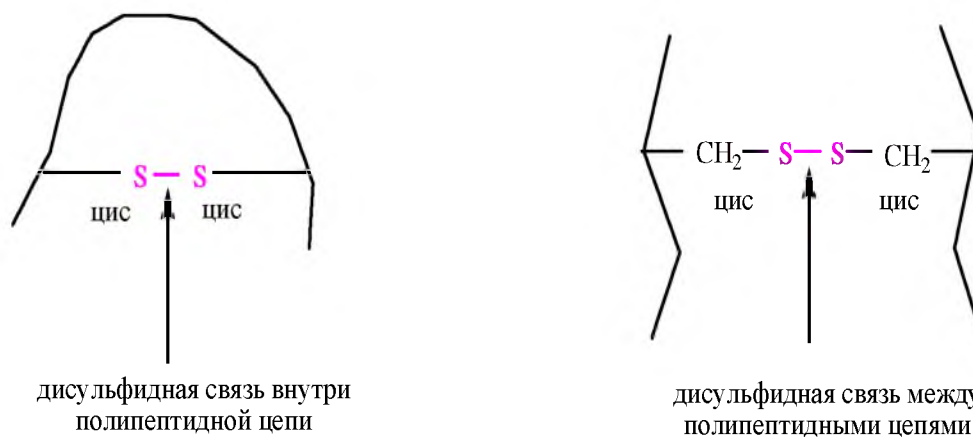


Рисунок 2.2.3.6 – Дисульфидные связи в третичной структуре молекулы белка

Под *четвертичной структурой* белка понимают способ пространственной укладки его полипептидных цепей (субъединиц) и образование единого в структурном и функциональном отношениях макромолекулярного образования (рисунок 2.2.3.7).



Рисунок 2.2.3.7 – Схема образования четвертичной структуры белковой молекулы

Белки, имеющие четвертичную структуру, называются *олигомерными*. Они построены из четного числа субъединиц (2 или 4, реже 6 и 8) с одинаковыми или разными молекулярными массами. Например, гемоглобин, представляющий собой тетрамер, состоит из двух α - и двух β -полипептидных цепей. В состав α -субъединиц входит по 141 аминокислотному остатку, а в состав β -субъединиц – по 146.

Каждая отдельно взятая полипептидная цепь олигомерного белка имеет свою первичную, вторичную и третичную структуру, но, как правило, не обладает функциональной активностью. Эту способность белок приобретает только после пространственного объединения входящих в его состав субъединиц (в основном, за счет нековалентных связей).

2.3. Физико-химические свойства белков

Белки являются высокомолекулярными соединениями. В их состав входят десятки, сотни, а в ряде случаев и тысячи аминокислотных остатков. Молекулярная масса белков колеблется в пределах от 6 000 до 1 000 000 и более.

Высокая молекулярная масса белков придает их растворам многие свойства коллоидных систем: 1) характерные оптические свойства (опалесценция и способность рассеивать лучи видимого света); 2) малая скорость диффузии; 3) неспособность проникать через полупроницаемые мембраны; 4) высокая вязкость растворов; 5) способность к образованию гелей.

С коллоидным состоянием белков связан ряд их характерных свойств, например явление светорассеяния, лежащее в основе количественного определения белков методом нефелометрии.

В силу своих больших размеров белки не способны к *диализу*, т. е. они не проникают через полупроницаемые мембраны (целлофан, пергамент, коллодий). Это свойство используется для очистки белков от низкомолекулярных примесей. Молекулы белков не проникают и через биологические мембраны. В то же время при ряде заболеваний (например, пиелонефрит) альбумины плазмы крови проходят через капсулы почечных клубочков и появляются в моче.

Неспособность белков проходить через полупроницаемые мембраны вызывает явление осмоса, а создаваемое белками осмотическое давление называется *онкотическим*.

Большинство белков растворяются в воде и образуют коллоидные растворы. Стабильность водным растворам белков придают заряд белковой молекулы и гидратная оболочка. При преобладании в белках диаминомонокрбонных аминокислот (лизина и аргинина) они имеют положительный заряд. Если же преобладают моноаминодикарбонные аминокислоты (аспарагиновая и глутаминовая), то белки имеют отрицательный заряд.

Полярные группы белков, как ионогенные, так и неионогенные, способны взаимодействовать с водой и гидратироваться. Количество связанной воды может достигать 30–50 г на 100 г белка. Гидрофильных полярных групп, а соответственно и связанной воды, значительно больше на поверхности белковой молекулы, поэтому говорят о *гидратной оболочке* белка.

Гидрофобные белки не растворяются в воде и содержат на своей поверхности преимущественно гидрофобные радикалы аминокислот. Такие белки растворяются в липидах и содержатся преимущественно в клеточных мембранах.

Белки являются амфотерными соединениями. В кислой среде благодаря диссоциации свободных аминогрупп они заряжаются положительно и перемещаются в электрическом поле к катоду. В щелочной среде (диссоциируют свободные карбоксильные группы) белки имеют отрицательный заряд и передвигаются к аноду. Это свойство белков используют для их разделения методом электрофореза.

Амфотерность белков лежат и в основе их буферных свойств. В организме человека и животных имеется белковая буферная система (в плазме крови), гемоглобиновая и оксигемоглобиновая (в эритроцитах), участвующие в поддержании постоянства рН среды.

Осаждение белков под действием различных факторов называется *коагуляцией*. Одним из видов коагуляции является *высаливание*. Оно происходит при действии на белки растворов нейтральных солей (сульфата аммония, хлорида натрия и др.). Разные белки имеют различную зону высаливания, т.е. концентрацию соли для их осаждения. Например, 50% сульфат аммония достаточен для осаждения глобулинов, но чтобы осадить альбумины, необходимо его концентрацию увеличить до 80%. После удаления соли (например, путем диализа) осажденный белок вновь возвращается в растворенное состояние. При этом полностью сохраняются его нативные свойства.

Под влиянием различных физических (высокая температура, давление, ультразвук, радиация) и химических факторов (действие щелочей, кислот, солей тяжелых металлов, мочевины, этанола и ряда других соединений) нарушается структура (четвертичная, третичная, вторичная), что приводит к свертыванию белка, выпадению его в осадок и потере белковой молекулой своих биологических свойств. Данное явление называется *денатурацией* (рисунок 2.3.1).



Рисунок 2.3.1 – Схема необратимой денатурации белка

При непродолжительном действии и быстром удалении денатурирующих агентов в ряде случаев возможна *ренатурация* белка с полным восстановлением его пространственной структуры и биологической активности.

Величина рН среды, при которой суммарный заряд белка равен нулю называется *изоэлектрической точкой* (рI). Зная аминокислотный состав белка, можно приблизительно определить его изоэлектрическую точку. Для большинства белков животных тканей рI находится в пределах 5,5–7,0. Это свидетельствует о частичном преобладании в белках кислых аминокислот (аспарагиновой и глутаминовой). В то же время в природе есть белки, у которых величины рI лежат в крайних значениях рН среды. Так, для фермента желудочного сока пепсина рI составляет 1, а для сальмина из молок семги – около 12.

В изоэлектрической точке белки не передвигаются в электрическом поле. Они неустойчивы в растворе и легко осаждаются. Изоэлектрическая точка не зависит от концентрации белка, однако на ее величину существенное влияние оказывает присутствие в растворе солей.

2.4. Классификация белков

Биологическая классификация предусматривает деление белков на *полноценные* (содержат все незаменимые аминокислоты в достаточных количествах и в необходимых соотношениях) и *неполноценные*. Корма животного происхождения содержат полноценные белки. Растительные

белки являются неполноценными. Например, в белке кукурузы зеине обнаруживается дефицит лизина.

Физико-химическая классификация предусматривает деление белков по *электрохимическим* и *полярным свойствам*.

По *электрохимическим признакам* белки подразделяются на *кислые* или *полианионные* (в них преобладают свободные карбоксильные группы), *основные* или *поликатионные* (преобладают свободные аминогруппы) и *нейтральные* (число кислотных и основных групп сбалансировано).

По *полярным признакам* различают *полярные* или *гидрофильные* белки (хорошо растворимы в воде, содержат много полярных групп), *неполярные* или *гидрофобные* (практически не растворимы в воде и содержат много неполярных групп) и *амфипатические* или *амфифильные* (одна часть молекулы является полярной, другая – неполярной, такие белки, как правило, входят в состав клеточных мембран).

Структурная классификация предусматривает деление белков на *простые* и *сложные*. Простые белки при гидролизе распадаются до аминокислот. К простым белкам относятся альбумины, глобулины, протамины, гистоны, проламины, глютелины, склеропотеины.

Сложные белки являются двухкомпонентными. Кроме аминокислот при их гидролизе образуется небелковый компонент – *простетическая группа*.

В зависимости от характера простетической группы сложные белки подразделяются на хромопротеины, фосфопротеины, гликопротеины, липопротеины, нуклеопротеины, металлопротеины.

2.5. Характеристика отдельных групп простых и сложных белков

Альбумины встречаются во всех тканях организма животных. К ним относятся сывороточный альбумин, миоальбумин, лактальбумин, овальбумин. Молекулярная масса альбуминов находится в пределах 40 000–70 000. Изоэлектрическая точка данных белков лежит в кислой среде (4,6–4,7), так как они богаты глутаминовой кислотой. Альбумины хорошо растворимы в воде и являются сильно гидратированными белками. Поэтому они осаждаются только при большой концентрации водоотнимающих средств (например, 80% сульфатом аммония).

Альбумины участвуют в транспорте жирных кислот, ряда гормонов, способны связываться с холестерином, желчными пигментами, кальцием. Они играют важную роль в регуляции онкотического давления плазмы крови.

Глобулины имеют молекулярную массу от 90 тыс. до 1,5 млн. Среди них также различают сывороточный, молочный, яичный, мышечный и др. Глобулины представляют собой слабокислые или нейтральные белки (pI лежит в интервале 6,0–7,3) и содержат меньше моноаминодикарбоновых аминокислот в сравнении с альбуминами. Это слабо гидратированные белки, почти нерастворимые в воде, поэтому они

осаждаются менее концентрированными растворами солей (30–50% сульфатом аммония). Некоторые из глобулинов обладают способностью к специфическому связыванию веществ (специфические переносчики), другие, как и альбумины, к неспецифическому связыванию липидорастворимых соединений.

При электрофорезе происходит разделение альбуминов и глобулинов, так как они обладают разной подвижностью в электрическом поле. Альбумины, как полианионные белки, движутся к аноду быстрее по сравнению с глобулинами.

Глобулины при электрофорезе разделяются на 3 главные фракции: α -, β -, γ -. Первые 2 фракции выполняют главным образом транспортную роль. Большая часть иммуноглобулинов (антител) находится во фракции γ -глобулинов. При снижении уровня белков этой фракции резко падают защитные силы организма.

Гистоны представляют собой тканевые белки, связанные с ДНК хроматина. Молекулярная масса гистонов белков составляет 11–24 тыс. Это поликатионные белки с резко выраженными основными свойствами (рI находится в пределах 9,5–12,0) благодаря высокому содержанию аргинина, лизина и гистидина. Они растворимы в воде, при добавлении аммиака осаждаются. Гистоны играют важную роль в экспрессии генов. Основные функции гистонов – структурная и регуляторная. Структурная функция состоит в том, что они участвуют в стабилизации пространственной структуры ДНК, а регуляторная – в способности блокировать передачу генетической информации от ДНК к РНК.

Протамины являются низкомолекулярными (4–12 тыс.), поликатионными белками. Хорошо растворимы в воде и не свертываются при нагревании. Обладают ярко выраженными основными свойствами, которые обусловлены высоким содержанием (от 60 до 85%) аргинина. Стабилизируют третичную структуру ДНК.

Проламины и *глутелины* – белки растительного происхождения, богаты глутаминовой кислотой и пролином. Они находятся главным образом в семенах злаковых культур (пшеница, рожь, ячмень, сорго и др.), составляя основную массу клейковины. Представителями проламинов являются глиадин пшеницы и ржи, гордеин ячменя, зеин кукурузы; глутелинов – глютенин пшеницы, оризенин овса. Проламины слабо растворимы в воде, но хорошо растворяются в 60–80% водном растворе этанола (другие белки в таких условиях обычно осаждаются). Глутелины не растворимы в воде, растворяются в слабых растворах щелочей.

Представителями *склеропротеинов* являются нерастворимые в воде фибриллярные белки: коллаген, кератин, эластин.

Коллаген является структурным компонентом соединительной ткани (кожи, сухожилий, хрящей, костей, связок). Он богат глицином, пролином и оксипролином. При длительном кипячении с водой коллаген превращается в легко набухающий и растворяющийся в воде желатин.

Водные растворы желатина широко используются в лечебной практике как плазмозаменяющее и кровеостанавливающее средство.

Кератин составляет основу эпидермиса кожи, входит в состав волос, шерсти, перьев, рогов, копыт. Богат цистином, лейцином и глутаминовой кислотой.

Эластин представляет собой структурный белок связок, сухожилий и стенок сосудов. Содержит много глицина.

Хромопротеины являются сложными белками, простетическая группа которых представлена окрашенным веществом. К хромопротеинам относятся гемопроотеины, флавопротеины и ретинальпротеины.

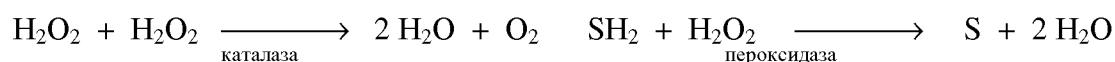
Представителями гемопроотеинов являются гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза.

Гемоглобин находится в эритроцитах и участвует в переносе кислорода от легких к тканям (оксигемоглобин) и углекислого газа (карбогемоглобин) в обратном направлении. Молекула гемоглобина состоит из двух α -субъединиц, включающих по 141 аминокислотному остатку и две β -субъединицы, имеющие по 146 аминокислотных остатков. При недостатке белка гемоглобина развивается малокровие (анемия).

Миоглобин является белком мышечной ткани. Он состоит из одной полипептидной цепи, включающей 153 аминокислотных остатка и одного гема. Железо в геме находится в двухвалентном состоянии. Миоглобин депонирует в мышцах кислород, связывая около 10% всего кислорода тканей.

Цитохромы участвуют в переносе электронов в ходе окислительно-восстановительных реакций. Они содержат в своем составе гем и железо. Если степень окисления железа составляет $+2$, то цитохром находится в восстановленном состоянии, если $+3$, то в окисленном. Примерами цитохромов являются цитохромы b , c_1 , c , a , a_3 , участвующие в переносе электронов в дыхательной цепи, функционирующей во внутренней мембране митохондрий.

Каталаза и *пероксидаза* являются гемсодержащими ферментами. Они участвуют в нейтрализации пероксида водорода:



Флавопротеины участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, связанных с переносом атомов водорода и содержат в качестве простетической группы ФМН (флавиномононуклеотид) или ФАД (флавинадениндинуклеотид). Примером ФМН-содержащих белков являются оксидазы L-аминокислот, участвующие в реакциях окислительного дезаминирования L-аминокислот в организме человека и животных, а примером ФАД-содержащих протеинов является фермент сукцинатдегидрогеназа, участвующая в окислении янтарной кислоты.

Простетической группой *ретиальпротеинов* служит ретиаль, т. е. альдегидная форма витамина А₁. Примером ретиальпротеинов является белок сетчатки глаза *родопсин*, участвующий в зрительном процессе.

В *фосфопротеинах* простетическая группа представлена фосфорной кислотой, связанной сложноэфирной связью с серином и треонином. К фосфопротеинам относятся казеин молока, овальбумин яичного белка, вителлин яичного желтка.

Гликопротеины кроме белковой части содержат в своем составе углеводный компонент. Представителями данной группы белков являются муцины и мукоиды. Муцины представляют собой выделения эпителиальных покровов слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей, слюнных желез. Они выполняют защитную роль, предохраняя оболочки от механических и химических повреждений. Мукоиды – это белки сухожилий, хрящей, костей, синовиальной жидкости. Они являются смазочным материалом в аппарате движения человека, а также выполняют определенную защитную роль (как склеивающее вещество);

К гликопротеинам относятся также некоторые гормоны (тиреотропный гормон гипофиза, регулирующий функционирование щитовидной железы; фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны гипофиза, регулирующие деятельность половых желез), иммуноглобулины (антитела), выполняющие защитную функцию (обезвреживание антигенов), интерфероны (ингибиторы размножения многих типов вирусов), некоторые белки системы свертывания крови (протромбин, фибриноген), трансферрин плазмы крови (переносит трехвалентное железо).

В молекулах *липопротеинов* простетическая группа представляет собой липидный компонент. Липопротеины являются многомолекулярными структурами. Они представляют собой сферические частицы, поверхность которых образована монослоем фосфолипидов и белками (аполипопротеинами). Фосфолипиды гидрофильными концами образуют наружную поверхность, а гидрофобные их концы (радикалы жирных кислот) расположены в липидной фазе внутри частиц. Эта внутренняя липидная фаза содержит в основном эфиры холестерина и триацилглицерины.

В крови человека содержится несколько форм липопротеинов (таблица 2.5.1), основными из которых являются хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП или пре-β-ЛП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП или β-ЛП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП или α-ЛП).

Таблица 2.5.1 – Свойства и ориентировочный состав липопротеинов крови человека

Липопротеины	Плотность, г/мл	Диаметр, нм	Белки	Триацил- глицерины	Эфиры холестерина	Холестерин	Фосфолипиды
Хиломикроны	0,93	30–500	2	85	2	1	8
ЛПОНП	0,95–1,00	30–80	10	55	10	7	20
ЛПНП	1,00–1,06	20–25	20	10	35	10	20
ЛПВП	1,06–1,21	5–12	45	8	15	5	25

Липопротеины образуются в клетках слизистой оболочки кишечника (хиломикроны и ЛПОНП), в гепатоцитах (ЛПОНП и ЛПВП), в плазме крови (ЛПНП и ЛПВП). Хиломикроны и ЛПОНП транспортируют жиры по кровеносному руслу. При этом хиломикроны распределяют экзогенные жиры (поступающие с пищей), а ЛПОНП – эндогенные (синтезируемые в печени). ЛПНП и ЛПВП переносят холестерин. ЛПНП снабжают клетки холестерином, а ЛПВП удаляют из них избыток холестерина. Повышенное содержание холестерина в крови (гиперхолестеринемия) создает повышенную опасность заболевания атеросклерозом. Вероятность заболевания возрастает при увеличении соотношения ЛПНП/ЛПВП. Наиболее опасными и частыми осложнениями атеросклероза являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, инсульт.

У *нуклеопротеинов* протетическая группа представлена нуклеиновой кислотой. Различают дезоксирибонуклеопротеины (ДНП) и рибонуклеопротеины (РНП). ДНП содержатся главным образом в ядре клетки (в составе хроматина), а РНП – в цитоплазме.

Представителями *металлопротеинов* являются белки, содержащие в своей структуре ионы одного или нескольких металлов. Примерами данной группы являются железосодержащие белки ферритин, трансферрин и гемосидерин. Ферритин содержит около 20% железа и сосредоточен в основном в селезенке, печени, костном мозге, выполняя роль депо железа в организме. В трансферрине содержание железа составляет 0,13%. Этот белок служит переносчиком железа в организме. Гемосидерин в отличие от ферритина и трансферрина является водонерастворимым железосодержащим белком. Он находится в основном в ретикулоэндотелиоцитах печени и селезенки.

К металлопротеинам относится также ряд ферментов. Например, карбоангидраза катализирует реакцию разложения угольной кислоты на CO_2 и H_2O .

Контрольные вопросы и задания по теме «Белки»

1. Охарактеризуйте функции белков в организме человека.
2. Какие химические элементы входят в состав белков?
3. Приведите структурные формулы ациклических моноаминомонокарбоновых аминокислот.
4. Напишите структурные формулы моноаминодикарбоновых и диаминомонокарбоновых аминокислот.
5. Приведите структурные формулы ароматических и гетероциклических аминокислот.
6. Напишите структурные формулы незаменимых аминокислот.
7. Охарактеризуйте первичную структуру белка. Постройте трипептид, состоящий из метионина, лизина и триптофана.
8. Что собой представляет вторичная структура белковой молекулы и какие связи ее стабилизируют?
9. Охарактеризуйте третичную структуру белка. Назовите типы связей, участвующие в ее формировании.
10. Какие белки называются олигомерными? Укажите типы связей, необходимые для формирования четвертичной структуры.
11. Охарактеризуйте факторы, определяющие устойчивость белковых молекул в водных растворах.
12. Что означает термин «онкотическое давление»? Какие белки плазмы крови участвуют в его регуляции?
13. В чем состоит сущность процесса высаливания белков?
14. Какие факторы вызывают денатурацию белка?
15. Охарактеризуйте амфотерные и буферные свойства белковых молекул.
16. Приведите классификацию белков по электрохимическим свойствам, строению и биологической полноценности.
17. Охарактеризуйте строение и биологическое значение альбуминов и глобулинов.
18. Охарактеризуйте строение и биологическую роль протаминов и гистонов.
19. Охарактеризуйте строение и биологическое значение проламинов и глютелинов.
20. Охарактеризуйте строение и биологическую роль склеропротеинов.
21. Охарактеризуйте строение и биологическое значение хромопротеинов.
22. Охарактеризуйте строение и биологическую роль фосфопротеинов.
23. Охарактеризуйте строение и биологическое значение гликопротеинов.
24. Охарактеризуйте строение и биологическую роль липопротеинов. Какое значение имеет определение липопротеинового спектра плазмы (сыворотки) крови в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний?
25. Охарактеризуйте строение и биологическое значение нуклеопротеинов.

Тема 3

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

- 3.1. Понятие о нуклеиновых кислотах и их биологическая роль.
- 3.2. Строение и биологическая роль ДНК.
- 3.3. Строение и биологическая роль РНК.

3.1. Понятие о нуклеиновых кислотах и их биологическая роль

Нуклеиновые кислоты представляют биополимеры, состоящие из мононуклеотидов, соединенных между собой в определенной последовательности в полинуклеотидной цепи.

Впервые термин «нуклеин» был предложен швейцарским биологом Ф. Мишером в 1869 году. Он выделил из ядер клеток вещество, по свойствам отличавшееся от известных в то время компонентов клетки. В XX веке, когда стало известно строение этого вещества, за ним закрепилось название дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), в отличие от рибонуклеиновой кислоты (РНК), открытой позднее в ходе исследований ДНК. Всего через несколько лет после работы Ф. Мишера появились экспериментальные данные, позволившие предположить участие нуклеина (т. е. ДНК) в передаче признаков организма по наследству. Однако твердое обоснование и развитие эта идея получила лишь в 50-е годы XX века, тогда же были выяснены и функции РНК.

Знания о строении нуклеиновых кислот необходимы для понимания процессов биосинтеза белков, механизмов реализации наследственности и генетической изменчивости организмов, происхождения и развития наследственных болезней.

Молекула ДНК имеет нитевидную форму. Длина молекулы ДНК в клетках организма человека составляет от 2 до 8 см. ДНК каждой хромосомы представляет собой единую гигантскую молекулу. Вирусы и клетки бактерий часто содержат единственную молекулу ДНК. Молекулы РНК намного короче: их длина как правило не более 0,01 мм.

Основная часть ДНК сосредоточена в ядре клетки (в составе хроматина). Небольшое количество ДНК присутствует в митохондриях (примерно 0,2% от всей ДНК клетки). РНК обнаруживается во всех частях клетки. Содержание РНК в клетках в 5–10 раз больше, чем ДНК.

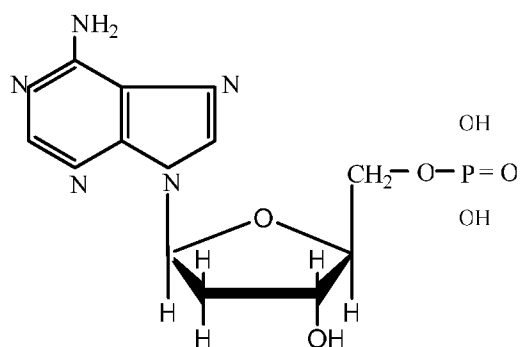
Нуклеиновые кислоты в живой клетке находятся в форме нуклеопротеинов и лишь тРНК обнаруживается в свободно растворенном состоянии в цитозоле. Основные нуклеопротеиновые структуры – это хроматин (дезоксирибонуклеопротеины) и рибосомы (рибонуклеопротеины).

Около 2/3 массы хроматина составляют белки (гистоны и негистоновые белки), а 1/3 – ДНК. В хроматине содержится до 10% РНК.

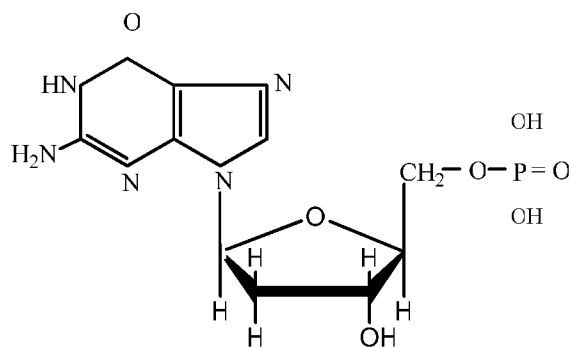
3.2. Состав, строение и биологическая роль ДНК

В состав ДНК входят пуриновые (аденин и гуанин) и пиримидиновые (цитозин, тимин) азотистые основания, β -D-2-дезоксирибоза и фосфорная кислота. Данные компоненты образуют дезоксирибонуклеотиды.

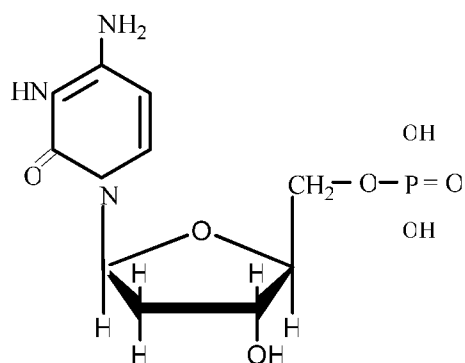
К пуриновым нуклеотидам ДНК относятся дАМФ (дезоксиаденозин-5'-монофосфат) и дГМФ (дезоксигуанозин-5'-монофосфат). Представителями пиримидиновых нуклеотидов являются дЦМФ (дезоксцитидин-5'-монофосфат) и дТМФ (тимидин-5'-монофосфат).



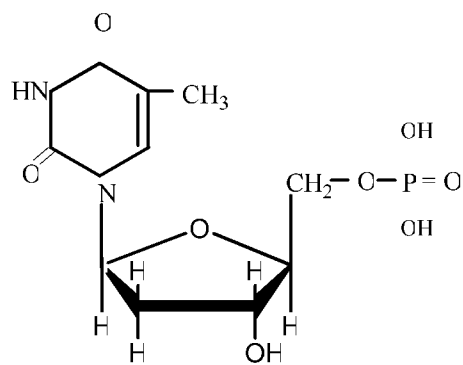
дезоксиаденозин-5'-монофосфат (дАМФ)



дезоксигуанозин-5'-монофосфат (дГМФ)



дезоксцитидин-5'-монофосфат (дЦМФ)



дезокситимидин-5'-монофосфат (дТМФ)

Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды поглощают ультрафиолетовое излучение с длиной волны около 260 нм. На этом основан метод определения концентрации нуклеотидов в нуклеиновых кислотах.

Первичная структура ДНК представляет собой определенную последовательность дезоксирибонуклеотидов в полинуклеотидных цепях. Нуклеотиды соединены между собой с помощью 3',5'-фосфодиэфирных связей, т. е. за счет 5'-фосфатной группы у β -D-2-дезоксирибозы одного нуклеотида и 3'-ОН-группы β -D-2-дезоксирибозы соседнего нуклеотида.

Концы полинуклеотидной цепи различаются по структуре: на одном конце имеется свободная 5'-фосфатная группа (5'-конец), а на другом – свободная 3'-ОН-группа (3'-конец).

Из 4 разных нуклеотидов можно построить огромное количество нуклеиновых кислот. Поэтому разные ДНК отличаются друг от друга нуклеотидным составом, числом моонуклеотидных остатков в молекуле и порядком их чередования.

Однако нуклеотидная последовательность ДНК под действием различных факторов может изменяться. Подобные изменения называют *мутациями*. Одной из причин возникновения мутаций является воздействие химических факторов, а также различных видов излучений.

Мутации – это первичная причина появления разнообразия фенотипов, необходимого для естественного отбора. Мутации под действием различных химических соединений, называемых мутагенными веществами, имеют большое значение для управления наследственностью с целью ее улучшения. Результаты этих исследований нашли применение в селекции сельскохозяйственных культур, создании штаммов микроорганизмов, производящих антибиотики, витамины, кормовые дрожжи.

Для понимания некоторых особенностей структуры ДНК важное значение имели закономерности состава и количественного содержания азотистых оснований, которые впервые были установлены в 1949 году Э.Чаргаффом. Оказалось, что азотистые основания ДНК обычно варьируют у разных видов организмов и почти не претерпевают изменений у одного и того же вида в процессе его развития или в зависимости от условий окружающей среды или характера питания. Было также показано, что ДНК, выделенная из разных тканей одного и того же вида, имеет одинаковый состав азотистых оснований. При анализе состава ДНК, выделенной из разных источников, были сделаны следующие выводы, названные *правилами Чаргаффа*:

1. Количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых: $A + G = Ц + Т$
2. Количество аденина равно количеству цитозина, а количество гуанина – количеству тимина: $A/T = 1$; $G/Ц = 1$
3. Количество оснований, содержащих аминогруппу в положении 6 пуринового кольца и положении 4 пиримидинового кольца равно количеству оснований, содержащих в этих же положениях оксогруппу: $A + Ц = G + Т$

Необходимо отметить, что для РНК правила Чаргаффа не выполняются, поскольку в их составе одна полинуклеотидная цепь и большое количество (особенно в тРНК) минорных азотистых оснований.

Исходя из работ Э. Чаргаффа, М. Уилкинса, А. Тодда, Л. Полинга и из рентгеноструктурных исследований, Дж. Уотсон и Ф. Крик в 1953 году предложили модель *вторичной структуры ДНК в виде двойной спирали* (рисунок 3.2.1).

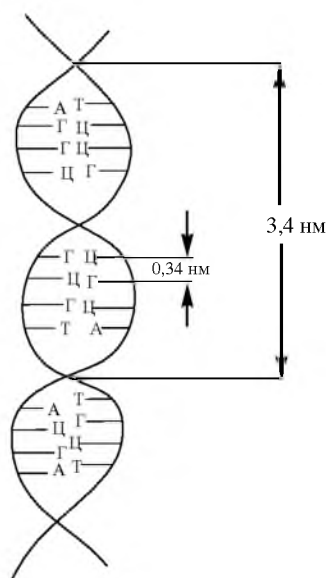


Рисунок 3.2.1 – Двойная спираль ДНК

Основные черты данной модели:

1. Молекула ДНК построена из двух полинуклеотидных цепей, ориентированных антипараллельно (т.е. направления образования фосфодиэфирных связей в них противоположны: в одной цепи $5' \rightarrow 3'$, а в другой $3' \rightarrow 5'$) и на всем протяжении связанных друг с другом водородными связями. Подобная направленность цепей имеет важное биологическое значение при репликации и транскрипции молекулы ДНК, т.е. для осуществления ее важнейшей функции – хранения и передачи наследственных признаков.

2. Водородные связи между цепями образуются за счет специфического взаимодействия аденина одной цепи с тимином другой цепи (пара А–Т) и гуанина одной цепи с цитозином другой цепи (пара Г–Ц). Данные пары азотистых оснований называются *комплементарными* (рисунок 3.2.2). Пара А–Т соединяется двумя водородными связями, а пара Г–Ц – тремя.

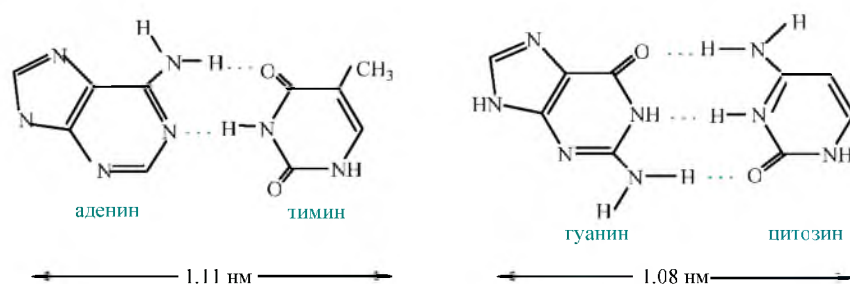


Рисунок 3.2.2 – Образование водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями

3. Первичная структура одной цепи молекулы ДНК комплементарна первичной структуре другой цепи.

(5'→3') A—T—T—A—T—Ц—Г—T—Ц—Г—Г—Ц

(3'→5') T—A—A—T—A—Г—Ц—A—Г—Ц—Ц—Г

4. Обе цепи закручены в спираль, имеющую общую ось. Пуриновые и пиримидиновые основания обращены внутрь спирали. Пентозофосфатные остатки располагаются по периферии, образуя ковалентный остов спирали (рисунок 3.2.3). Диаметр двойной спирали составляет 1,8–2,0 нм. На каждый виток спирали приходится 10 пар азотистых оснований. Расстояние между плоскостями оснований по вертикали равно 0,34 нм.

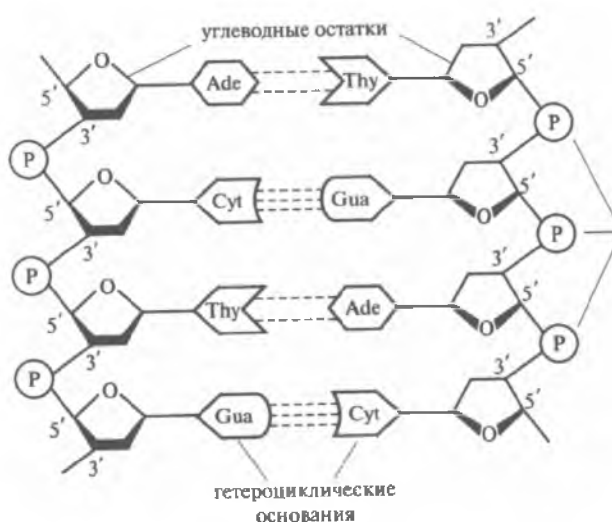


Рисунок 3.2.3 – Комплементарность полинуклеотидных цепей в двойной спирали ДНК

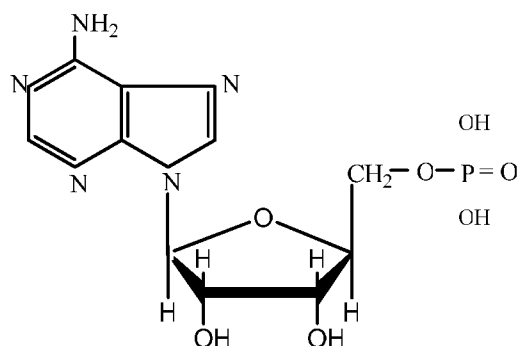
Структура ДНК позволяет объяснить молекулярный механизм таких фундаментальных биологических явлений, как самовоспроизведение организмов, наследственность и изменчивость.

Третичная структура ДНК представляет собой определенную пространственную упаковку двойной спирали. Это обеспечивает компактность огромной молекулы ДНК в хромосоме: вместо 8 см длины, которую она могла иметь в вытянутой форме, в хромосоме молекула ДНК настолько плотно упакована, что ее длина составляет всего 5 нм.

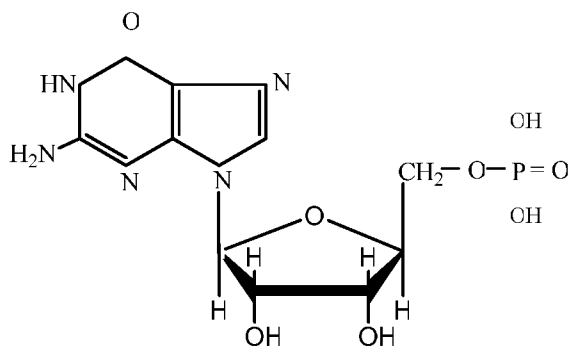
3.3. Состав, строение и биологическая роль РНК

РНК в отличие от ДНК легко гидролизруется в мягких условиях в щелочной среде до мононуклеотидов. В качестве пентозы в нуклеотидах РНК выступает β-D-рибофураноза. Другая отличительная особенность – вместо тимина содержится урацил.

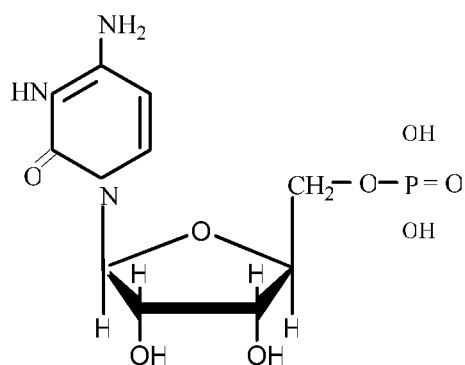
К пуриновым нуклеотидам РНК относятся АМФ (аденозин-5'-монофосфат) и ГМФ (гуанозин-5'-монофосфат), а к пиримидиновым – ЦМФ (цитидин-5'-монофосфат) и УМФ (уридин-5'-монофосфат).



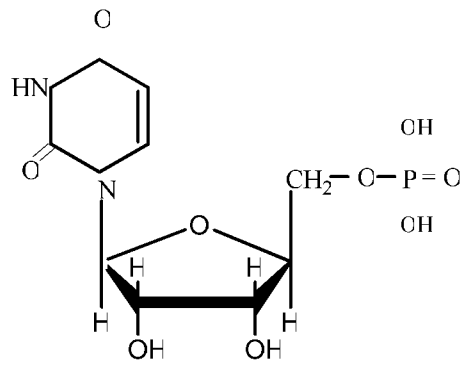
аденозин-5'-монофосфат (АМФ)



гуанозин-5'-монофосфат (ГМФ)



цитидин-5'-монофосфат (ЦМФ)



уридин-5'-монофосфат (УМФ)

Первичная структура РНК представляет собой определенную последовательность моонуклеотидов в полинуклеотидной цепи, связанных между собой за счет 3',5'-фосфодиэфирных связей.

По особенностям структуры и функций различают три основных типа РНК:

1. *Рибосомные РНК* (рРНК). Они являются компонентами рибосом. На долю рРНК приходится около 80% всей РНК клетки. Имеется три вида рРНК: 28S-рРНК (локализуется в большой субъединице рибосомы, молекулярная масса около 1,5 млн., примерно 4000 нуклеотидных остатков); 18S-рРНК (находится в малой субъединице рибосомы, молекулярная масса около 700 000); 5S-рРНК (локализована в большой субъединице рибосомы, молекулярная масса около 30 000 и примерно 100 нуклеотидных остатков).

2. *Матричные РНК* (мРНК), которые также называют *информационными* (иРНК). На долю мРНК приходится около 2% всей РНК клетки. Молекулярная масса мРНК находится в пределах 250 000 – 1 000 000 (75 – 3 000 нуклеотидных остатков).

мРНК имеют ряд особенностей первичной структуры. Например, на 5'-ОН конце имеется определенная последовательность нуклеотидов, получившая название *кэп* (шапочка). Первым нуклеотидом является 7-метилгуанозинтрифосфат, который присоединяется к 5'-ОН группе соседнего нуклеотида, представленного 2'-О-метилпуриновым нуклеотидом. На 3'-конце полинуклеотидной цепи у большинства мРНК содержится полиадениловая последовательность (поли-А), имеющая от 150 до 200 нуклеотидов. Предполагается, что кэпирование необходимо для специфического узнавания в процессе трансляции, а поли-А участок участвует в стабилизации всей молекулы мРНК.

Основной функцией мРНК является перенос информации от определенного участка ДНК (гена) на белоксинтезирующую систему клетки. Таким образом, мРНК выполняет роль матрицы, т. е. определяет первичную структуру синтезируемого белка.

В нуклеотидной последовательности мРНК имеются кодовые слова для каждой аминокислоты, т. е. *генетический код*.

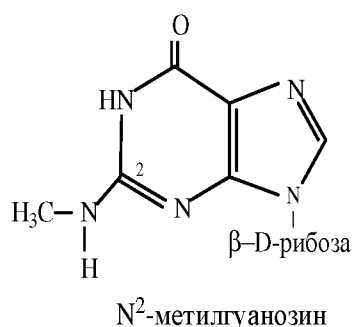
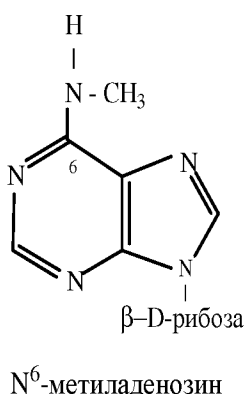
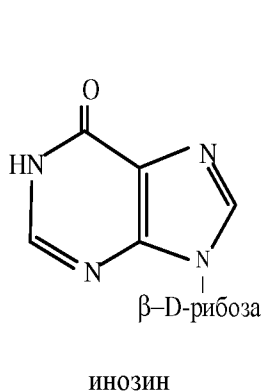
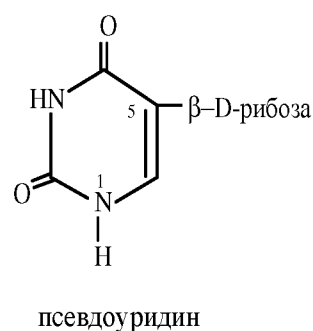
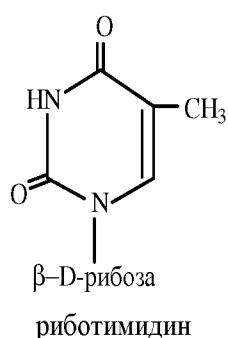
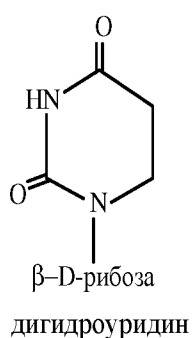
В выяснении генетического кодового словаря большую роль сыграли работы Г. Корана, М. Ниренберга и С. Очоа.

Генетический код является *вырожденным*, т. е. большинство аминокислот (за исключением метионина и триптофана) кодируется несколькими кодонами (триплетами). Вырожденность генетического кода имеет биологический смысл, обеспечивая организму ряд преимуществ. Например, она способствует совершенствованию генома, так как в процессе точечной мутации, вызванной физическими или химическими факторами, возможны различные аминокислотные замены, из которых наиболее ценные отбираются в процессе эволюции.

Другой особенностью генетического кода является его *непрерывность*, т. е. отсутствие сигналов, указывающих на конец одного кодона (триплета) и начало другого. Таким образом, код является линейным, однонаправленным и непрерывающимся. Это свойство генетического кода обеспечивает синтез точной и в высшей степени упорядоченной аминокислотной последовательности в белковой молекуле.

Из 64 возможных кодонов смысловыми, т. е. кодирующими определенную аминокислоту, являются 61 (таблица 3.3.1). Три кодона *УАА*, *УАГ* и *УГА* не кодируют ни одной из 20 аминокислот и называются *нонсенс-кодонами*. Они необходимы для окончания (терминации) синтеза полипептида в рибосомах.

3. *Транспортные РНК* (тРНК) составляют около 10–15% всей РНК клетки. Молекулярная масса тРНК около 25 000, 75–85 нуклеотидных остатков, в том числе 8 и более модифицированных. Содержат большое количество минорных азотистых оснований.



К настоящему времени открыто более 60 различных тРНК. Для каждой аминокислоты в клетке имеется по крайней мере одна специфическая тРНК. Для ряда аминокислот открыто более одной тРНК. Например, для серина, лейцина и аргинина имеется по 6 разных тРНК, для глицина, аланина и треонина – по 4.

В молекулах тРНК содержится достаточно большое количество (до 10%) минорных нуклеозидов (дигидроуридина, риботимидина, псевдоуридина, инозина, метилированных производных аденозина и гуанозина и др.). Это факт имеет важный физиологический смысл – обеспечение защиты молекулы тРНК от действия гидролитических ферментов.

Почти все тРНК обладают не только сходными функциями, но и похожей трехмерной структурой. Нативная трехмерная структура тРНК, установленная методом рентгенокристаллографического анализа и названная первоначально конформацией клеверного листа, на самом деле имеет перевернутую L-форму (рисунок 3.3.1).

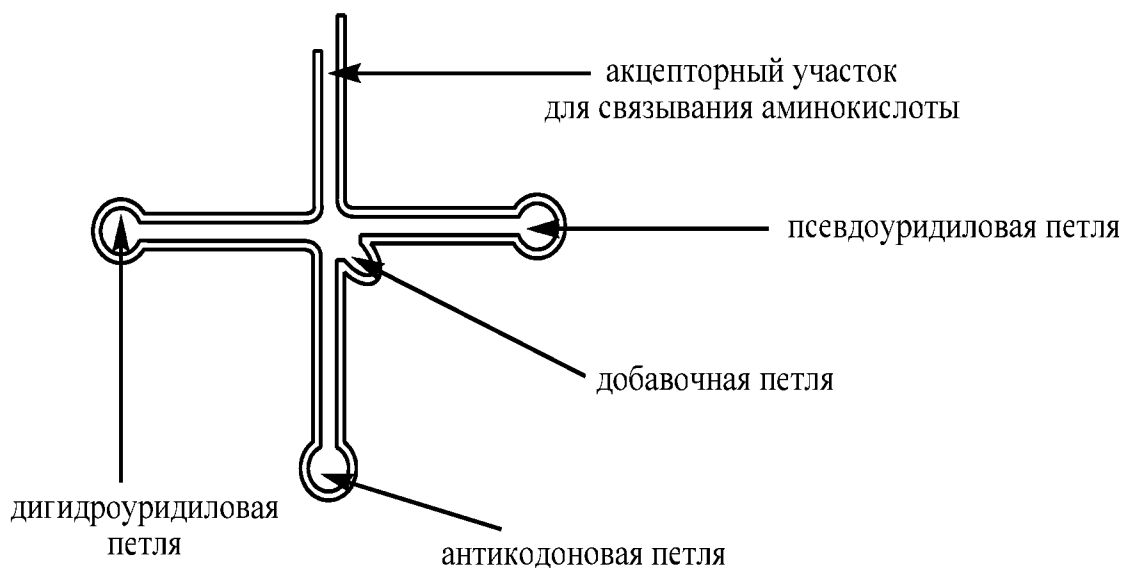


Рисунок 3.3.1 – Структура т РНК

В молекуле тРНК открыты специализированные участки. Антикодоновая петля содержит 7 нуклеотидов, три из которых занимают центральное положение и формируют высокоспецифичный *антикодон*, предназначенный для связывания с кодоном иРНК по принципу комплементарности.

Акцепторный участок тРНК заканчивается триплетом ЦЦА. К 3'-ОН группе рибозного остатка АМФ данного триплета при помощи сложноэфирной связи присоединяется соответствующая аминокислота и образуется комплекс аминоацил-тРНК. Данный процесс в цитоплазме клетки происходит при помощи специфических ферментов аминоацил-тРНК-синтетаз. Таким образом осуществляется адапторная роль молекул тРНК.

Псевдоуридиловая петля обеспечивает связывание аминоацил-тРНК с рибосомой, а *дигидроуридиловая* необходима как место для узнавания ферментом аминоацил-тРНК-синтетазой. Обе петли участвуют в образовании угла буквы L.

Назначение *добавочной петли*, состав которой варьирует у разных тРНК, пока не известно.

Таблица 3.3.1 – Аминокислотный код и РНК

		Второй нуклеотид кодона									
		У		Ц		А		Г			
Первый нуклеотид кодона	У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис	У Ц А Г	
		УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ			
		УУА	Лей	УЦА		УАА	Терм	УГА	Терм		
		УУГ		УЦГ		УАГ		УГГ	Трп		
	Ц	ЦУУ	Лей	ЦЦУ	Про	ЦАУ	Гис	ЦГУ	Арг	У Ц А Г	
		ЦУЦ		ЦЦЦ		ЦАЦ		ЦГЦ			
		ЦУА		ЦЦА		ЦАА	Глн	ЦГА			
		ЦУГ		ЦЦГ		ЦАГ		ЦГГ			
	А	АУУ	Иле	АЦУ	Тре	ААУ	Асн	АГУ	Сер	У Ц А Г	
		АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ			
		АУА		АЦА		ААА	Лиз	АГА	Арг		
		АУГ	Мет	АЦГ		ААГ		АГГ			
	Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Гли	У Ц А Г	
		ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ			
		ГУА		ГЦА		ГАА	Глу	ГГА			
		ГУГ		ГЦГ		ГАГ		ГГГ			

Контрольные вопросы и задания

1. Приведите структурные формулы пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов ДНК и назовите их составные части.
2. Напишите структурные формулы пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов РНК и назовите их составные компоненты.
3. Охарактеризуйте первичную структуру ДНК. Постройте динуклеотид, состоящий из дАМФ и дТМФ.
4. Охарактеризуйте первичную структуру РНК. Постройте динуклеотид, состоящий из ГМФ и ЦМФ.
5. На чем основан принцип комплементарности? Охарактеризуйте вторичную структуру ДНК и правила Чаргаффа.
6. Что представляет собой третичная структура молекулы ДНК?
7. Расшифруйте термины «ген» и «кодон». В чем заключается биологическое значение ДНК?
8. Охарактеризуйте строение иРНК. Расшифруйте термины «интроны» и «экзоны». Какова биологическая роль иРНК?
9. Опишите строение тРНК. Назовите минорные азотистые основания тРНК. В чем заключается биологическая роль тРНК?
10. Охарактеризуйте строение рРНК. Каково ее биологическое значение?

Тема 4

ЛИПИДЫ

- 4.1. Общее представление о липидах, распространение в природе и биологическая роль.
- 4.2. Классификация липидов.
- 4.3. Простые липиды.
 - 4.3.1. Жиры (триацилглицерины).
 - 4.3.1.1. Кислоты, входящие в состав жиров.
 - 4.3.1.2. Строение триацилглицеринов и их номенклатура.
 - 4.3.1.3. Физические и химические свойства жиров. Аналитические константы и их значение в оценке качества жиров.
 - 4.3.2. Воски.
 - 4.3.3. Стероиды.
 - 4.3.3.1. Стерины и стериды.
 - 4.3.3.2. Желчные кислоты.
 - 4.3.3.3. Стероидные гормоны.
- 4.4. Сложные липиды.
 - 4.4.1. Фосфолипиды.
 - 4.4.2. Гликолипиды.

4.1. Общее представление о липидах, распространение в природе и биологическая роль

Липиды представляют собой относительно разнородную в химическом отношении группу органических соединений, содержащихся в клетках живых организмов, не растворимых в воде и растворимых в ряде органических растворителей (хлороформе, бензоле, бензине, ацетоне, эфире и др.).

Среднее количество липидов в организме человека составляет 10%. Они выполняют ряд биологически важных функций.

1. *Энергетическая функция.* При окислении 1 г жира высвобождается 9,3 ккал (38,9 кДж), в то время как при окислении 1 г углеводов 4,3 ккал (18 кДж), 1 г белков – 4,1 ккал (17,1 кДж) энергии. В силу своей гидрофобности жиры откладываются про запас в безводной среде и занимают малый объем, поэтому их запасов хватает на месяц жизни, а углеводов – только на сутки. Следовательно, значение липидов состоит и в том, что это форма запасания энергии организмом.

2. *Структурная функция* заключается в том, что фосфолипиды и гликолипиды вместе с белками входят в состав клеточных мембран. От структуры липидного бислоя зависит активность мембраносвязанных ферментов.

3. *Защитная функция.* Покрывая жизненно важные органы, липиды предохраняют их от механических повреждений.

4. *Терморегуляторная функция* реализуется двояко: а) жир плохо проводит тепло, поэтому является хорошим теплоизолятором; б) при охлаждении организма генерирование тепла происходит за счет энергии триацилглицеринов.

5. *Регуляторная функция.* Ряд гормонов (глюкокортикоиды, минерало-кортикоиды, андрогены, эстрогены, гестагены) по химической природе относятся к липидам. Они участвуют в регуляции обменных процессов и физиологических функций организма человека. Кроме того, арахидоновая кислота является предшественником биологически активных соединений эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов), обладающих широким спектром регуляторного действия.

6. *Функция естественных растворителей.* В липидах растворимы витамины А, D, E, K, F и Q, что обеспечивает их всасывание в тонком отделе кишечника.

7. *Источники эндогенной воды.* При окислении 100 г жира образуется 107 г воды.

Широкое применение нашли липиды в медицине. Они используются как мазевые основы, а также для приготовления масляных растворов ряда лекарственных соединений.

4.2. Классификация липидов

В зависимости от строения различают *простые* (двухкомпонентные) и *сложные* (многокомпонентные) липиды.

Простые липиды построены по принципу сложных эфиров и состоят из остатка спирта и остатков жирных кислот. К простым липидам относятся жиры (триацилглицерины), воски и стериды.

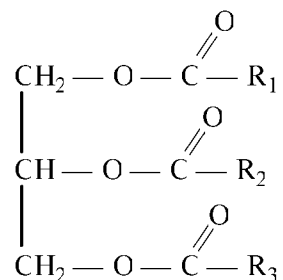
В состав сложных липидов помимо спирта и жирных кислот могут входить также другие компоненты. Примерами сложных липидов являются фосфолипиды (содержат дополнительно фосфорную кислоту и азотистый компонент) и гликолипиды (содержат углевод).

Липиды также подразделяются на *омыляемые* и *неомыляемые*. Омыляемые липиды способны гидролизоваться в щелочной среде. К ним относят жиры, воски, фосфолипиды, гликолипиды. Представителями неомыляемых липидов являются стероиды и терпеноиды.

4.3. Простые липиды

4.3.1. Жиры (триацилглицерины)

Жиры (триацилглицерины, триглицериды) представляют собой сложные эфиры, состоящие из остатка трехатомного спирта глицерина и остатков жирных кислот.



4.3.1.1. Кислоты, входящие в состав жиров

Поскольку многие высшие карбоновые кислоты были получены из жиров, то они получили название *жирных*. Биологически важные жирные кислоты представляют собой монокарбоновые кислоты с неразветвленной углеродной цепью и четным числом атомов углерода. В природных жирных кислотах число атомов углерода колеблется от 4 до 22, но наиболее часто встречаются кислоты с 16 и 18 атомами углерода. Они могут быть насыщенными и ненасыщенными (таблица 4.3.1.1.1).

Из насыщенных кислот наибольший удельный вес в жирах занимают пальмитиновая и стеариновая, а из ненасыщенных – олеиновая, линолевая и α -линоленовая кислоты.

Ненасыщенные жирные кислоты содержат одну или несколько двойных связей, имеющих как правило цис-конфигурацию. Линолевая и линоленовая кислоты в отличие от олеиновой кислоты не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Данные кислоты называют незаменимыми (эссенциальными). Растительные масла, богатые этими кислотами, необходимы для полноценного питания человека. Вместе с арахидоновой кислотой они составляют комплекс полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) или витамин F, способствующий профилактике атеросклероза и снижающий уровень холестерина в крови. Арахидоновая кислота также участвует в организме человека в образовании простагландинов.

В жирах животного происхождения в основном преобладают насыщенные кислоты, а в растительных маслах – ненасыщенные (таблица 4.3.1.1.2).

4.3.1.2. Структура триацилглицеринов и их номенклатура

В зависимости от кислот, входящих в состав жиров, различают простые и смешанные триацилглицерины (ТАГ). Если в ТАГ содержится 3 остатка одной и той же кислоты, то он является простым, если хотя бы две кислоты разные, то в таком случае жир будет смешанным.

По систематической номенклатуре жиры называют как производные глицерина, в котором атомы водорода гидроксильных групп замещены на ацильные остатки, наличие которых отражается с помощью тривиальных названий соответствующих кислот с использованием суффикса –оил.

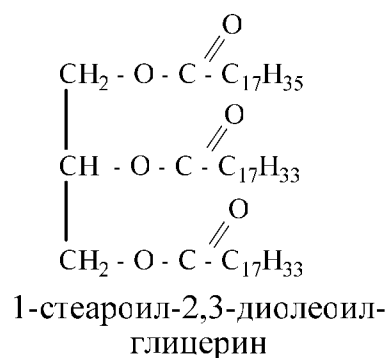
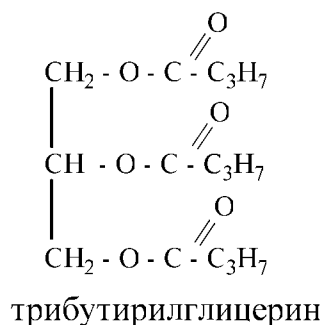
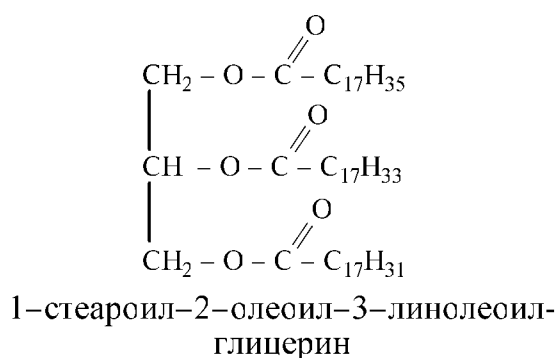
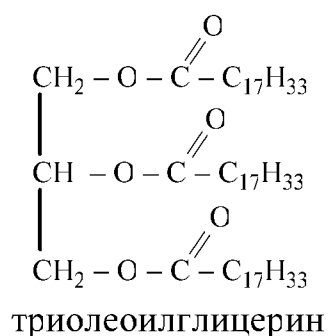
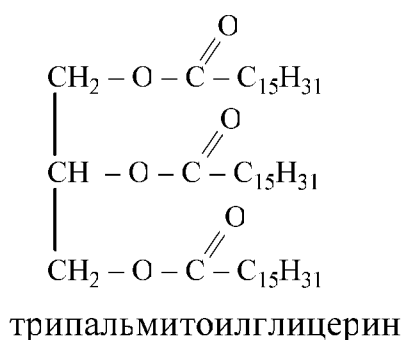


Таблица 4.3.1.1.1 – Основные высшие жирные кислоты липидов

Название кислоты	Число атомов С и связей С=С	Формула	T _{пл.} , °С
<i>Насыщенные кислоты</i>			
Масляная	C ₄	CH ₃ – (CH ₂) ₂ – COOH	–8
Капроновая	C ₆	CH ₃ – (CH ₂) ₄ – COOH	–2
Каприловая	C ₈	CH ₃ – (CH ₂) ₆ – COOH	16
Каприновая	C ₁₀	CH ₃ – (CH ₂) ₈ – COOH	31,5
Лауриновая	C ₁₂	CH ₃ – (CH ₂) ₁₀ – COOH	44
Миристиновая	C ₁₄	CH ₃ – (CH ₂) ₁₂ – COOH	54
Пальмитиновая	C ₁₆	CH ₃ – (CH ₂) ₁₄ – COOH	64
Стеариновая	C ₁₈	CH ₃ – (CH ₂) ₁₆ – COOH	70
Арахидовая	C ₂₀	CH ₃ – (CH ₂) ₁₈ – COOH	78,5
<i>Ненасыщенные кислоты</i>			
Пальмитолеиновая	C _{16:1} (Δ ⁹)	CH ₃ – (CH ₂) ₅ – ¹⁰ CH = ⁹ CH – (CH ₂) ₇ – COOH	–0,5
Олеиновая	C _{18:1} (Δ ⁹)	CH ₃ – (CH ₂) ₇ – ¹⁰ CH = ⁹ CH – (CH ₂) ₇ – COOH	–14
Линолевая*	C _{18:2} (Δ ^{9,12,15}) ω-6	CH ₃ – (CH ₂) ₄ – ¹³ CH = ¹² CH – ¹⁰ CH ₂ – ⁹ CH = CH – (CH ₂) ₇ – COOH	–5
α-Линоленовая*	C _{18:3} (Δ ^{9,12,15}) ω-3	CH ₃ – ¹⁶ CH ₂ – ¹⁵ CH = ¹³ CH – ¹² CH ₂ – ¹⁰ CH = ⁹ CH – (CH ₂) ₇ – COOH	–11
Арахидоновая**	C _{20:4} (Δ ^{5,8,11,14}) ω-6	CH ₃ – (CH ₂) ₄ – ¹⁵ CH = ¹⁴ CH – ¹² CH ₂ – ¹¹ CH = ⁹ CH – ⁸ CH ₂ – ⁶ CH = ⁵ CH – (CH ₂) ₃ – COOH	–49,5

Примечания: Δ⁹ – положение двойной связи в ненасыщенной жирной кислоте; ω-6 – положение первой двойной связи от последнего (ω) атома углерода; * непредельные жирные кислоты, не синтезирующиеся в организме человека; ** арахидоновая кислота может синтезироваться из линолевой кислоты.

Таблица 4.3.1.1.2 – Содержание жирных кислот в растительных и животных жирах

Жиры, масла	Ненасыщенные кислоты			Насыщенные кислоты		
	Олеиновая	Линолевая	Линоленовая	Миристиновая	Пальмитиновая	Стеариновая
<i>Растительные жиры (масла)</i>						
Оливковое	54–80	7–15	–	–	9–20	–
Подсолнечное	24–40	46–62	1	–	3,5–6,6	1,6–4,6
Льняное	13–29	15–30	44–61	–	6–10	–
Кедровое	11–22	53–59	17–25	–	–	–
Соевое	23–29	51–57	3–6	0,4	2–6	4,5–7,3
Кукурузное	30–49	40–56	–	0,1–0,7	8–11	2,5–4,5
Рапсовое	28–54	13,9–22,5	8,5–9,9	–	2,3–4,8	0,7–1,4
<i>Животные жиры</i>						
Говяжий	41–42	2	0,4	3,3	24 – 29	21–25
Бараний	35	4	–	3	24	32
Свиной	41	6	1	1	30	18
Молочный	18,6–37,6	2,0–5,2	0,5–2,2	7,6–15,3	20–38	5,5–15,7

4.3.1.3. Физические и химические свойства жиров.

Аналитические константы и их значение в оценке качества жира

Физические свойства. Жиры представляют собой нейтральные вещества, не растворимые в воде. Однако при добавлении специальных веществ, эмульгаторов, они способны образовывать стойкие водные эмульсии. Эмульгирующей способностью обладают белки, мыла, желчные кислоты. Классическим примером эмульсии жира в воде является молоко. Жиры умеренно растворимы в спирте и хорошо растворимы во многих неполярных и малополярных органических растворителях – эфире, бензоле, бензине, ацетоне, хлороформе.

Природные жиры представляют собой смеси смешанных триацилглицеринов. Консистенция жиров зависит от их состава. В твердых жирах больше остатков насыщенных кислот и соответственно выше температура плавления и застывания (таблица 4.3.1.3.1).

Если в ТАГ преобладают остатки ненасыщенных кислот, то жир имеет жидкую консистенцию и меньшие температуры плавления и застывания. Жидкие жиры также называют маслами.

Температура застывания, при которой жир приобретает твердую консистенцию, несколько ниже температуры плавления, что обусловлено перераспределением в процессе охлаждения легкоплавких полиморфных кристаллических форм триацилглицеринов в более стабильные высокоплавкие формы.

Таблица 4.3.1.3.1 – Физико-химические характеристики некоторых жиров растительного и животного происхождения

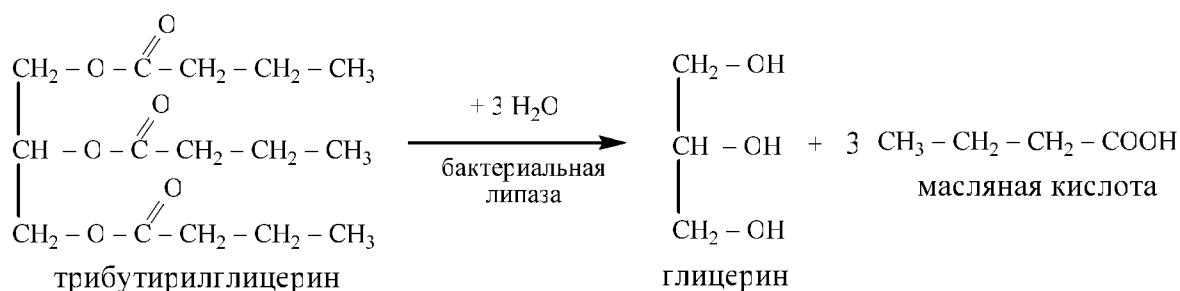
Жиры, масла	Йодное число	Число омыления	Температура, °С	
			Плавления	застывания
Растительные жиры (масла)				
Оливковое	72–89	185–200	–	0...-6
Подсолнечное	119–136	186–194	–	-15...-19
Соевое	120–140	186–195	–	-15...-18
Кукурузное	111–133	187–193	–	-10...-20
Рапсовое	95–106	171–180	–	0...-10
Животные жиры				
Говяжий	32–47	190–200	42 – 52	30 – 38
Бараний	31–46	192–198	44 – 56	33 – 45
Свиной	46–66	193–203	36 – 46	22 – 32
Молочный	28–45	220–234	28 – 33	18 – 23
Рыбий	135–182	171–193	–	0 – 10
Маргарин	46–47	195–200	27 – 32	20 – 22

Для характеристики жиров применяют *аналитические константы*: йодное число, кислотное число и число омыления.

Степень ненасыщенности жиров оценивается *йодным числом*, которое показывает массу йода в граммах, присоединяющегося к 100 г жира по месту разрыва двойных связей. Данный показатель выше у растительных жиров (таблица 4.3.1.3.1), так как в их составе преобладают остатки ненасыщенных жирных кислот.

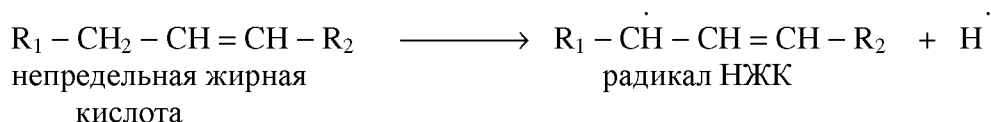
Кислотное число жира – это количество мг КОН, пошедшего на нейтрализацию свободных жирных кислот, содержащихся в 1 г жира. Данный показатель характеризует степень свежести жира. Чем выше величина кислотного числа, тем менее свежим является жир. В норме содержание свободных жирных кислот в жирах незначительное, а показатель кислотного числа, например, для говяжьего и свиного жира не должен превышать 1,1, а для бараньего – не выше 1,2 мг КОН/г жира. Для нерафинированных масел кислотное число должно составлять не более 4 мг/г, а для рафинированных – не выше 0,6 мг/г жира.

При нарушении условий хранения жиров (высокая температура, действие света, кислорода, размножение микрофлоры) кислотное число жира повышается вследствие процесса *прогоркания*. Различают гидролитический и окислительный тип прогоркания. Первый отмечается при гидролизе триацилглицеринов сливочного масла и появлении в свободном виде масляной кислоты, которая и обуславливает прогорклость масла. Данный процесс активирует бактериальная липаза.

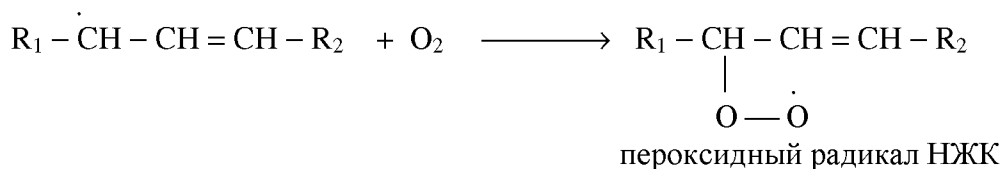


При окислительном типе прогоркания, протекающем по свободно-радикальному механизму, образуется смесь альдегидов и кислот с короткой углеродной цепью и имеющих неприятный запах. Особенно легко окисляются ТАГ, содержащие остатки полиненасыщенных кислот – линолевой и линоленовой. Данный процесс может наблюдаться при прогоркании сливочного масла и растительных масел.

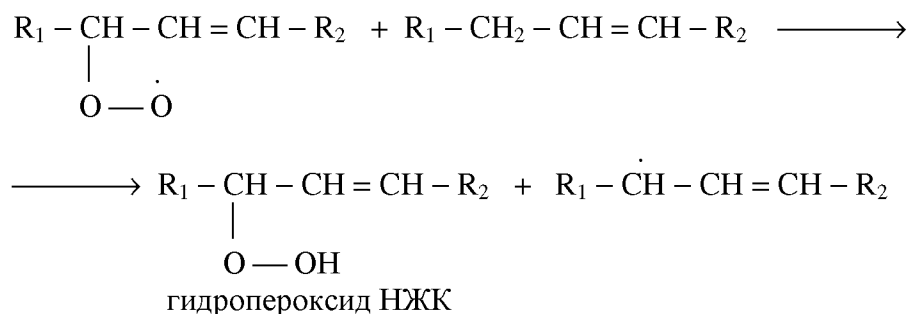
Непредельная жирная кислота, входящая в состав ТАГ, под действием световой энергии активируется и образуется ее радикал.



Далее радикал непредельной жирной кислоты взаимодействует с кислородом, в результате чего образуется пероксидный радикал.

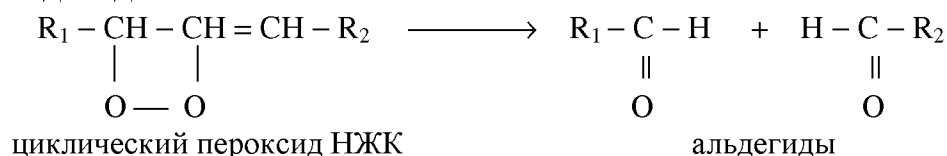


Пероксидный радикал реагирует с новой молекулой непредельной жирной кислоты. В результате данной реакции образуется гидропероксид НЖК и свободный радикал другой НЖК.



Радикал НЖК вновь взаимодействует с молекулярным кислородом и процесс пероксидного окисления повторяется.

Кроме гидропероксидов НЖК при окислительном прогоркании жиров образуются также циклические пероксиды, распадающиеся в дальнейшем на альдегиды.



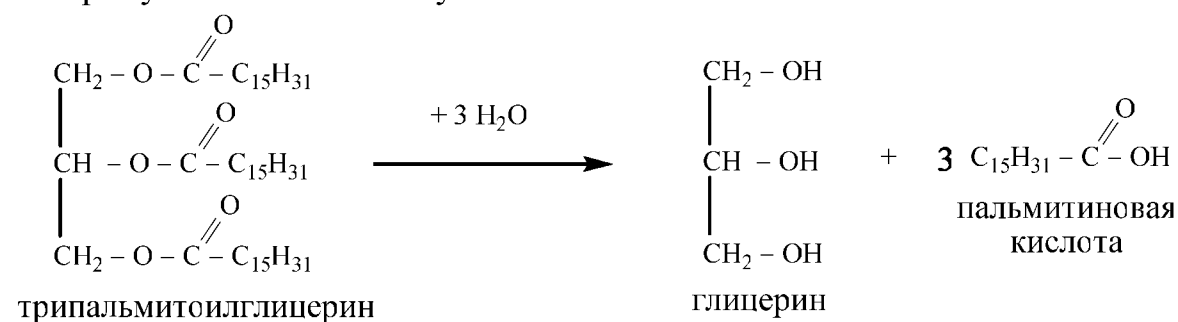
Образовавшиеся низкомолекулярные альдегиды придают сливочному и растительному маслам неприятный запах и вкус.

К соединениям, препятствующим процессам пероксидного окисления, относятся антиоксиданты (например, токоферол и β -каротин).

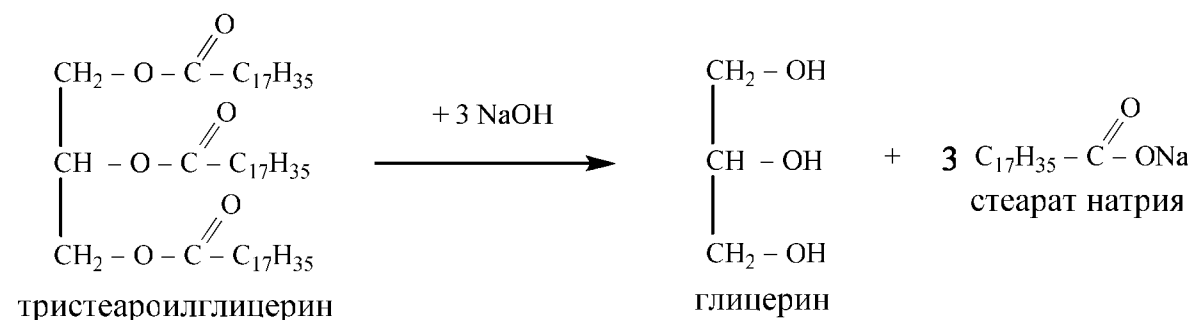
Число омыления показывает количество мг KOH, пошедшего на нейтрализацию жирных кислот после щелочного гидролиза (омыления) 1 г жира. Высокое число омыления свидетельствует о присутствии в жирах кислот с малым числом углеродных атомов.

Химические свойства. Жиры подвергаются гидролизу, омылению, а также вступают в реакцию гидрогенизации.

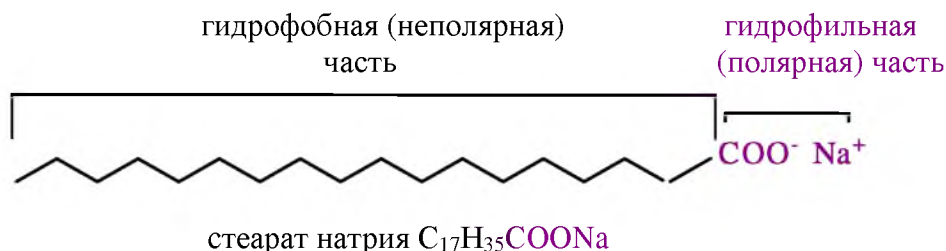
Гидролиз жиров сопровождается образованием глицерина и жирных кислот. В организме человека данный процесс протекает в тонком отделе кишечника при участии фермента липазы, выделяемой поджелудочной железой. При этом жиры должны быть в эмульгированном состоянии, которому способствуют соли желчных кислот.



При щелочном гидролизе (*омылений*) жиров образуется глицерин и соли жирных кислот, называемые *мылами* (натриевые мыла твердые, а калиевые – жидкие).



Мыла являются поверхностно-активными веществами (ПАВ). Молекула ПАВ включает гидрофильную (полярную) и гидрофобную (неполярную) части. На границе раздела двух фаз (вода – жир) к воде ориентируется гидрофильный компонент ПАВ, а к жировой фазе – гидрофобная часть (углеводородный радикал).



В водной среде при определенной концентрации молекулы ПАВ существуют в виде мицелл (рисунок 4.3.1.3.1). Углеводородные радикалы (гидрофобная часть) ПАВ находятся внутри мицеллы, а гидрофильные группы – снаружи. Мицеллы способны захватывать частички нерастворимых в воде веществ и создавать стойкие эмульсии, так как слипанию мицелл препятствует одноименный заряд их поверхностей.

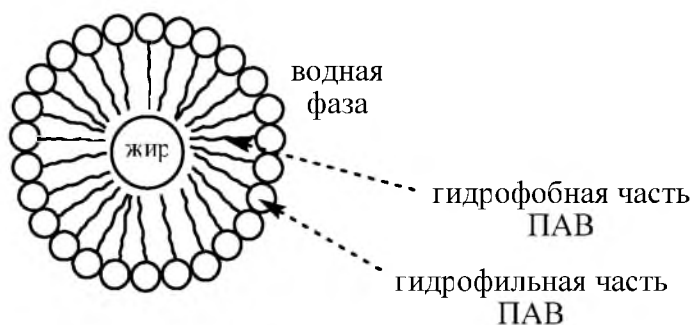
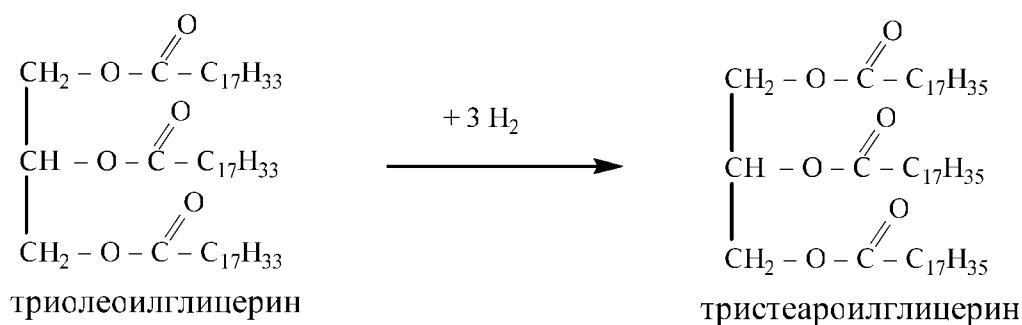


Рисунок 4.3.1.3.1 – Строение мицеллы мыло-жир

Мыла эмульгируют загрязнения, после чего эмульсия легко смывается водой.

Для производства мыла необходимо большое количество жиров – ценного пищевого и технического продукта. Кроме того, обычные мыла в жесткой воде дают нерастворимые кальциевые и магниевые соли, а это снижает моющее действие и увеличивает расход мыла. Поэтому широко применяются синтетические ПАВ, получаемые из доступного углеводородного сырья (главным образом нефтяного), поэтому они недороги. Примерами синтетических ПАВ являются алкилсульфаты натрия $CH_3 - (CH_2)_n - CH_2 - OSO_3^- Na^+$

Гидрогенизация триацилглицеринов лежит в основе превращения жидких жиров (растительных масел) в твердые жиры. Данный процесс подобно алкенам проводят в присутствии катализаторов (Ni, Pt), при высокой температуре (160–200 °С) и давлении (0,2–1,5 МПа).



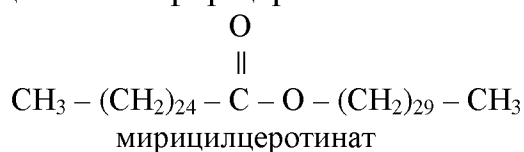
Твердые жиры по сравнению с жидкими имеют ряд преимуществ: они менее подвержены окислению, так как содержат меньше ненасыщенных кислот; из них получается ценный технический продукт – мыла. Такие жиры используются и в пищевых целях. Примером является *маргарин*, который по энергетической ценности близок к сливочному маслу. Он представляет собой эмульсию гидрогенизированного растительного масла в молоке с добавками веществ (например, диацетила), придающими маргарину запах и вкус сливочного масла.

4.3.2. Воски

Воски представляют собой сложные эфиры, образованные высшими жирными кислотами и высшими одноатомными спиртами.

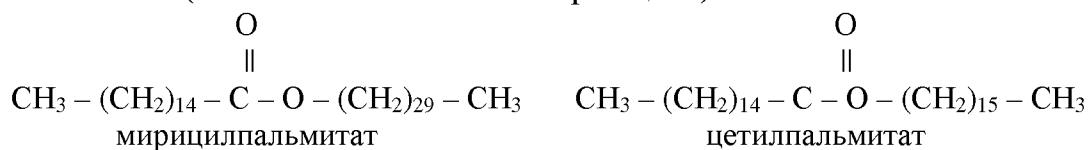
Различают воски растительного и животного происхождения.

У растений воски выполняют защитную функцию, образуя защитную пленку на поверхности листьев, стеблей и плодов. Из растительных восков широко используется карнаубский воск, получаемый из листьев некоторых пальм. Основой данного воска является мирициловый эфир церотиновой кислоты.



Карнаубский воск применяется при изготовлении свеч и полировочных смесей.

Примерами восков животного происхождения являются мирицилпальмитат (основной компонент пчелиного воска), цетилпальмитат (главный компонент спермацета) и ланолин.



Пчелиный воск является основой пчелиных сот. Он используется для приготовления мазей, пластырей, косметических средств.

Спермацет содержится в спермацетовом масле. Ранее его извлекали из головы кашалотов и использовали в качестве индифферентной основы для приготовления различных мазей.

Ланолин – это воск, полученный после промывки шерсти овец. По химической природе представляет собой смесь сложных эфиров, образованных спиртами (цериловым, карнаубовым, холестеринном) и высшими жирными кислотами (миристиновой и др.). Применяют для изготовления лечебных мазей (преимущественно подсушивающих и охлаждающих) и в косметике.

4.3.3. Стероиды

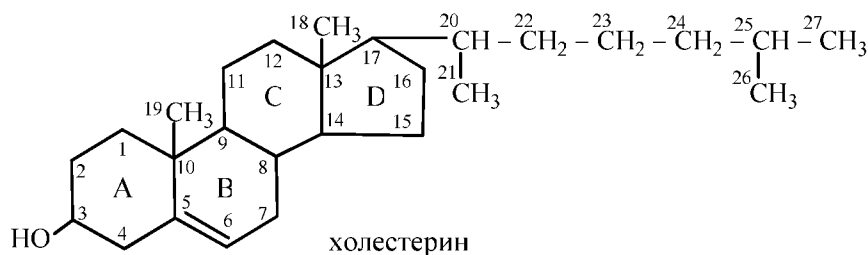
Стероиды – широко распространенные в природе соединения. Они составляют неомыляемую фракцию липидов. К настоящему времени известно около 20 000 стероидов, более 100 из них применяется в медицине. Наряду с природными стероидами известно большое количество полученных синтетически физиологически активных соединений стероидной природы.

К стероидам относятся стерины (стеролы), стериды, желчные кислоты, гормоны коры надпочечников и половые гормоны. В своей структуре стероиды содержат ядро циклопентанпергидрофенантрена.

4.3.3.1. Стерины и стериды

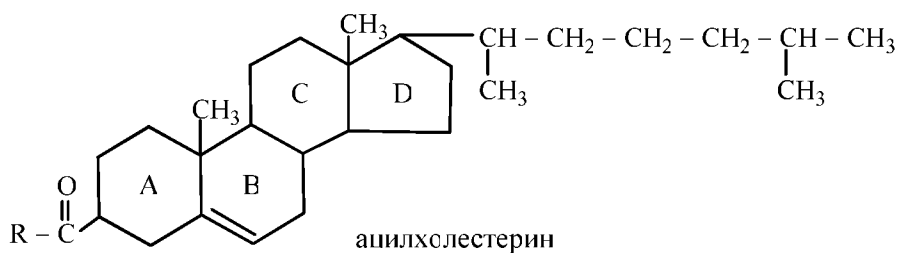
Стерины представляют собой полициклические ненасыщенные одноатомные спирты, имеющие в 3-м положении гидроксильную группу, а в 17-м положении – боковую цепь.

Важнейшим представителем стеринов являются *холестерин* (холестерол).



Кольцевая структура холестерина отличается значительной жесткостью, в то время как боковая цепь, имеющая 8 атомов углерода, – относительной подвижностью.

Гидроксильная группа при C_3 может быть этерифицирована высшей жирной кислотой, при этом образуются эфиры холестерина – *ацилхолестерины* (холестериды).



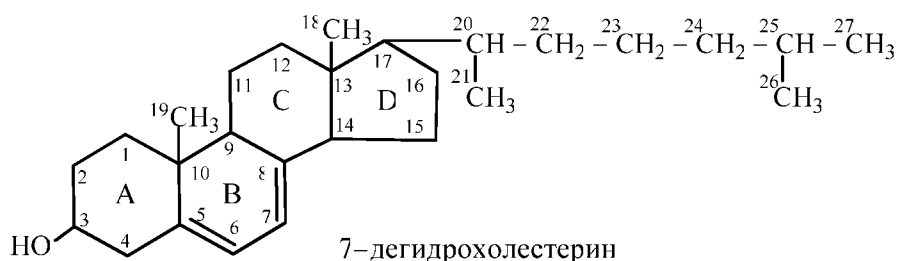
Каждая клетка в организме млекопитающих содержит холестерин. Находясь в мембранах клеток, неэтерифицированный (свободный) холестерин вместе с фосфолипидами и белками обеспечивает избирательную проницаемость клеточной мембраны и оказывает регулирующее влияние на состояние мембраны и на активность связанных с ней ферментов. Гидроксильная группа холестерина обращена к водному (гидрофильному) слою мембраны клетки, а жесткая кольцевая структура – погружена во внутренний (гидрофобный) слой мембраны.

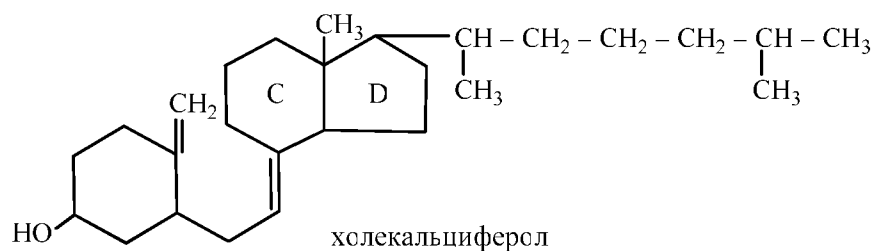
В цитоплазме клетки холестерин содержится преимущественно в виде эфиров с жирными кислотами. В плазме крови свободный и этерифицированный холестерин транспортируется в виде сложных белков липопroteинов.

Из всего холестерина, имеющегося в организме, лишь 20% поступает с пищей. Остальное его количество синтезируется в организме (в основном, в печени). Холестерин используется для синтеза желчных кислот и стероидных гормонов.

Нарушение обмена холестерина приводит к отложению его на стенках кровеносных сосудов и, как следствие, к уменьшению эластичности их стенок (атеросклерозу). Кроме того, он может накапливаться в виде желчных камней.

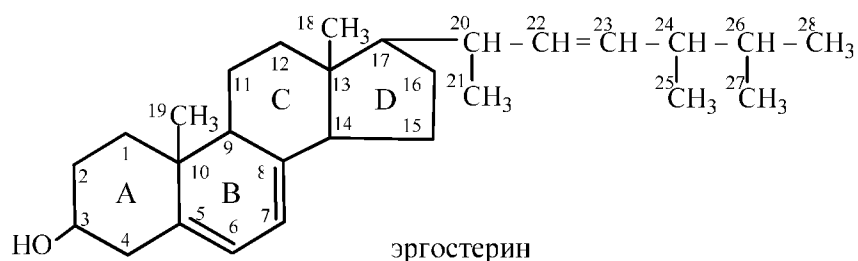
7-Дегидрохолестерин является провитамином витамина D₃. Он находится в подкожной жировой клетчатке. Под действием ультрафиолетового облучения происходит разрыв кольца В и образуется витамин D₃ – холекальциферол.



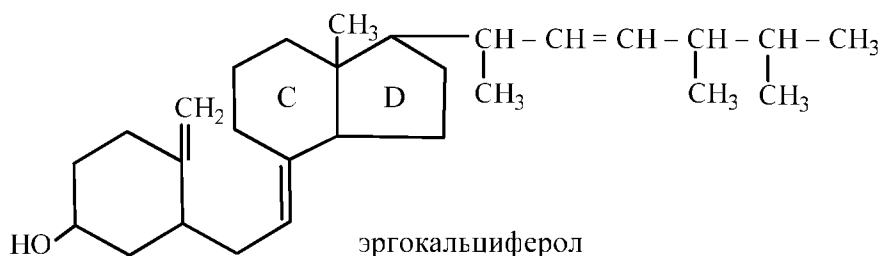


На холекальциферол организма человека приходится 85% от витаминов группы D.

Эргостерин, содержащийся в растениях и дрожжах, является провитамином витамина D₂.



Превращение эргостерина в витамин D₂ (эргокальциферол) также происходит под действием ультрафиолетового облучения.



Витамины группы D участвуют в минерализации костной ткани и регуляции обмена кальция и фосфора. Их недостаток в организме проявляется рахитом и остеомалацией.

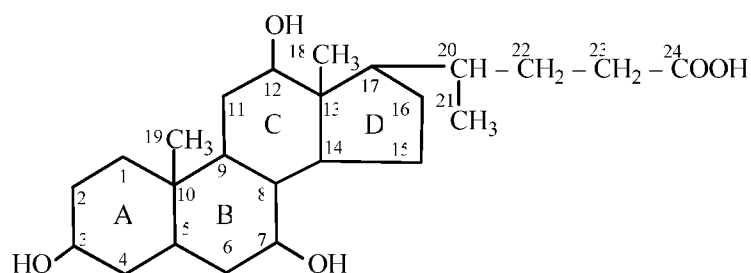
4.3.3.2. Желчные кислоты

Важную роль в процессе переваривания и всасывания липидов играют *желчные кислоты* – холевая, хенодезоксихолевая, дезоксихолевая и литохолевая, являющиеся гидроксипроизводными холановой кислоты.

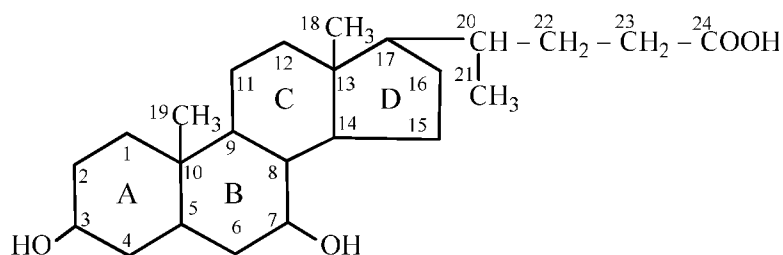
Холевая кислота содержит 3 гидроксильных группы (в 3, 7 и 12 положениях), хенодезоксихолевая – 2 (в 3 и 7), дезоксихолевая – 2 (в 3 и 12) и литохолевая – одну (в 3 положении).

Холевая и хенодезоксихолевая кислоты образуются из холестерина в печени. Карбоксильная группа боковой цепи данных кислот может образовывать амидные связи с глицином и таурином. В результате образуются конъюгаты данных кислот – гликохолевая (гликохенодезоксихолевая) и таурохолевая (таурохенодезоксихолевая) кислоты, называемые также парными желчными кислотами.

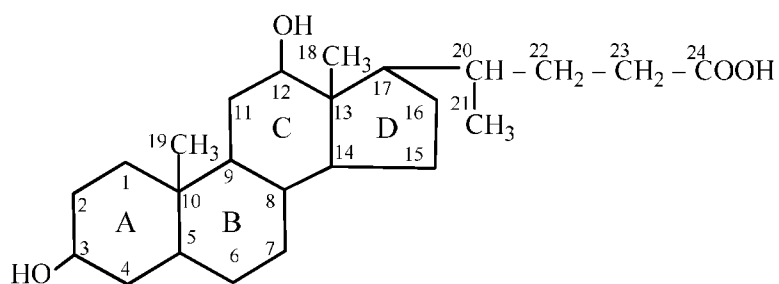
Дезоксихолевая и литохолевая кислота образуются из холевой и хенодезоксихолевой кислот и их конъюгатов в тонком отделе кишечника.



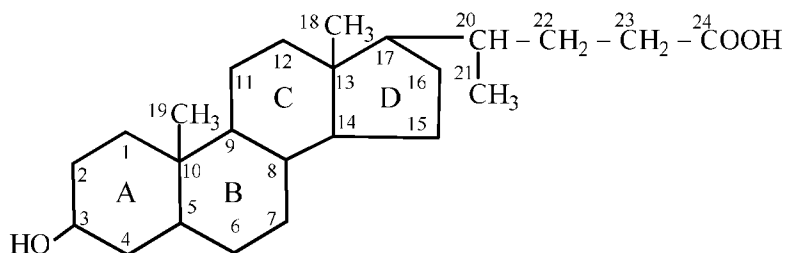
холевая кислота (3,7,12–тригидроксихолановая кислота)



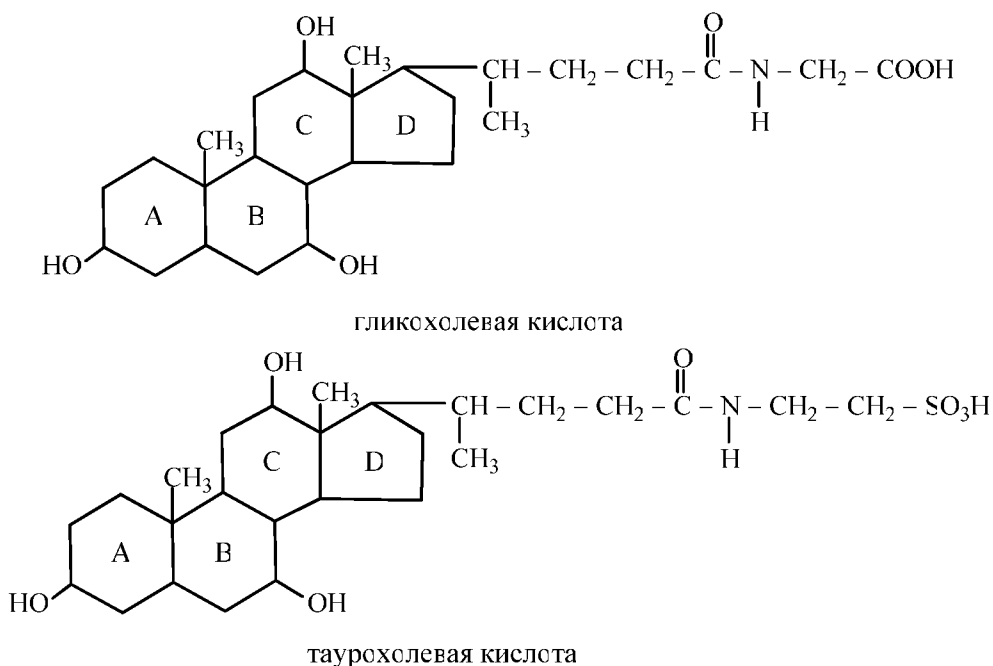
хенодезоксихолевая кислота (3,7–дигидроксихолановая кислота)



дезоксихолевая кислота (3,12–дигидроксихолановая кислота)



литохолевая кислота (3–гидроксихолановая кислота)



При преобладании в рационе углеводов образуются конъюгаты желчных кислот с глицином, а при избытке белков – с таурином.

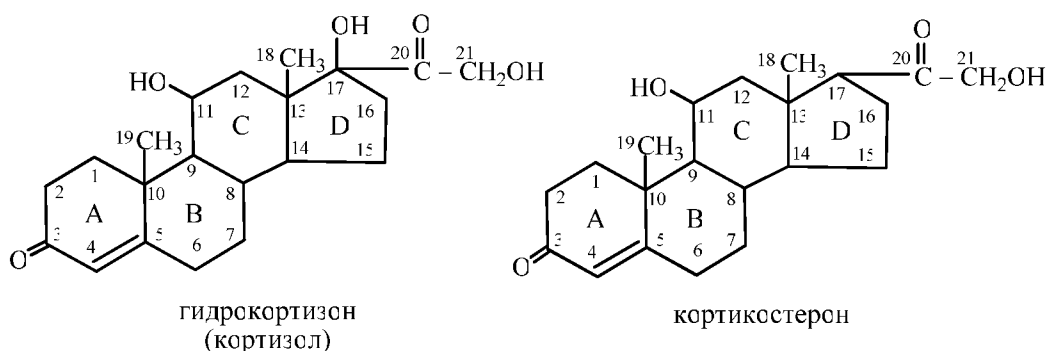
Желчные кислоты и их конъюгаты обладают эмульгирующими и стабилизирующими свойствами. Они взаимодействует гидрофобной частью (кольцевой структурой) своей молекулы с жиром, а гидрофильной частью (карбоксильной или сульфатной группой боковой цепи) с водной средой кишечника и способствуют дроблению жира на мелкие частицы (эмульгированию). Стабилизирующее действие желчных кислот на эмульгированные частицы заключается в том, что они предотвращают их слипание. Желчные кислоты покрывают эмульгированные частицы в виде монослоя. При этом на наружной поверхности такого слоя находятся полярные (гидрофильные) части молекул желчных кислот (карбоксильные $-\text{COO}^-$ или сульфатные $-\text{SO}_3^-$ группы). В результате поверхность эмульгированных частиц приобретает суммарный отрицательный заряд, что вызывает их отталкивание.

4.3.3.3. Стероидные гормоны

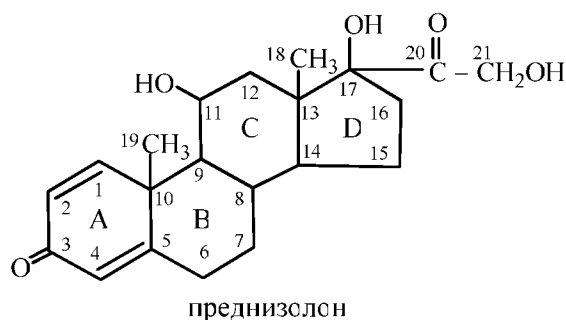
К гормонам стероидной природы относятся гормоны коры надпочечников (кортикостероиды) и половые гормоны. Исходным соединением для их образования является холестерин.

Различают 2 основных группы кортикостероидов – *глюкокортикоиды* и *минералокортикоиды*. По химической природе они являются C_{21} -стероидами.

Глюкокортикоиды образуются в пучковой зоне коры надпочечников. Примерами гормонов данной группы являются *гидрокортизон (кортизол)* и *кортикостерон*.

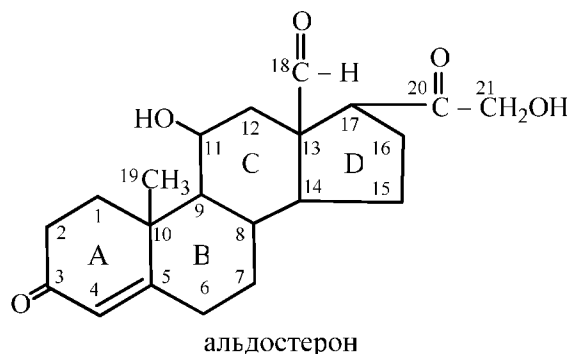


Синтетический кортикостероид *преднизолон* по своему действию превосходит природные аналоги.



Глюкокортикоиды участвуют в регуляции углеводного обмена, активируя в печени процесс глюконеогенеза. Они повышают уровень глюкозы в крови, обладают противовоспалительным, противошоковым, антиаллергическим действием. Их широко используют при лечении бронхиальной астмы, экзем, инфекционного гепатита, артритов.

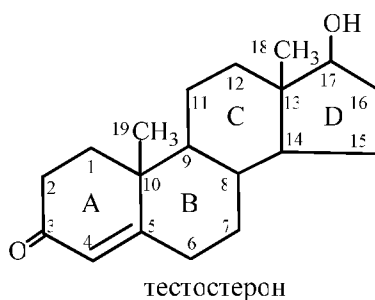
Минералокортикоиды образуются в клубочковой зоне коры надпочечников. Наиболее активный гормон этой группы – *альдостерон*.



Минералокортикоиды стимулируют реабсорбцию (обратное всасывание) натрия в почечных канальцах и увеличивают экскрецию калия. Таким образом, они участвуют в регуляции водно-минерального обмена в организме человека.

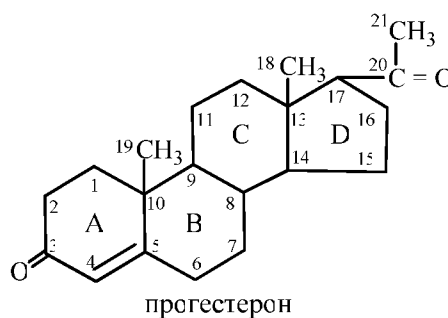
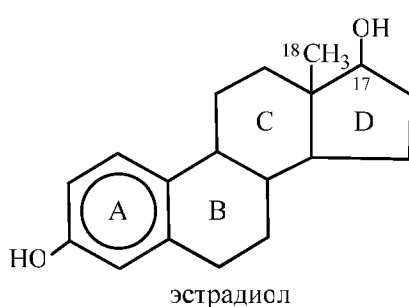
Репродуктивные функции организма регулируются мужскими (андрогенами) и женскими (эстрогенами и прогестинами) половыми гормонами.

Андрогены (от греч. andros – мужчина) по химической природе представляют собой C_{19} -стероиды. Они синтезируются в интерстициальных клетках Лейдига семенников. Небольшое количество андрогенов образуется в коре надпочечников и яичниках. Основной представитель андрогенов – тестостерон.



Кроме репродуктивных функций андрогены оказывают мощный анаболический эффект во многих тканях организма (в первую очередь в мышцах), выражающийся в стимуляции синтеза белка.

Среди эстрогенов (C_{18} -стероиды) наиболее активным гормоном является *эстрадиол*, прогестин (гестагенов; C_{21} -стероиды) – *прогестерон*. Они синтезируются в яичниках, желтом теле и фетоплацентарном комплексе. Небольшое количество женских половых гормонов может образовываться в коре надпочечников и семенниках.



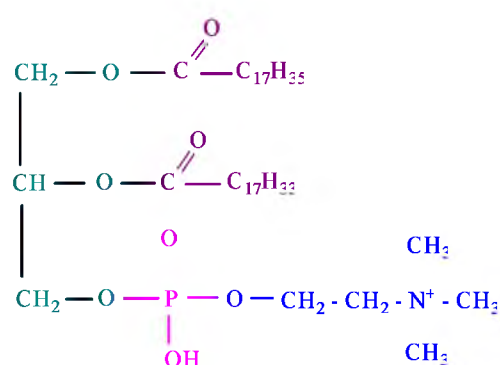
Помимо обеспечения репродуктивных функций эстрогены оказывают анаболическое действие на кости и хрящи, участвуют в поддержании нормальной структуры кожи и кровеносных сосудов, способствуют образованию оксида азота в сосудах гладких мышц, что стимулирует их расширение и усиливает теплоотдачу. Эстрогены оказывают влияние на метаболизм липидов. Они активируют синтез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и тормозят образование липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вследствие чего снижается уровень холестерина в крови.

4.4. Сложные липиды

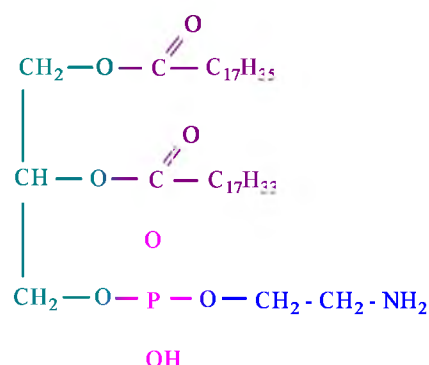
4.4.1. Фосфолипиды

Наиболее распространенной группой фосфолипидов (ФЛ) являются *фосфатиды* (глицерофосфолипиды). Они содержат в своем составе остаток глицерина, 2 остатка жирных кислот (во 2-м положении остаток непредельной кислоты), остаток фосфорной кислоты и азотистый компонент (холин, этаноламин или серин).

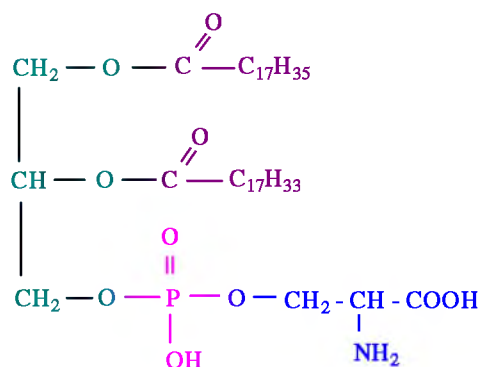
В зависимости от характера азотистого компонента глицерофосфолипиды подразделяют на *фосфатидилхолины* (лецитины), *фосфатидилэтанолamines* (кефалины) и *фосфатидилсерины*.



фосфатидилхолин



фосфатидилэтаноламин



фосфатидилсерин

Фосфатиды являются структурными компонентами клеточных мембран. Молекула фосфатида содержит гидрофильную (остаток глицерина, фосфорной кислоты, азотистый компонент) и гидрофобную (радикалы жирных кислот) части. Гидрофильная часть находится снаружи липидного бислоя клеточной мембраны, а гидрофобная – внутри (рисунок 4.4.1.1).

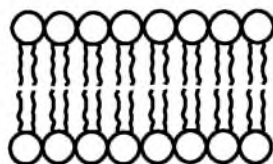


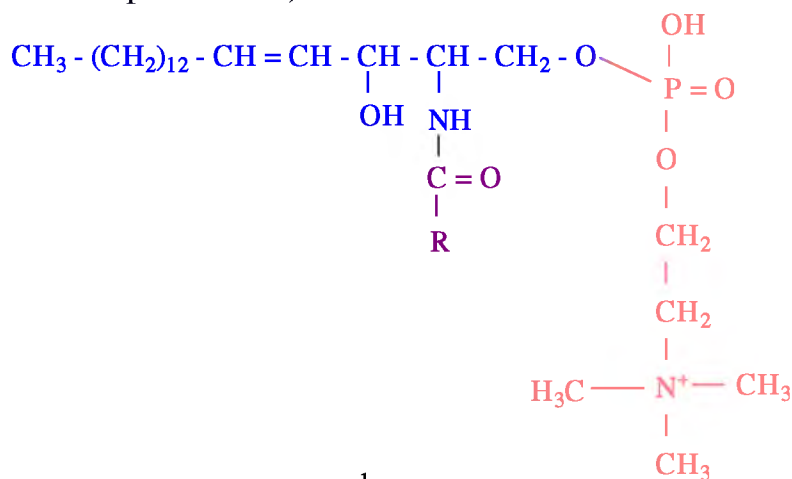
Рисунок 4.4.1.1 – Схема фосфолипидного бислоя

Фосфатидилхолины (лецитины) составляют около 50% от всех глицерофосфолипидов. Их выделяют из яичного желтка, сои, подсолнечника (осадок масла), головного мозга КРС. Они характеризуются высоким мицеллообразованием в водных и неполярных средах и регулируют проницаемость клеточных мембран. Фосфатидилхолины применяют в качестве диспергаторов, компонентов маргарина, шоколада (пищевая добавка Е 322), моющих и косметических средств.

Фосфатидилэтаноламины составляют до 20% суммы фосфолипидов в тканях млекопитающих, а *фосфатидилсерины* – до 15%.

Фосфолипиды вместе с гликолипидами входят в состав осадка нерафинированных растительных масел и необходимы для полноценного питания. Такие масла лучше и полезнее использовать для приготовления салатов и других холодных блюд, в то время как рафинированные масла более пригодны для жарения.

Представителями фосфолипидов являются также *сфингофосфолипиды*. Среди данной группы соединений наиболее распространены *сфингомиелины*, находящиеся в мембранах клеток нервной ткани. Они также обнаружены в тканях печени, почек и других органов. Сфингомиелины содержат остаток непредельного аминок спирта сфингозина, остаток жирной кислоты, азотистый компонент (чаще всего холин) и фосфорную кислоту. Молекула сфингомиелина также имеет гидрофильную (холин, фосфорная кислота) и гидрофобную части (радикал жирной кислоты и сфингозина).

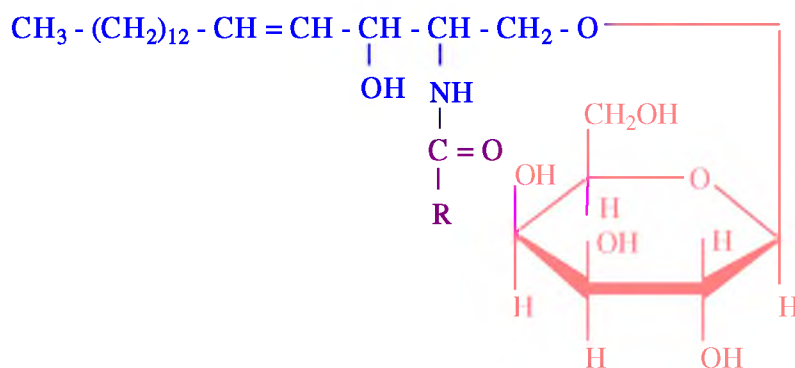


сфингомиелин

4.4.2. Гликолипиды

Гликолипиды находятся в основном в мембранах клеток нервной ткани. Особенно богаты ими миелиновые оболочки нервов. Гликолипиды подразделяются на 2 группы – *цереброзиды* и *ганглиозиды*.

В состав цереброзидов входит неопредельный двухатомный аминспирт сфингозин, остаток жирной кислоты (например, лигноцериновой) или ее гидроксильного производного (цереброновой кислоты) и углеводный компонент – β -D-галактоза (реже β -D-глюкоза). Связывание углевода со сфингозином происходит за счет гликозидной связи. Высшая жирная кислота присоединяется к сфингозину при помощи амидной связи.



цереброзид

Ганглиозиды имеют более сложное строение. В их состав кроме сфингозина входит олигосахаридный фрагмент, содержащий остатки β -D-глюкозы и β -D-галактозы, производных аминсахаров (N-ацетил- β -D-галактозамина или N-ацетил- β -D-глюкозамина), а также один или несколько остатков N-ацетилнейраминовой кислоты, относящейся к сиаловым кислотам.

Ганглиозиды входят в состав мембран клеток нервной ткани, эритроцитов, гепатоцитов, клеток селезенки и других органов. Они участвуют в осуществлении межклеточных контактов и выполняют функции рецепторов.

Контрольные вопросы и задания по теме «Липиды»

1. Охарактеризуйте основные функции, выполняемые липидами в организме человека.
2. Приведите структурные формулы простого и смешанного триацилглицеринов и назовите их.
3. Напишите уравнение реакции водного гидролиза трипальмитоилглицерина. Какой фермент обеспечивает гидролиз жиров в организме человека?
4. В чем заключается сходство и различия между окислительным и гидролитическим типами прогоркания? Какой показатель позволяет оценить качество жира?
5. Напишите уравнение реакции щелочного гидролиза пальмитостеарилолеилглицерина. Укажите названия продуктов реакции.
6. Приведите структурные формулы трибутирилглицерина и тристеариолглицерина. Для какого из этих жиров будет более высоким число омыления? Ответ обоснуйте.
7. Напишите уравнение реакции гидрогенизации триинолеилглицерина. Какова ее практическая значимость? С помощью какого аналитического показателя можно оценить агрегатное состояние жира?
8. Приведите структурную формулу сложного эфира, составляющего основу пчелиного воска. В чем состоит медико-биологическое значение восков?
9. Назовите основные группы соединений, относящихся к стероидам.
10. Приведите структурные формулы холестерина, 7-дегидро-холестерина и эргостерина. Какова биологическая роль данных соединений?
11. Напишите структурную формулу хелевой кислоты, укажите ее гидрофобную и гидрофильную части. В чем заключается биологическое значение данного соединения?
12. Какие соединения относятся к глюко- и минералкортикоидам? В чем состоит их биологическая роль?
13. Назовите основные представители андрогенов, эстрогенов и гестагенов. Охарактеризуйте их биологическое значение.
14. Приведите структурные формулы фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, укажите их гидрофильные и гидрофобные части. Каково биологическое значение фосфатидов?
15. Какие составные компоненты входят в структуру цереброзидов? В чем заключается биологическая роль данных соединений?

Тема 5

УГЛЕВОДЫ

- 5.1. Понятие об углеводах, распространение в природе и биологическая роль.
- 5.2. Классификация углеводов.
- 5.3. Моносахариды.
 - 5.3.1. Классификация моносахаридов.
 - 5.3.2. Строение важнейших моносахаридов.
 - 5.3.3. Изомерия моносахаридов.
 - 5.3.4. Физические и химические свойства моносахаридов.
 - 5.3.5. Производные моносахаридов и их биологическое значение.
- 5.4. Дисахариды. Строение, свойства и биологическая роль.
- 5.5. Полисахариды.
 - 5.5.1. Гомополисахариды. Строение, свойства и биологическое значение.
 - 5.5.2. Гетерополисахариды. Строение, свойства и биологическая роль.

5.1. Понятие об углеводах, распространение в природе и биологическая роль

Углеводы (глициды) представляют собой альдегидо-кетонпроизводные многоатомных спиртов, их циклические формы и продукты их конденсации.

Впервые термин «углеводы» был предложен профессором К.Г. Шмидтом в 1844 году. В то время предполагали, что данные соединения соответствуют формуле $C_m(H_2O)_n$ (углеводы). Например, молекулярную формулу глюкозы $C_6H_{12}O_6$ можно представить $C_6(H_2O)_6$, формулу мальтозы $C_{12}H_{22}O_{11}$ как $C_{12}(H_2O)_{11}$, формулу крахмала $(C_6H_{10}O_5)_n$ как $[C_6(H_2O)_5]_n$. В дальнейшем оказалось, что ряд соединений, относящихся по своим свойствам к углеводам, не соответствует такой формуле (например, дезоксирибоза— $C_5H_{10}O_4$). В 1927 году Международная комиссия по реформе химической номенклатуры предложила новый термин «глициды», однако старое название «углеводы» прочно укоренилось в органической химии и является общепризнанным.

Химия углеводов занимает одно из ведущих мест в истории развития органической химии. Химическая структура простейших углеводов была выяснена в конце XIX века Э.Фишером. Значительный вклад в изучение углеводов внесли А.А. Колли, П.П. Шорыгин, Н.К. Кочетков, Б. Толленс, У. Хеурс. Со второй половины XX века происходит стремительное развитие химии и биохимии углеводов, обусловленное их важным биологическим значением.

В растительных организмах на долю углеводов приходится 80–90%, а в организме человека и животных 1–2% от сухой массы тела. В растениях углеводы образуются из CO_2 и H_2O в результате фотосинтеза. В организме человека и животных такой путь образования углеводов невозможен. Частично потребность в углеводах может восполняться за счет глицерина, образующегося при распаде липидов, за счет глюкогенных аминокислот, а также за счет молочной кислоты, образующейся в результате распада эндогенного гликогена. Однако основной источник для организма – углеводы растений.

Важнейшими функциями углеводов являются следующие:

- *энергетическая*. Углеводы являются главным источником клеточного топлива. При окислении 1 г углеводов высвобождается 4,3 ккал (18 кДж) энергии;

- *структурная*. Углеводы – обязательный компонент клеточных структур. Они входят в состав ряда биополимеров, витаминов, коферментов (например, рибоза в состав РНК, коферментов НАД, НАДФ, КоА-SH, витамина B_{12});

- *пластическая*. Углеводы используются для синтеза липидов и некоторых аминокислот;

- *защитная*. Например, углеводные компоненты иммуноглобулинов участвуют в обеспечении иммунитета, гиалуроновая кислота предохраняет клетки от проникновения болезнетворных микроорганизмов и др.

С *нарушением обмена углеводов* тесно связан ряд заболеваний: сахарный диабет (клетки не усваивают глюкозу), гликогенозы (повышение содержания гликогена вследствие нарушения его использования) и др.

Углеводы широко применяются и *в терапевтических целях* (глюкоза, хондроитинсульфат и др.).

5.2. Классификация углеводов

Согласно принятой в настоящее время классификации углеводы подразделяются на 3 основных группы:

- моносахариды (монозы) или простые углеводы. Они не способны гидролизироваться до более простых соединений;

- олигосахариды (содержат от 2 до 10 моносахаридных остатков). Наиболее распространенной группой среди них являются дисахариды;

- высокомолекулярные полисахариды (имеют свыше 10 моносахаридных остатков).

Олигосахариды и полисахариды иногда называют сложными углеводами, поскольку при их гидролизе образуются простые углеводы, т. е. моносахариды.

В зависимости от строения углеводы подразделяются на моносахариды, олигосахариды и полисахариды. Моносахариды или простые углеводы не подвергаются гидролизу, в то время как при гидролизе олиго- и полисахаридов образуются моносахариды.

5.3. Моносахариды

5.3.1. Классификация моносахаридов

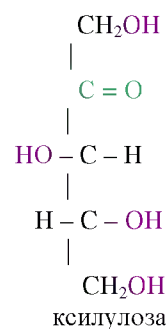
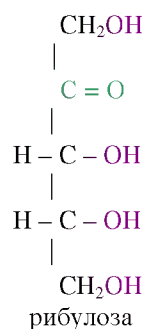
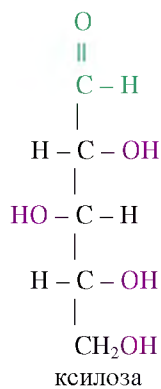
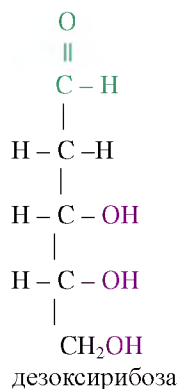
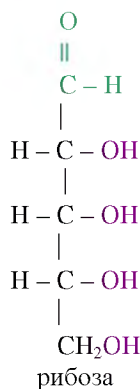
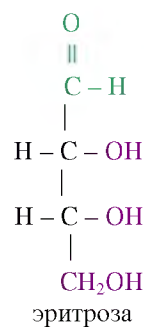
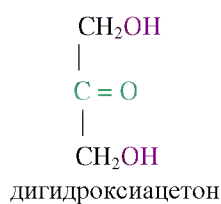
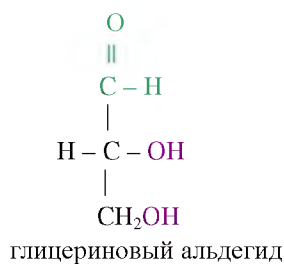
Моносахариды являются гетерофункциональными соединениями. В их молекулах одновременно содержатся карбонильная (альдегидная или кетонная) и несколько гидроксильных групп, т. е. моносахариды представляют собой полигидроксикарбонильные соединения. Большинство моносахаридов кроме карбонильной формы существуют также и в циклических формах.

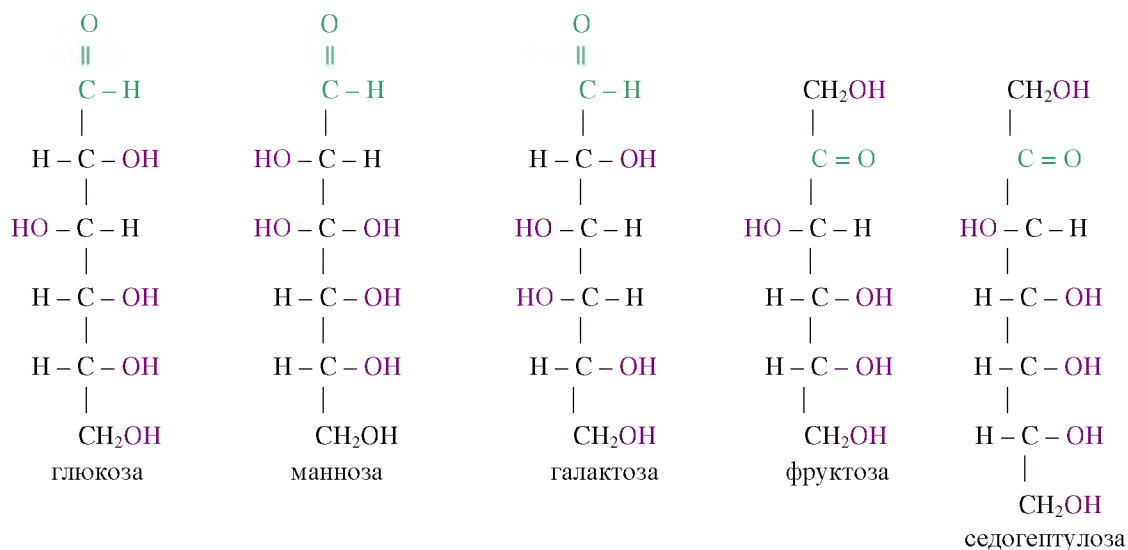
Классификация моносахаридов осуществляется с учетом двух признаков – природы карбонильной группы и длины углеродной цепи.

Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называются альдозами, а содержащие кетонную группу – кетозами.

В зависимости от длины углеродной цепи моносахариды подразделяют на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы и т. д.

5.3.2. Строение важнейших моносахаридов





5.3.3. Изомерия моносахаридов

Для моносахаридов характерна *структурная* изомерия (по характеру функциональной группы), *оптическая изомерия* и *цикло-оксо-таутомерия*.

Примерами изомеров по характеру функциональной группы из вышеуказанных соединений являются глицериновый альдегид и дигидроксиацетон; рибоза и рибулоза; ксилоза и ксилулоза; глюкоза и фруктоза.

Оптическая изомерия обусловлена наличием у моносахаридов асимметрических атомов углерода $^*\text{C}$.

Количество оптических изомеров определяется по формуле Фишера $N = 2^n$, где n – число $^*\text{C}$.

Для альдогексоз, имеющих 4 асимметрических атома углерода, общее число стереоизомеров будет равно 16, из которых 8 пар соединений являются зеркальными изомерами.

Зеркальные изомеры (оптические антиподы, энантиомеры) различаются расположением группировок у *всех* $^*\text{C}$. Одной из пар зеркальных изомеров являются D- и L-глюкоза; другой – D- и L-галактоза;

Остальные 14 стереоизомеров по отношению к одной паре зеркальных изомеров являются *диастереомерами*. Они различаются конфигурацией одного или нескольких (но не всех) $^*\text{C}$.

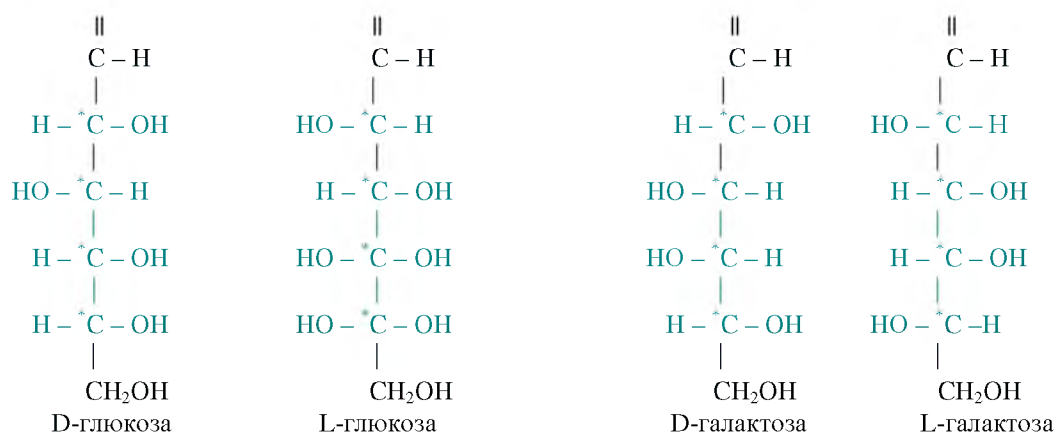
Частным случаем диастереомеров являются *эпимеры*. Данные стереоизомеры отличаются конфигурацией одного $^*\text{C}$. Например, D-глюкоза и D-галактоза являются эпимерами по C_4 .

О

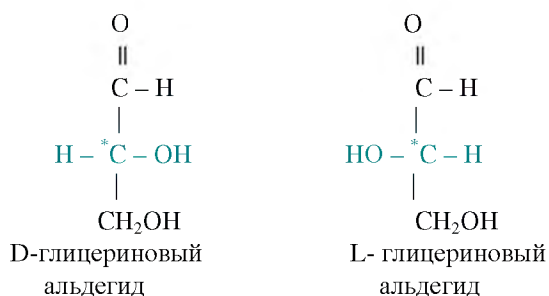
О

О

О



Принадлежность моносахарида к D- или L-ряду устанавливается путем сравнения конфигурации последнего $^*\text{C}$ (т. е. наиболее удаленного от карбонильной группы) с конфигурацией $^*\text{C}$ у D- или L-глицеринового альдегида, принятых за эталон.



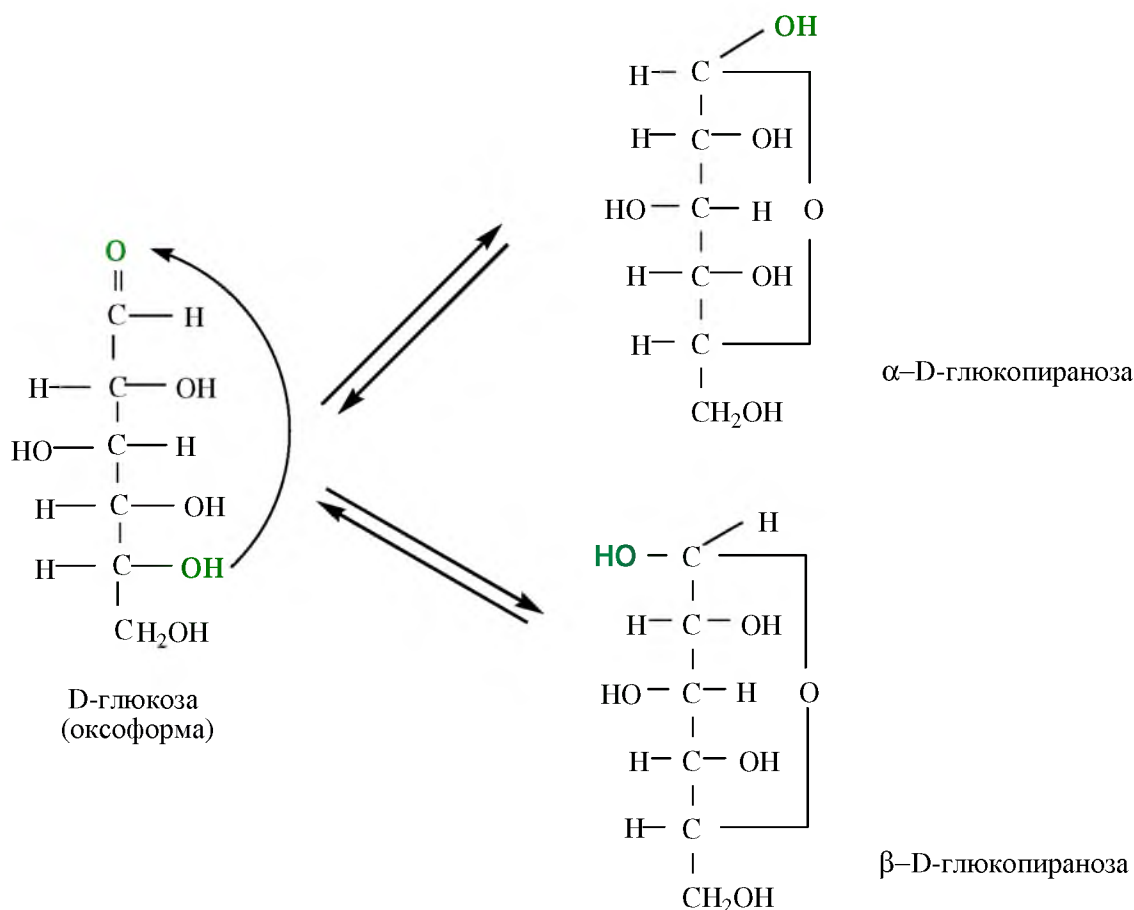
При совпадении конфигурации последнего $^*\text{C}$ моносахарида с конфигурацией $^*\text{C}$ D-глицеринового альдегида, моносахарид относят к D-ряду. И наоборот, при совпадении с конфигурацией L-глицеринового альдегида считают, что моносахарид принадлежит к L-ряду.

Пространственное строение соединений связано с их реакционной способностью и биологической ролью. В организме человека в обмене веществ участвуют только D-формы моносахаридов.

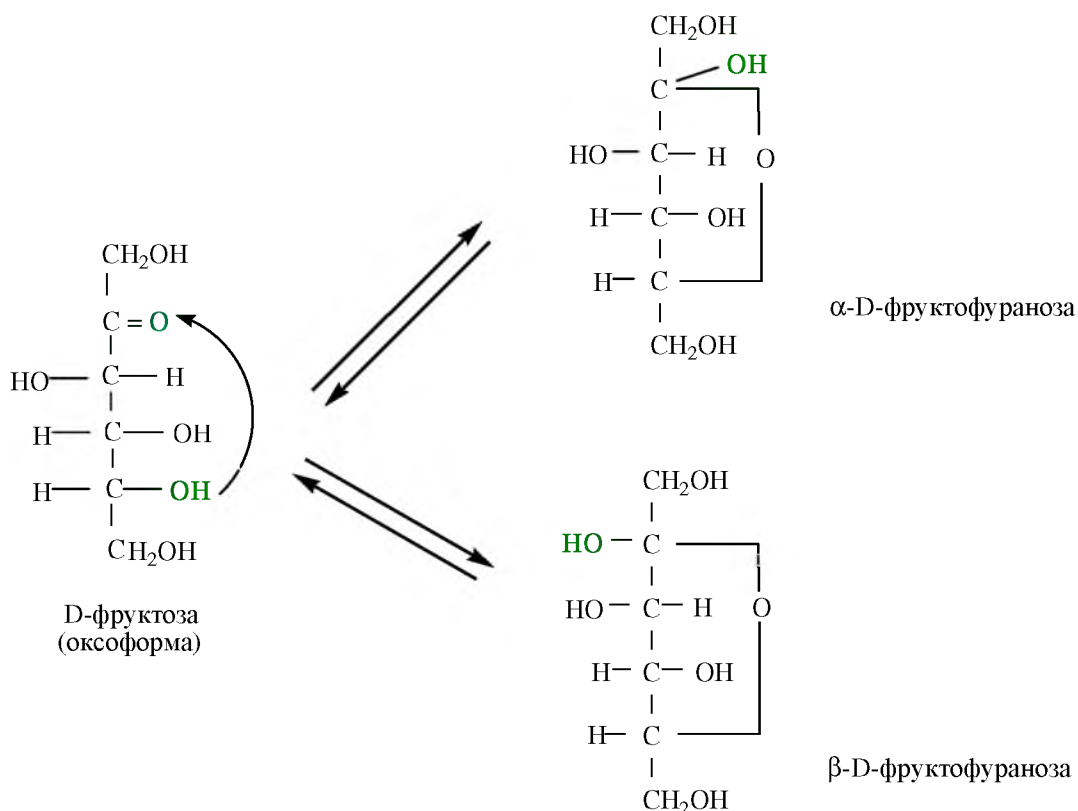
Оптические изомеры обладают оптической активностью, т. е. отклоняют на определенный угол плоскость поляризации света. Данное свойство соединения определяется с помощью специальных приборов – поляриметров. Способность соединения отклонять плоскость поляризации света вправо (т. е. по часовой стрелке) обозначают знаком (+), а влево, т. е. против часовой стрелки (–). Природные формы моносахаридов являются в основном правовращающими.

Ряд моносахаридов помимо оксоформы (карбонильной, ациклической) может существовать и в циклической форме. Впервые идея циклического строения моносахаридов была высказана русским химиком А.А. Колли (1870), а затем развита немецким ученым Б. Толленсом (1883).

Образование циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать достаточно выгодную клешневидную конформацию. Вследствие этого в пространстве оказываются сближенными альдегидная (или кетонная) группа и гидроксильная группа при C₄ или C₅, т.е. те функциональные группы, за счет которых осуществляется внутримолекулярная циклизация. Если у альдогексоз в реакцию вступает гидроксильная группа при C₅, то возникает шестичленный *пиранозный* цикл. Аналогичный цикл у кетогексоз получается при участии в реакции -ОН группы при C₆.



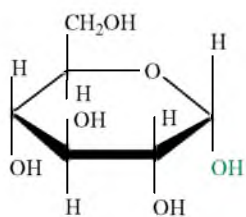
Если у альдогексоз в образовании цикла участвует гидроксильная группа при C₄, а у кетогексоз при C₅, то образуется пятичленный *фуранозный* цикл.



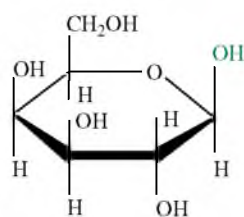
Приведенные выше изображения циклических форм моносахаридов называются формулами Колли-Толленса. В циклической форме возникает дополнительный центр ассиметрии (хиральности). Это атом углерода, ранее входивший в состав карбонильной группы. Данный атом называется аномерным, а два соответствующих стереоизомера – α- и β-аномерами.

Для описания циклических форм моносахаридов кроме формул Колли-Толленса приняты также перспективные *формулы Хеуорса*, в которых циклы изображаются в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости рисунка. Атом кислорода в пиранозном цикле располагается в правом дальнем углу, а в фуранозном – за плоскостью цикла. Символы атомов углерода в циклах не пишут.

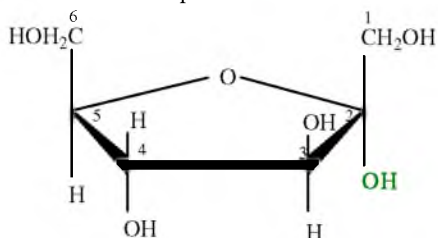
При написании формул Хеуорса руководствуются следующими правилами. Заместители, находящиеся в ациклических формулах слева от углеродной цепи, в формуле Хеуорса показываются над плоскостью цикла; заместители, расположенные справа – под плоскостью цикла. При этом группа CH_2OH всегда располагается над плоскостью цикла. Гликозидная гидроксильная группа у α-аномеров гексоз D-ряда оказывается под плоскостью, а у β-аномеров – над плоскостью цикла.



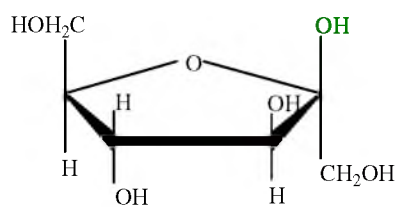
α -D-глюкопираноза



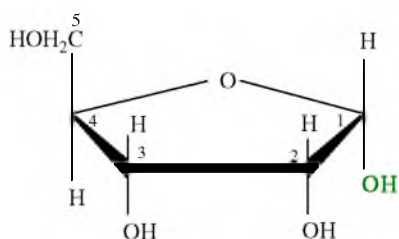
β -D-глюкопираноза



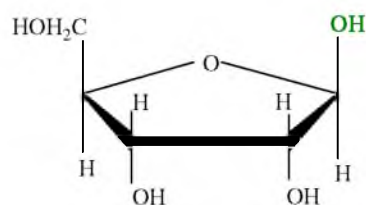
α -D-фруктофураноза



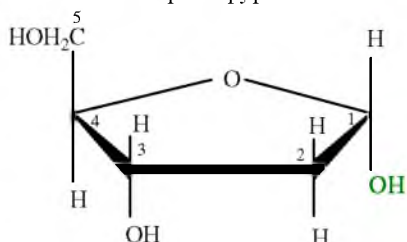
β -D-фруктофураноза



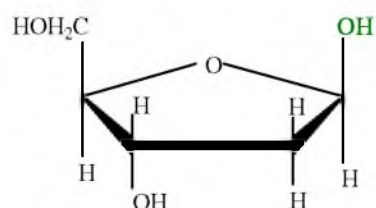
α -D-рибофураноза



β -D-рибофураноза



α -D-2-деоксирибоза

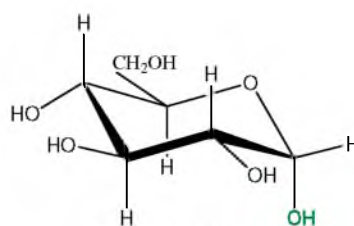


β -D-2-деоксирибоза

Несмотря на то, что в формулах Хеурса моносахариды изображаются в виде плоского многоугольника, в действительности они не имеют плоского строения. Например, шестичленный пиранозный цикл, подобно циклогексану, принимает наиболее выгодную конформацию кресла. В наиболее распространенных моносахаридах объемная первичная спиртовая группа $-\text{CH}_2\text{OH}$ и большинство гидроксильных групп занимают энергетически выгодные экваториальные положения. Среди гексоз β -D-глюкопираноза единственный моносахарид, все заместители расположены экваториально.



β -аномер



α -аномер

5.3.4. Физические и химические свойства моносахаридов

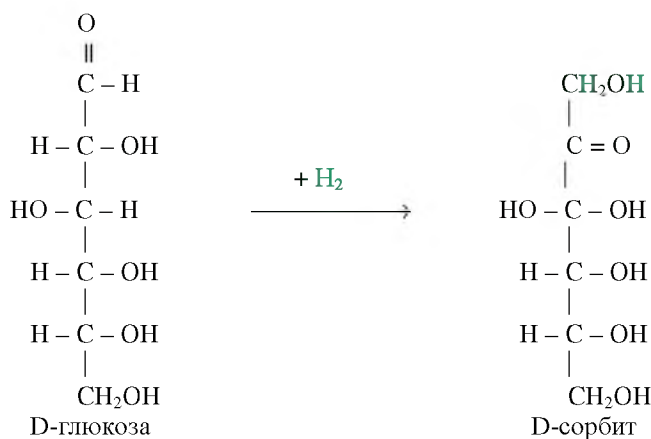
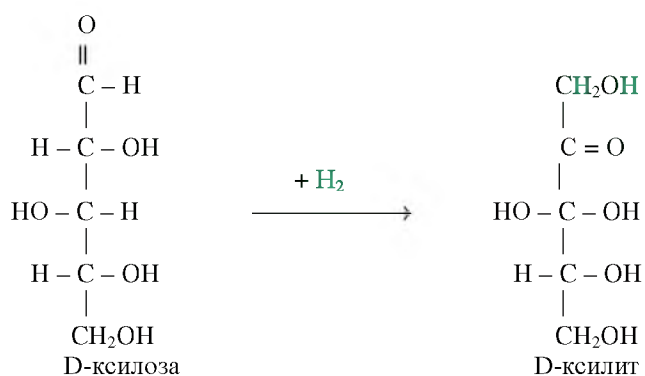
Физические свойства. Моносахариды – твердые вещества, легко растворимые в воде, плохо – в спирте и совсем нерастворимые в эфире. Водные растворы моносахаридов имеют нейтральную среду на лакмус. Большинство моносахаридов обладает сладким вкусом.

Цикло-оксо-таутомерия моносахаридов объясняет явление *мутаротации*, т. е. изменение во времени угла оптического вращения свежеприготовленных растворов. Например, в водном растворе α -D-глюкопираноза имеет значение удельного вращения $[\alpha] + 112^\circ$, а β -D-глюкопираноза $+ 19^\circ$. Через некоторое время в обоих случаях достигается одно и то же постоянное значение $[\alpha] + 52,5^\circ$.

Химические свойства. Благодаря оксогруппе моносахариды дают ряд реакций, присущих оксосоединениям (альдегидам и кетонам). В то же время наличие большого количества гидроксильных групп позволяет моносахаридам проявлять ряд свойств, характерных для многоатомных спиртов. Моносахариды обладают также и рядом специфических свойств.

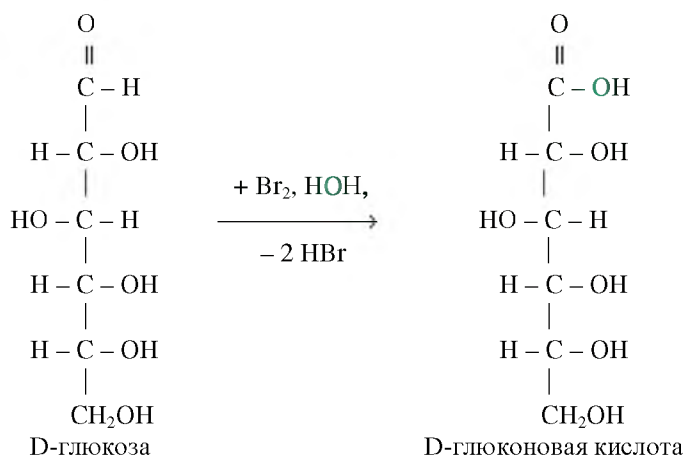
Как и оксосоединения, моносахариды вступают в реакции восстановления и окисления.

При *восстановлении* моносахаридов образуются *многоатомные спирты* (полиолы). Из D-ксилозы и D-глюкозы получают соответственно D-ксилит и D-сорбит.



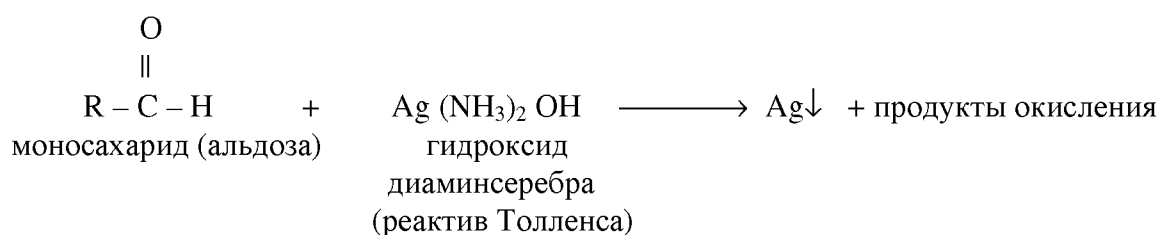
Ксилит и *сорбит* являются заменителями глюкозы при сахарном диабете. Кроме того, сорбит является промежуточным соединением при промышленном получении аскорбиновой кислоты (витамина С) из D-глюкозы.

Окисление моносахаридов в мягких условиях бромной водой по альдегидной группе приводит к образованию *альдоновых кислот*.

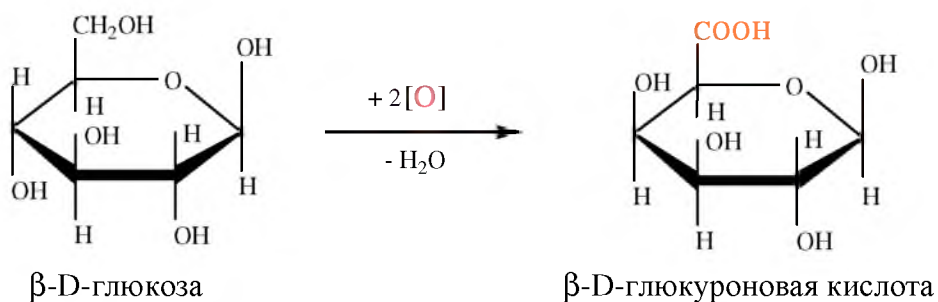


Кальциевая соль глюконовой кислоты (глюконат кальция) широко используется в медицине как антидот при отравлении хлоридом натрия, сульфатом магния и соединениями фтора, как противовоспалительное при аллергических реакциях, для десенсибилизации при сывороточной болезни.

В щелочной среде моносахариды, имеющие альдегидную группу, способны восстанавливать катионы металлов (серебра, меди). В силу неустойчивости моносахаридов в щелочной среде при их окислении получается смесь продуктов.



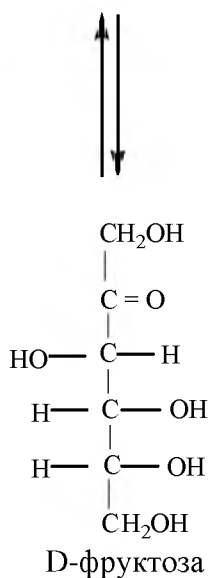
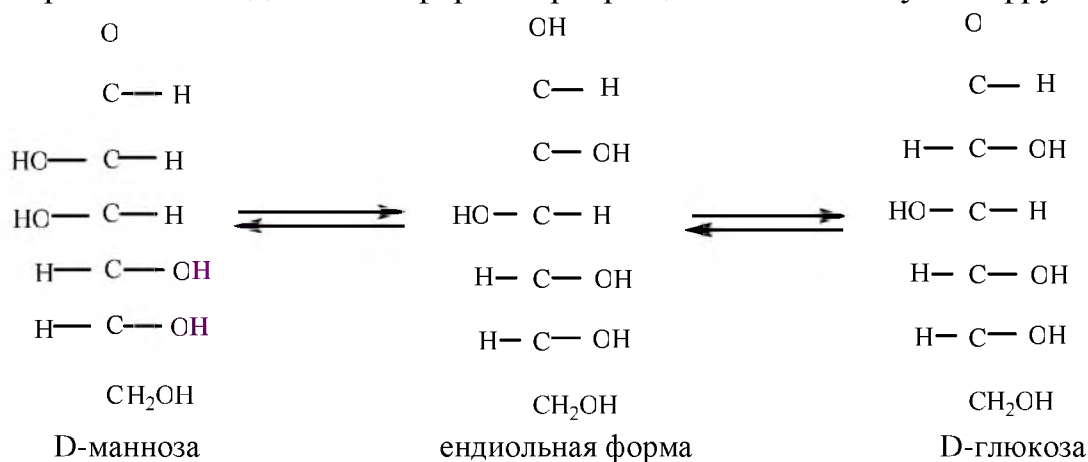
Моносахариды окисляются также реактивом Бенедикта и реактивом Фелинга (фелингова жидкость), содержащими катионы меди (II). Различие между этими реактивами состоит в том, что в фелинговой жидкости для стабилизации катионов меди (II) используют раствор калиево-натриевой соли винной кислоты (тарترات-ионы), а в реактиве Бенедикта – соли лимонной кислоты (цитрат-ионы). Принцип действия обоих реактивов одинаков и основан на восстановлении двухвалентной меди в одновалентную с осаждением оксида меди (I) кирпично-красного цвета.



В печени $\beta\text{-D-глюкуроновая кислота}$ участвует в обезвреживании таких токсических соединений, как фенол, крезол, индол и скатол, образующихся при распаде фенилаланина, тирозина и триптофана в тонком отделе кишечника.

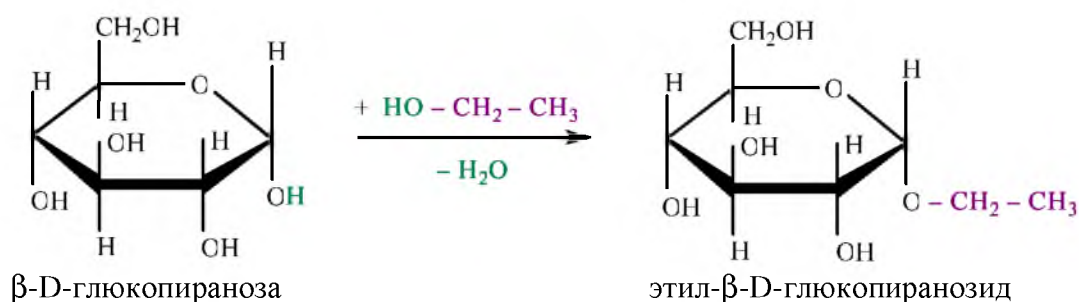
$\beta\text{-D-Глюкуроновая кислота}$ является компонентом некоторых гетерополисахаридов (гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатов).

В слабощелочной среде возможно *взаимопревращение моносахаридов*, являющихся *эпимерами*. Например, манноза через стадию образования эндиольной формы превращается в глюкозу или фруктозу.



Эпимеризация фруктозы в глюкозу в организме человека происходит в тонком отделе кишечника, где имеет место слабощелочная среда, а скорость всасывания фруктозы в 2,5 раза медленнее по сравнению с глюкозой.

Моносахариды, имеющие циклическое строение, при взаимодействии со спиртами дают *О-гликозиды*. В данной реакции у моносахарида участвует гликозидный (полуацетальный) гидроксил.



Молекула гликозида состоит из углеводной части и *агликоновой*. В роли агликонов могут выступать остатки спиртов, фенолов, моносахаридов.

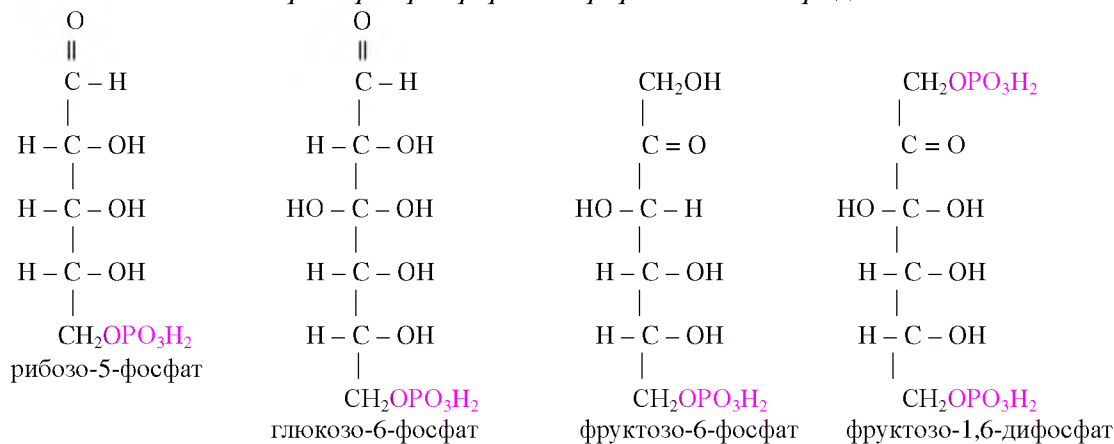
По типу *N-гликозидов* (при связывании $\beta\text{-D-рибозы}$ или $\beta\text{-D-дезокси-рибозы}$ с пуриновым или пиримидиновым азотистым основанием) построены нуклеозиды, нуклеотиды, коферменты нуклеотидного строения, нуклеиновые кислоты.

5.3.5. Производные моносахаридов и их биологическое значение

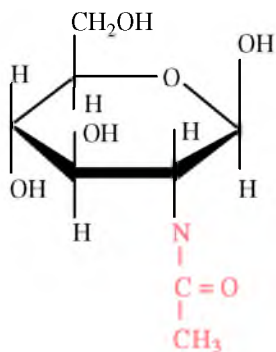
Важнейшими производными моносахаридов являются их фосфорные эфиры, а также аминосахара, нейраминовая и аскорбиновая кислоты.

Фосфорные эфиры глицеринового альдегида, дигидроксиацетона, эритрозы, рибозы, рибулозы, ксилулозы, глюкозы, галактозы, фруктозы, седогептулозы принимают участие в обмене веществ в организме человека.

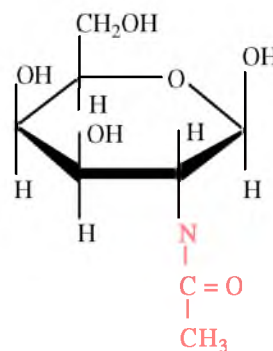
Примеры фосфорных эфиров моносахаридов



Аминосакхара при C_2 содержат аминогруппу. Наиболее важные представители данной группы соединений β -D-глюкозамин, входящий в состав гиалуроновой кислоты и β -D-галактозамин, являющийся составным компонентом хондроитинсульфатов. При этом аминогруппа ацилирована остатками уксусной кислоты.



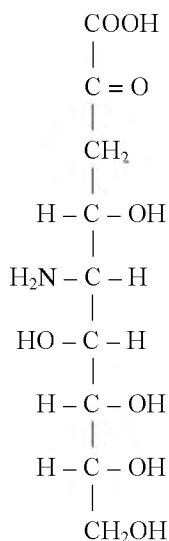
N-ацетил- β -D-глюкозамин



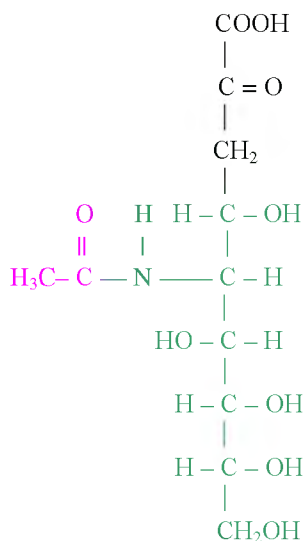
N-ацетил- β -D-галактозамин

Нейраминовая и сиаловые кислоты в свободном состоянии содержатся в спинномозговой жидкости. Углеродная цепь нейраминовой кислоты включает 9 атомов углерода, во 2-м положении имеется кетонная группа, а в 5-м – аминогруппа.

Названием сиаловые кислоты обозначают группу различных N- и O-ацилированных производных нейраминовой кислоты. Ацилирование происходит как правило ацетильным компонентом, т.е. остатком уксусной кислоты. При этом синтез N-ацетилнейраминовой кислоты осуществляется ферментативным путем в результате альдольной конденсации пирувиноградной кислоты и N-ацетил-D-маннозамина.



нейраминовая кислота



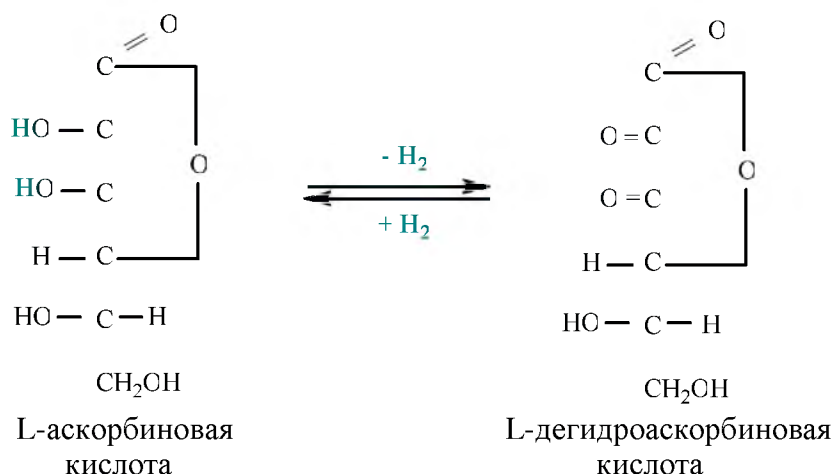
N-ацетилнейраминовая кислота

Сиаловые кислоты представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде и нерастворимые в неполярных органических растворителях.

Они служат компонентами специфических веществ крови и тканей, входят в состав ганглиозидов мозга, которые участвуют в проведении нервных импульсов.

Определение содержания сиаловых кислот в сыворотке крови имеет важное диагностическое значение. Гиперсиалемия отмечается при опухолях головного мозга, инфаркте миокарда, раке, эндокардите, лейкемии, оимфогранулематозе, нефротическом синдроме, остеомиелите, поражениях печени, коллагенозах. Снижение содержания сиаловых кислот регистрируется при пернициозной анемии.

Аскорбиновая кислота (витамин С, антицинготный фактор) в организме у человека не синтезируется. По химической природе аскорбиновая кислота представляет собой γ -лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты.



Витаминной активностью обладает только L-форма аскорбиновой кислоты. Основными источниками витамина С являются шиповник, болгарский перец, цитрусовые, черная смородина.

Аскорбиновая кислота участвует в окислительно-восстановительных реакциях, является *антиоксидантом*. Действие витамина С как антиоксиданта тесно связано с витаминами А и Е. Важной функцией аскорбиновой кислоты является обезвреживание свободного радикала токоферола (витамина Е), благодаря чему предупреждается окислительная деструкция этого главного антиоксиданта клеточных мембран. Таким образом, аскорбиновая кислота стабилизирует витамин Е. В то же время токоферол усиливает антиоксидантную функцию витамина С и препятствует проявлению им прооксидантного действия.

Как антиоксидант аскорбиновая кислота необходима также для образования активных форм фолиевой кислоты (витамина В₉), защиты железа гемоглобина и оксигемоглобина от окисления, поддержания железа цитохромов Р₄₅₀ в восстановленном состоянии.

Витамин С может включаться в работу дыхательной цепи митохондрий, являясь донором электронов для цитохрома с.

Аскорбиновая кислота способствует повышению иммунитета организма, обладает антистрессовым действием, принимает участие в синтезе белка коллагена, в образовании гормонов коркового и мозгового слоя надпочечников, в восстановлении Fe^{3+} в Fe^{2+} в тонком отделе кишечника.

Витамин С является антиканцерогеном не только в силу своих антиоксидантных свойств, но и благодаря способности предотвращать нитрозаминовый канцерогенез. Соединения, обладающие сильным канцерогенным действием, образуются в кислой среде в желудке из нитритов и аминокислот пищи. Однако аскорбиновая кислота не защищает от влияния уже образовавшихся нитрозаминов, поэтому консервированные мясные продукты необходимо употреблять с овощами и зеленью, богатыми витамином С.

Аскорбиновая кислота активно участвует в обезвреживании токсинов, антибиотиков и других чужеродных соединений, осуществляемых оксигеназной системой цитохромов P_{450} . В составе оксигеназной системы микросом витамин С играет роль прооксиданта, обеспечивая образование свободных радикалов кислорода (так называемое Fe^{2+} -аскорбатзависимое ПОЛ, т. е. перекисное окисление липидов).

Взаимодействие аскорбиновой кислоты с ионами железа или меди вызывает мощный прооксидантный эффект, так как при этом образуется гидроксильный радикал ($\text{OH}^\cdot$), инициирующий ПОЛ. Особенно это проявляется на фоне недостатка витамина Е.

Недостаток витамина С приводит к *цинге*, железодефицитной анемии, ослаблению иммунозащитных сил организма, усилению реакций свободнорадикального окисления, лежащих в основе патогенеза многих заболеваний (лучевая болезнь, рак, атеросклероз, диабет и др.).

5.4. Дисахариды. Строение, свойства и биологическая роль

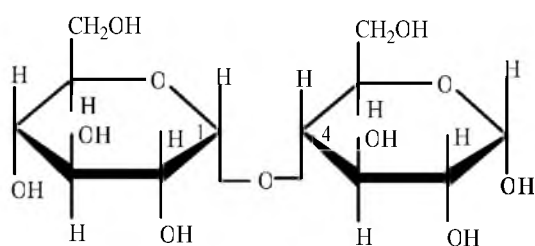
Природные дисахариды состоят из двух моносакхаридных остатков и представляют собой О-гликозиды, в которых один из моносакхаридных остатков выполняет роль агликона.

Различают *восстанавливающие* (имеющие гликозид-гликозный тип связи между моносакхаридными остатками) и *невосстанавливающие* (гликозид-гликозидный тип связи) дисахариды

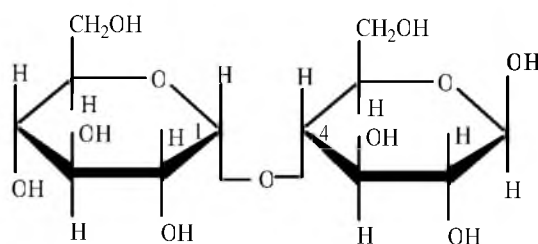
Представителями восстанавливающих дисахаридов являются мальтоза, целлобиоза и лактоза.

Мальтоза – солодовый сахар (от лат. *maltum* – солод). Она образуется из крахмала под действием фермента амилазы, содержащегося в солоде, т. е. проросших, а затем высушенных зернах хлебных злаков. Является промежуточным продуктом расщепления крахмала под действием панкреатической амилазы в тонком отделе кишечника.

Состоит из двух остатков α -D-глюкозы (α -аномер мальтозы) или остатка α -D-глюкозы и остатка β -D-глюкозы (β -аномер), соединенных между собой $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозид-гликозным типом связи.

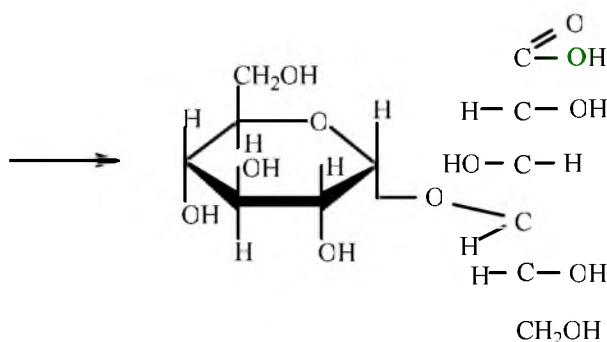
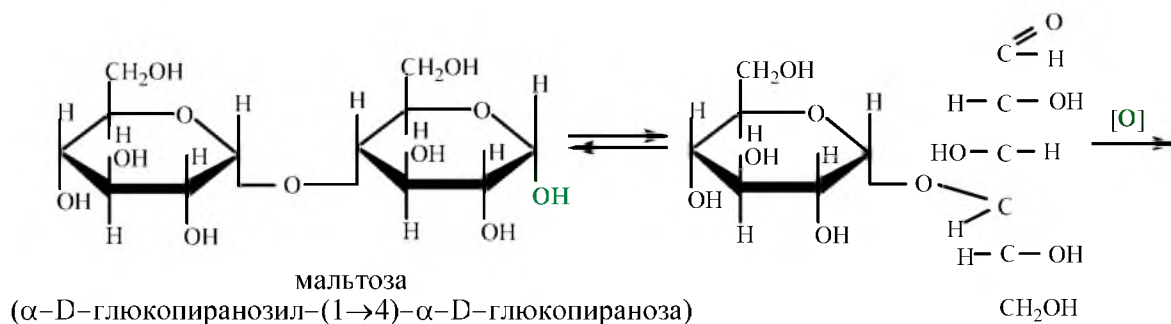


мальтоза, α -аномер
(α -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- α -D-глюкопираноза)



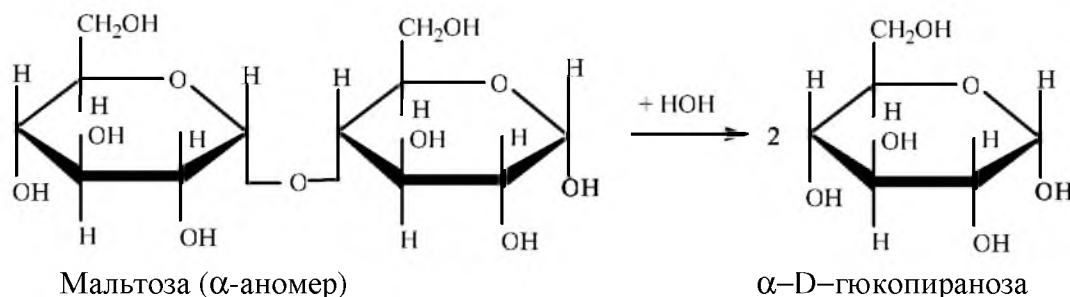
мальтоза, β -аномер
(α -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-глюкопираноза)

Мальтоза обладает восстанавливающими свойствами, т. е. окисляется реактивами Толленса, Фелинга или Бенедикта. Процесс перехода циклической формы мальтозы в оксо- (цикло-оксо-таутомерия) и окисление последней можно представить в виде следующей схемы:

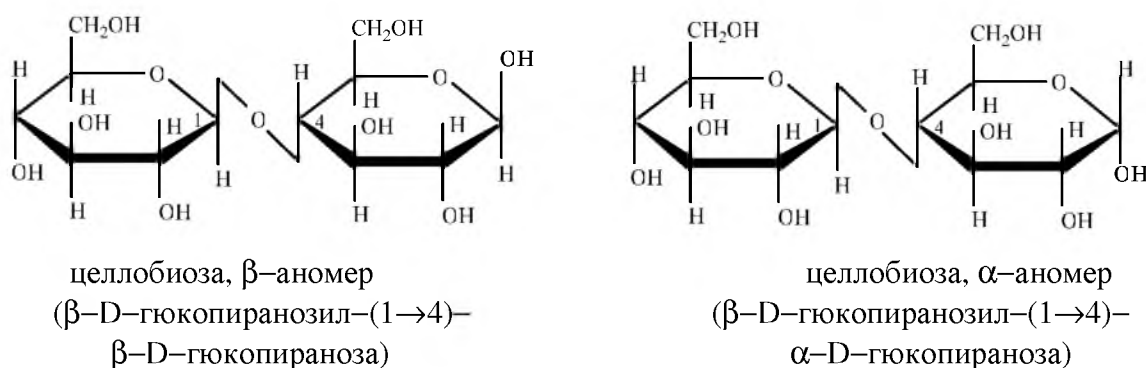


Растворы мальтозы мутаротируют. Она имеет в 3 раза менее сладкий вкус, чем сахараза.

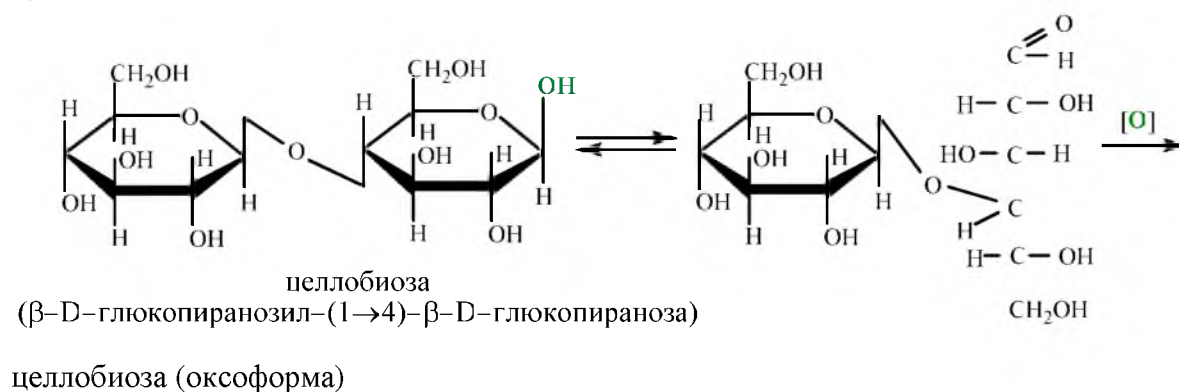
Гидролиз α -аномера мальтозы сопровождается образованием двух молекул α -D-глюкозы.

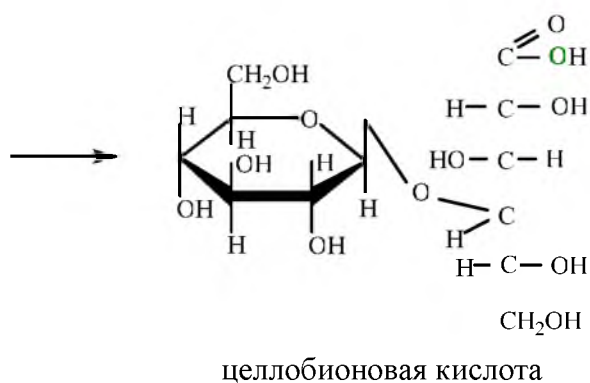


Целлобиоза состоит из двух остатков β -D-глюкозы (β -аномер целлобиозы) или остатка β -D-глюкозы и остатка α -D-глюкозы (α -аномер), соединенных между собой $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозид-гликозным типом связи.

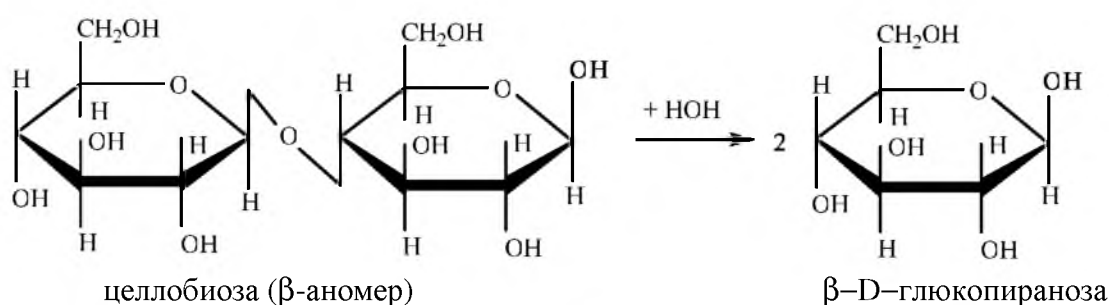


Целлобиоза обладает восстанавливающими свойствами, а ее растворы целлобиозы способны мутаротировать вследствие цикло-оксо-таутомерии. При окислении оксоформы целлобиозы образуется целлобионовая кислота.



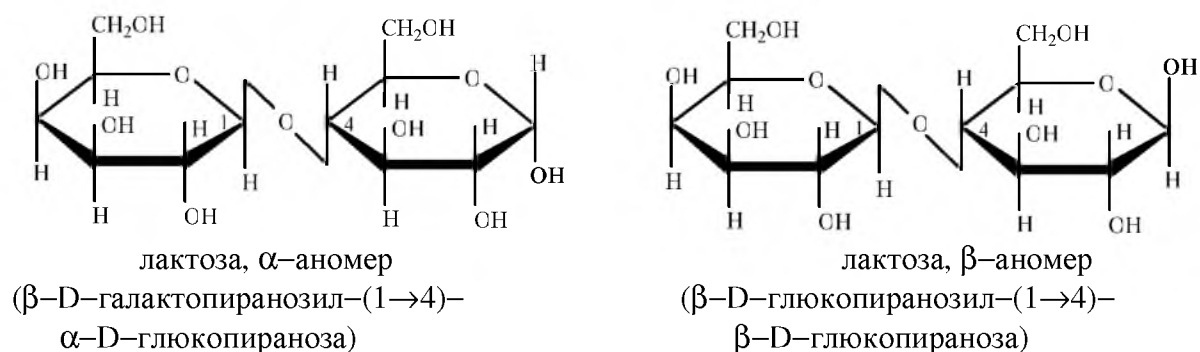


При гидролизе β -аномера целлобиозы образуются две молекулы β -D-глюкозы.



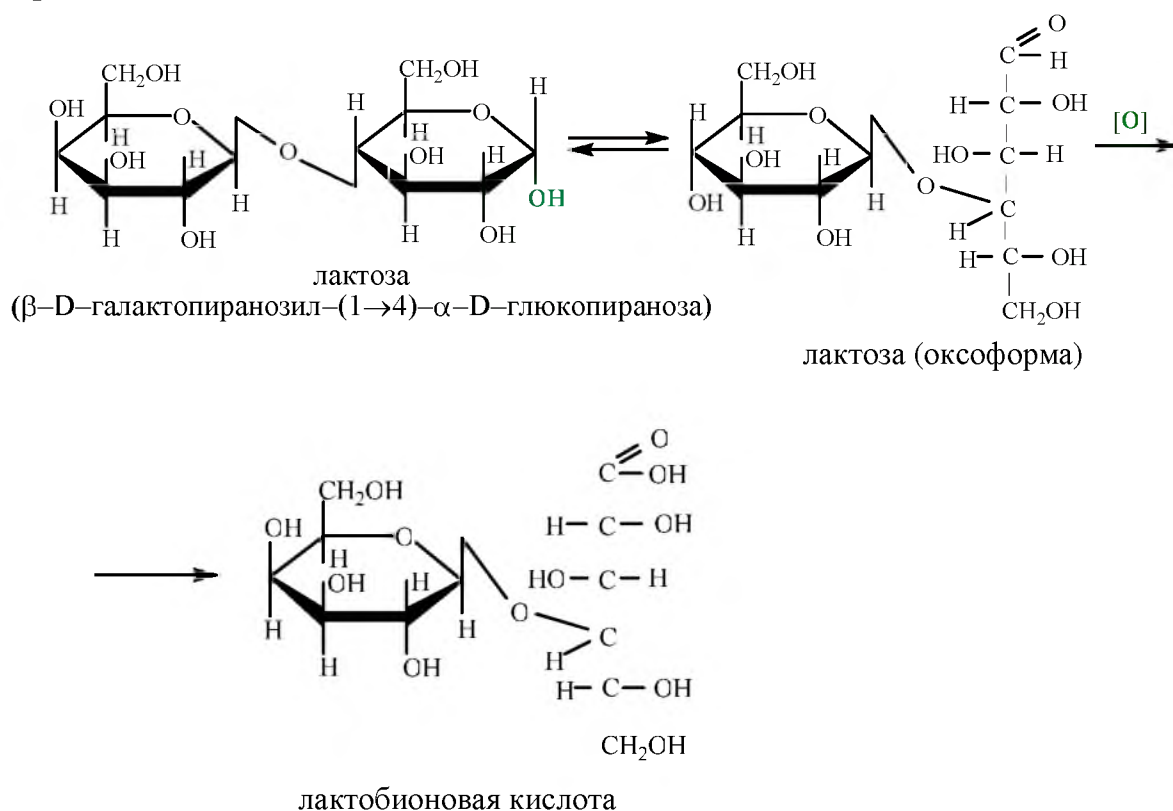
Основным углеводом молока является *лактоза*. Содержание ее в коровьем и козьем молоке составляет в среднем 4,5–5% (в женском молоке до 7 %). Вместе с белками и молочным жиром она обуславливает пищевую ценность молока. Энергетическая ценность 1г лактозы составляет 3,8 ккал.

Лактоза состоит из остатка β -D-галактозы и остатка α -D-глюкозы (α -аномер) или остатка β -D-галактозы и остатка β -D-глюкозы (β -аномер), соединенных между собой β -1,4-гликозид-гликозным типом связи.



При 20° С в молоке содержится 40% α -аномера и 60% β -аномера лактозы. Обе формы вращают плоскость поляризации света вправо.

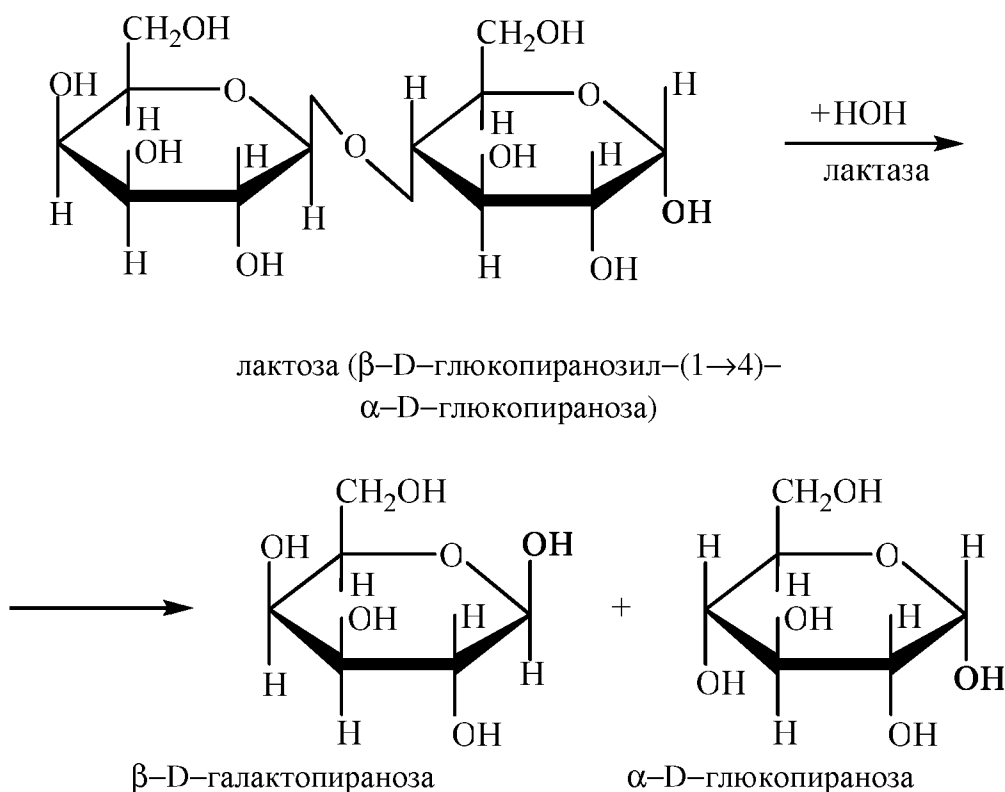
Благодаря цикло-оксотаутомерии растворы лактозы мутаротируют. Окисление оксоформы лактозы приводит к образованию лактобионовой кислоты. Это свойство лактозы используют для количественного определения ее в молоке.



Лактоза имеет в 4–5 раз менее сладкий вкус в сравнении с сахарозой и хуже растворима в воде (при 25°C в 100 см³ воды растворяется 21,6 г лактозы, при 89° С – 139 г). При температуре 93°C она выделяется из растворов с одной молекулой кристаллизационной воды в α-гидратной форме, если температура составляет выше 93°C – то в безводной β-форме. Получаемая из молочной сыворотки лактоза представляет собой α-гидратную форму. Кристаллизация лактозы при выработке сгущенного молока с сахаром является важной технологической операцией, обуславливающей качество молочных консервов.

При нагревании до температуры выше 160°C кристаллы лактозы вследствие карамелизации окрашиваются в коричневый цвет.

В организме человека лактоза расщепляется в тонком отделе кишечника под действием фермента лактазы до β-D-галактозы и α-D- (или β-D-глюкозы).

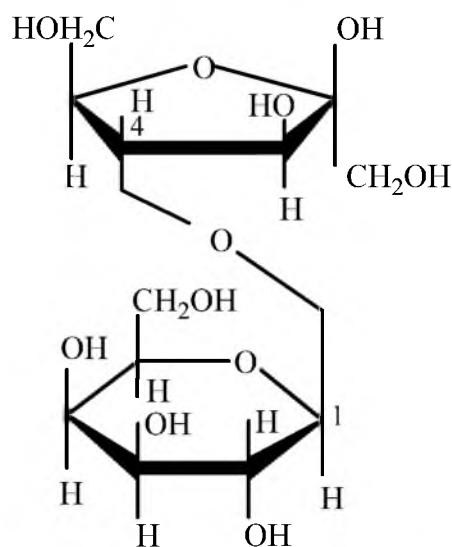


Интолерантность (непереносимость) некоторых людей к лактозе объясняется низкой активностью или отсутствием у них фермента лактазы.

В фармацевтической практике лактоза применяется при изготовлении порошков и таблеток (она менее гигроскопична, чем сахар), а также как питательное средство для грудных детей.

Лактоза может подвергаться различным видам брожения – молочнокислому (при приготовлении простокваши, сметаны, йогурта), смешанному (молчнокислому и спиртовому при производстве кумыса и кефира), пропионовокислому (при изготовлении некоторых видов сыров). Нежелательным видом брожения лактозы является маслянокислое – это приводит к резкому снижению пищевой и биологической ценности молока и молочных продуктов.

При нагревании водных растворов лактозы до температуры 100°C и выше (в щелочной среде – до более низкой температуры) происходит трансформация глюкозного остатка в молекуле лактозы во фруктозный и образуется лактулоза (β -D-галактопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-фруктофураноза). Она хорошо растворяется в воде и в 1,6–2 раза более сладкая в сравнении с лактозой. Лактулоза является активным бифидогенным фактором, используется в производстве продуктов детского питания, применяется в медицине при лечении различных кишечных заболеваний, цирроза печени и диабета.

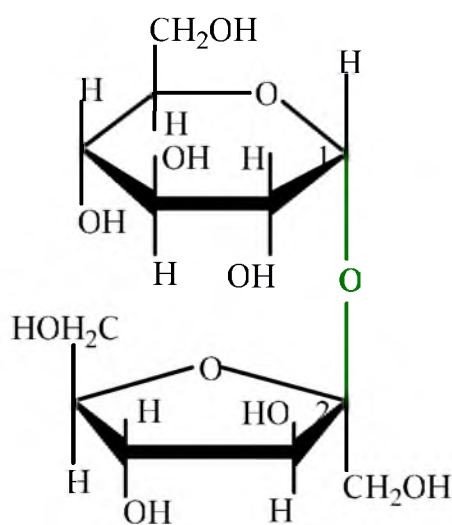


лактозула

Важнейшим представителем невосстанавливающих дисахаридов является сахароза. Источником этого дисахарида являются сахарный тростник, сахарная свекла (до 28% от сухого вещества), соки растений и плодов.

Сахароза состоит из остатка α -D-глюкозы и остатка β -D-фруктозы, соединенных между собой α -1,2-гликозид-гликозидным типом связи.

Поскольку в молекуле сахарозы отсутствуют свободные гликозидные гидроксилы, она не обладает способностью к цикло-оксотаутомерии и не дает реакций с реактивами Толленса, Фелинга или Бенедикта, т. е. не обладает восстанавливающими свойствами. Растворы сахарозы не мутаротируют.

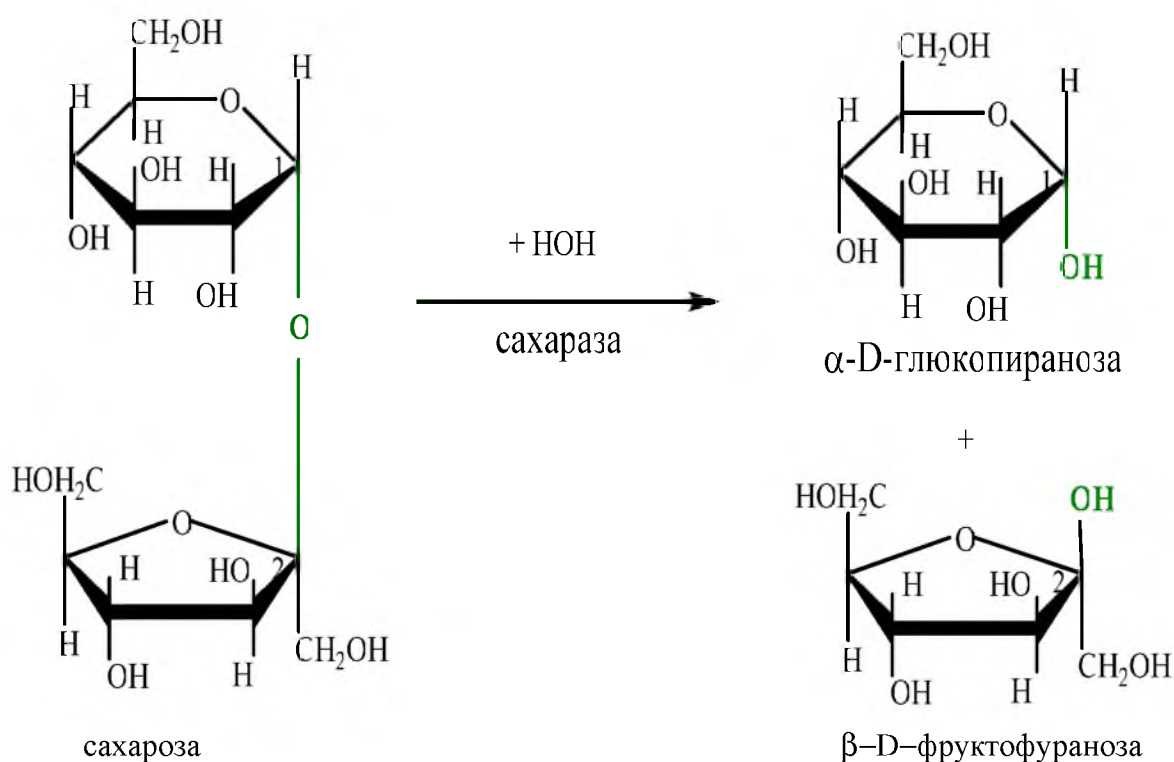


сахароза

(α -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-фруктофуранозид)

Сахароза вращает плоскость поляризации света вправо. Удельное вращение ее водного раствора составляет: $[\alpha]_D^{20} = +66,5^\circ$. При гидролизе сахароза превращается в смесь равных количеств глюкозы и фруктозы. При этом фруктоза обладает более сильным левым вращением ($[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$), чем глюкоза правым ($[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$), вследствие чего раствор гидролизованного сахара имеет левое вращение. В связи с изменением с правого вращения раствора на левое гидролиз тростникового сахара получил название *инверсии*. Смесь равных количеств глюкозы и фруктозы, образовавшаяся в результате гидролиза тростникового сахара, называется *инвертным сахаром*. Природным инвертным сахаром является мед, состоящий в основном из равных количеств глюкозы и фруктозы.

В организме человека расщепление сахарозы происходит в тонком отделе кишечника под действием фермента *сахаразы* до α -D-глюкозы и β -D-фруктозы.



5.5. Полисахариды

Высокомолекулярные полисахариды делятся на 2 группы: *гомополисахариды* (состоят из остатков одного и того же моносахарида) и *гетерополисахариды* (имеют остатки разных моносахаридов, а также их производных).

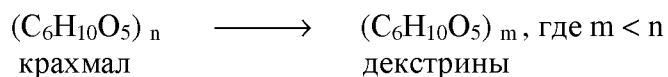
Для полисахаридов используют общее название *гликаны*.

5.5.1. Гомополисахариды. Строение, свойства и биологическое значение

К наиболее распространенным гомополисахаридам относятся крахмал, гликоген, декстраны, целлюлоза.

Крахмал является вторым после целлюлозы по распространенности в растительном мире полисахаридом. Он образуется в растениях в процессе фотосинтеза и запасается в клубнях, корнях, семенах. В картофеле содержание крахмала составляет 12–24%; в зернах кукурузы 57–72%, риса, пшеницы, ржи, гречихи, проса, ячменя – 48–55%, овса – 36%, в сое – всего 4%.

Крахмал представляет собой белое, аморфное вещество. В холодной воде он нерастворим, в горячей – набухает и некоторая его часть постепенно растворяется (образуется клейстер). При быстром нагревании крахмала за счет содержащейся в нем влаги (10–20%) происходит гидролитическое расщепление макромолекулярной цепи на более мелкие фрагменты с образованием смеси полисахаридов, называемых *декстринами*.



Растворимость декстринов в воде при этом лучше по сравнению с крахмалом. Процесс расщепления крахмала (декстринизация) осуществляется при хлебопечении. Крахмал муки, превращенный в декстрины, легче усваивается вследствие большей растворимости.

Крахмал накапливается в растительных клетках в виде гранул и представляет собой смесь двух полисахаридов: *амилозы* (10–20%) и *амилопектина* (80–90%).

Цепь *амилозы* неразветвленная, включает от 200 до 1000 глюкозных остатков, связанных между собой $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозид-гликозными связями.



Молекулярная масса амилозы составляет в среднем 160 000. Макромолекула амилозы свернута в спираль (рисунок 5.5.1.1), каждый виток которой содержит в среднем шесть моносахаридных звеньев.

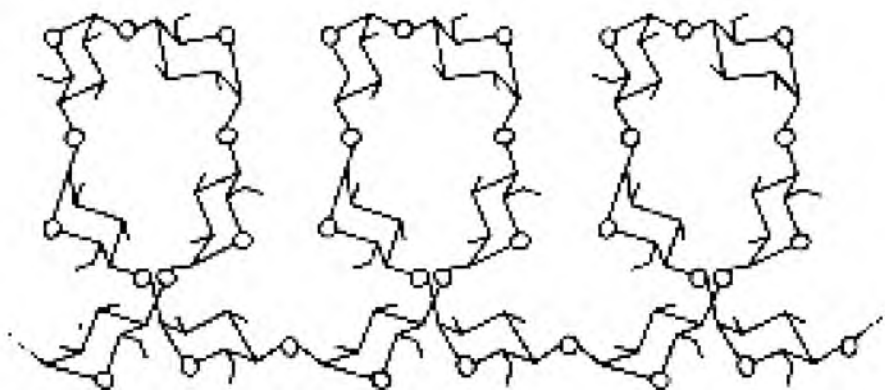


Рисунок 5.5.1.1 – Спиралевидная структура амилозы

Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы (например, молекулы йода), образуя комплексы, которые называют *соединениями включения*. Комплекс амилозы с йодом имеет синий цвет. Это используется в аналитических целях для обнаружения как крахмала, так и йода (йодкрахмальная проба). Амилоза растворима в горячей воде и не образует клейстер.

Амилопектин в отличие от амилозы имеет разветвленное строение (рисунок 5.5.1.2).

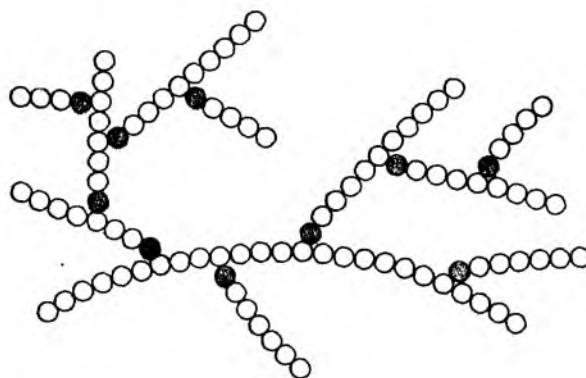
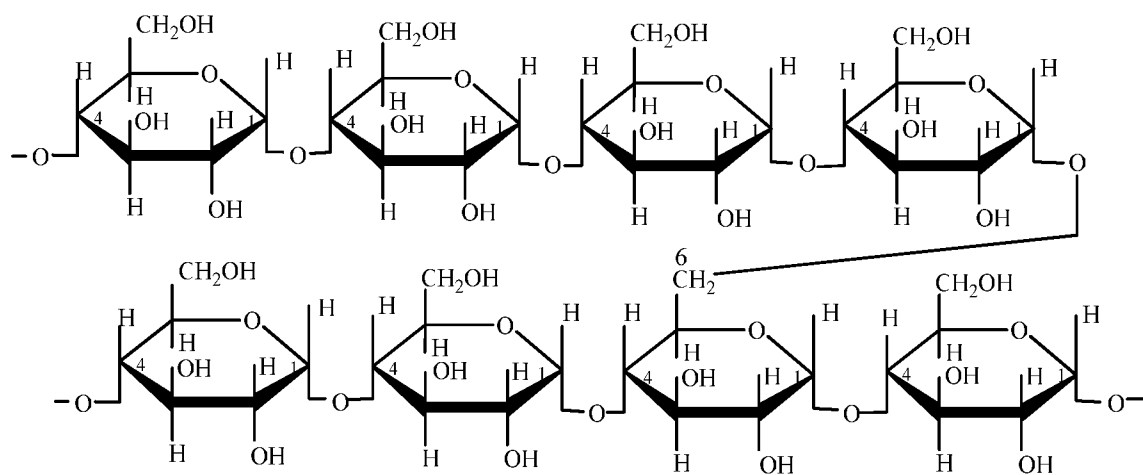


Рисунок 5.5.1.2 – Схема разветвленной макромолекулы амилопектина

В линейных участках глюкозные остатки соединены $\alpha(1\rightarrow4)$ -, а в точках разветвления $-\alpha(1\rightarrow6)$ – гликозид-гликозными связями. Между точками разветвления находятся 20–25 остатков глюкозы.



Фрагмент молекулы амилопектина

Молекулярная масса амилопектина составляет 1–6 млн. В горячей воде он образует клейстер. Окрашивается йодом в фиолетовый цвет.

Гидролиз крахмала в желудочно-кишечном тракте организма человека происходит с участием ферментов α -амилазы (расщепляет $\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозид-гликозные связи в линейных участках) и амило- α -1,6-гликозидазы (расщепляет $\alpha(1\rightarrow6)$ -гликозид-гликозные связи в точках разветвления).

Крахмал обладает выраженным обволакивающим, противовоспалительным и подсушивающим действием.

Гликоген по химической природе напоминает амилопектин, однако отличается большей разветвленностью молекулы (она почти в 2 раза выше). Между точками разветвления располагается 10–12 глюкозных звеньев. Сильное разветвление способствует быстрому отщеплению концевых глюкозных остатков.

Молекулярная масса гликогена в среднем около 100 млн. Такой размер макромолекул препятствует их выходу из клетки, содействуя выполнению функции резервного углевода, пока не возникнет потребность в энергии.

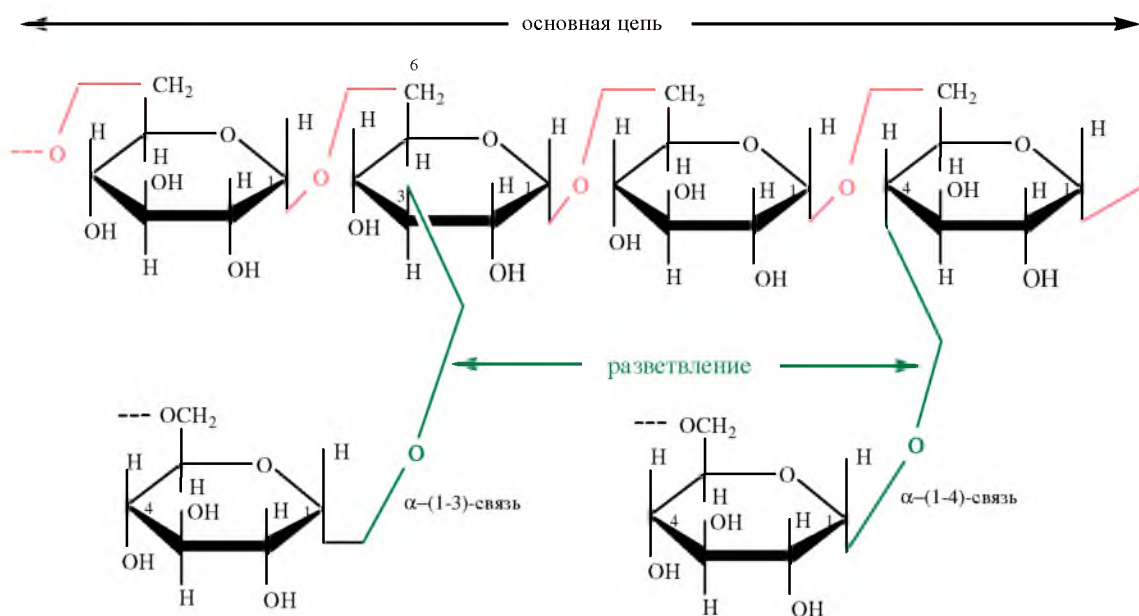
Гликоген откладывается в основном в мышечной ткани и в печени. Мышечный гликоген является источником энергии (АТФ), особенно в условиях интенсивной мышечной работы при дефиците кислорода. Процесс распада мышечного гликогена до молочной кислоты, называемый *гликогенолизом*, лежит в основе *созревания мяса*.

Печеночный гликоген является источником глюкозы в период между приемами пищи. Его запасов обычно хватает на 12–18 часов.

Гликоген легко гидролизуется в кислой среде с образованием глюкозы. Это свойство широко используется в анализе тканей на

содержание гликогена: с помощью щелочи его извлекают из тканей, осаждают спиртом, гидролизуют в кислой среде и определяют количество образовавшейся глюкозы.

Декстраны представляют собой полисахариды бактериального происхождения.



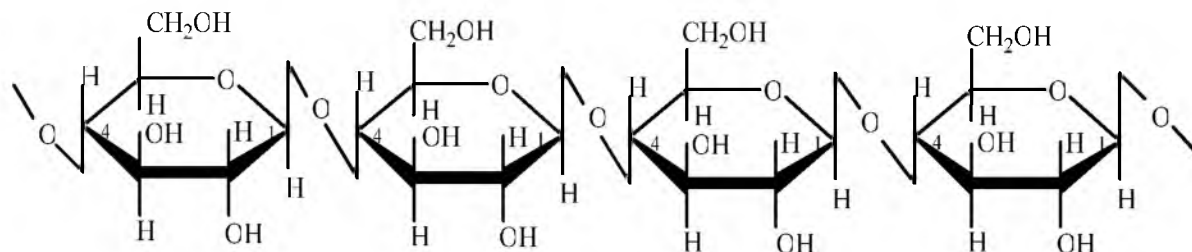
Фрагмент молекулы декстрана

Молекулы декстранов сильно разветвлены. Они состоят из остатков α -D-глюкопиранозы, соединенных в линейной цепи α -1,6-гликозид-гликозными связями, а в местах разветвления – α (1 $\rightarrow$ 4)-, α (1 $\rightarrow$ 3)- и реже α (1 $\rightarrow$ 2)-гликозид-гликозными связями.

Декстраны обладают антигенными свойствами. Они используются как заменители плазмы крови, однако большая молекулярная масса природных декстранов (несколько миллионов) делает их непригодными для приготовления инъекционных растворов вследствие плохой растворимости. Поэтому молекулярную массу снижают путем кислотного гидролиза или действием ультразвука до 50–100 тыс. Таким путем получают «клинические декстраны», например препарат *полиглюкин*. При введении в кровяное русло полиглюкин быстро повышает кровяное давление при острой кровопотере и длительное время удерживает его на высоком уровне. Полиглюкин применяют с профилактической и лечебной целью при травматическом, операционном и ожоговом шоке, острой кровопотере, шоке в результате интоксикаций и сепсиса.

Целлюлоза (клетчатка) является наиболее распространенным растительным полисахаридом. Она обладает высокой механической прочностью и выполняет роль опорного материала растений. Наиболее чистая целлюлоза содержится в семенных волокнах хлопчатника (92–95%), волокнах льна и джута (75–90%), в древесине (40–70%), в камыше, злаках, подсолнечнике (30–40%).

Целлюлоза состоит из остатков β -D-глюкопиранозы, соединенных $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозид-гликозными связями. Макромолекулярная цепь клетчатки не имеет разветвлений и содержит 2 500–12 000 глюкозных остатков, что соответствует молекулярной массе от 400 тыс. до 1–2 млн.



Фрагмент молекулы клетчатки

β -Конфигурация аномерного атома углерода приводит к тому, что макромолекула клетчатки имеет строго линейное строение. Это способствует образованию водородных связей как внутри цепи, так и между соседними цепями (рисунок 5.5.1.3), что придает клетчатке высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде, химическую инертность и объясняет функцию опорного материала для построения клеточных стенок растений.

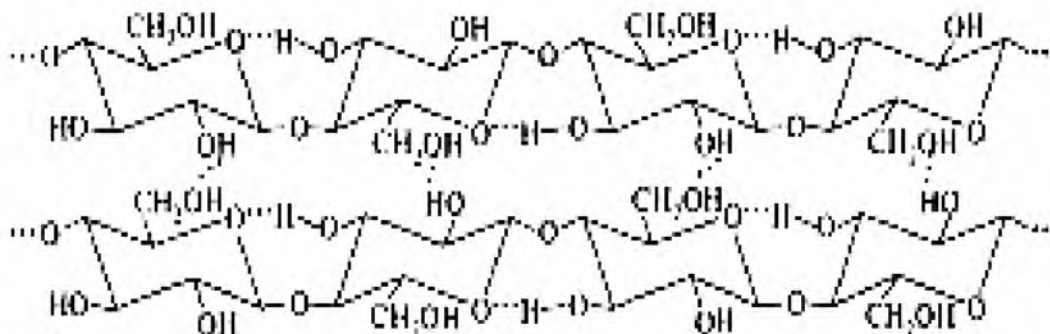


Рисунок 5.5.1.3 – Образование водородных связей между остатками β -D-глюкозы в молекуле клетчатки

В организме человека нет ферментов, расщепляющих клетчатку, однако она является необходимым для нормального питания балластным веществом. Микрофлора рубца жвачных животных и слепой кишки лошадей синтезирует фермент целлюлазу, которая расщепляет $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозид-гликозные связи и превращает клетчатку до дисахарида целлобиозы.

Клетчатка является важным сырьем для целлюлозно-бумажной и текстильной отраслей промышленности.

Большое практическое значение имеют эфирные производные целлюлозы: *ацетаты* (искусственный шелк), *ксантогенаты* (вискозное волокно, целлофан), *нитраты* (взрывчатые вещества, коллоксилин).

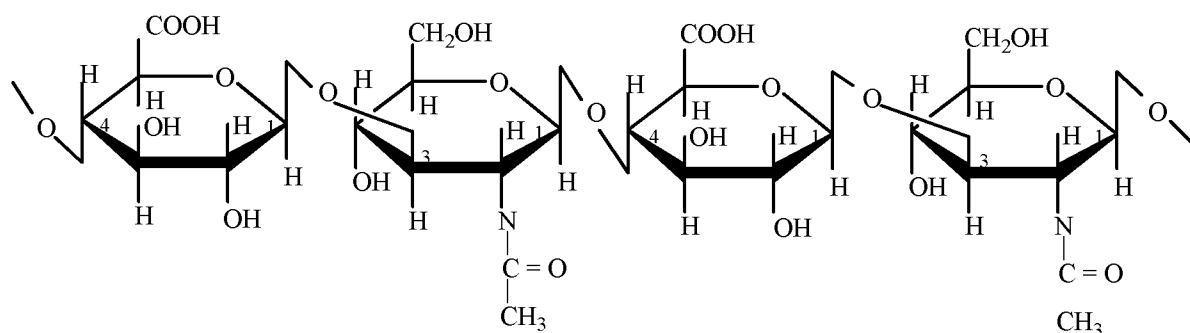
5.5.2. Гетерополисахариды. Строение, свойства и биологическая роль

Среди гетерополисахаридов соединительной ткани достаточно подробно изучены *гиалуроновая кислота* (содержится в суставной жидкости, пупочном канатике, в оболочке яйцеклетки, хрящах, стекловидном теле глаза), *хондроитинсульфаты* (находятся в коже, хрящах, сухожилиях) и *гепарин* (содержится в печени). Данные гетерополисахариды обладают общими чертами в строении: их неразветвленные цепи состоят из дисахаридных фрагментов, в состав которых входят *уроновая кислота* (D-глюкуроновая, L-идурановая) и *N-ацетил-D-гексозамин* (N-ацетил- β -D-глюкозамин, N-ацетил- β -D-галактозамин). Хондроитинсульфаты и гепарин в своей структуре содержат также остатки *серной кислоты*.

Полисахариды соединительной ткани иногда называют кислыми мукополисахаридами (от лат. *mucus* – слизь), так как они содержат карбоксильные группы и сульфогруппы.

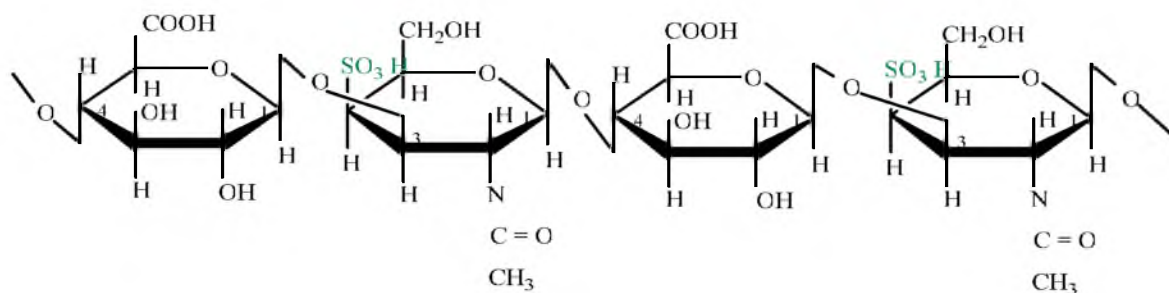
Гиалуроновая кислота состоит из дисахаридных фрагментов, соединенных между собой $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозид-гликозными связями. Дисахаридный фрагмент, в свою очередь, включает в себя остаток глюкуроновой кислоты и остаток ацетил- β -D-глюкозамина, связанные между собой $\beta(1 \rightarrow 3)$ -гликозид-гликозным типом связи.

Гиалуроновая кислота имеет большую молекулярную массу (2–7 млн.). Растворы гиалуроновой кислоты обладают высокой вязкостью, с чем связана ее барьерная функция, обеспечивающая непроницаемость соединительной ткани для патогенных микроорганизмов.



Фрагмент молекулы гиалуроновой кислоты

Хондроитинсульфаты состоят из дисахаридных фрагментов N-ацетил-ированного хондрозина, соединенных $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозид-гликозными связями. Дисахаридный компонент включает остаток β -D-глюкуроновой кислоты и остаток N-ацетил- β -D-галактозамина, связанных между собой $\beta(1 \rightarrow 3)$ -гликозид-гликозным типом связи.



Фрагмент молекулы хондроитин-4-сульфата

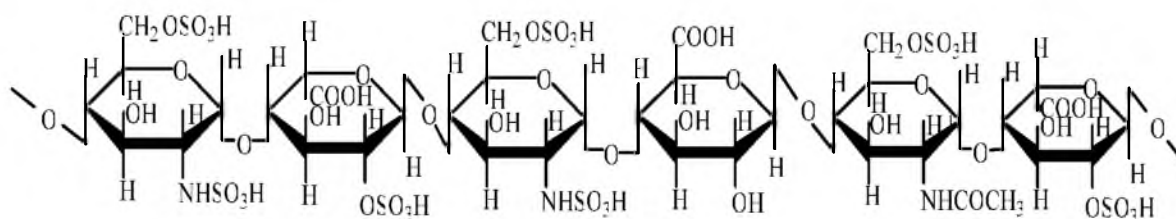
Сульфатная группа образует эфирную связь с гидроксильной группой N-ацетил-β-D-галактозамина, находящейся в 4-м или 6-м положении. Соответственно различают хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Молекулярная масса хондроитинсульфатов колеблется в пределах 10 000–60 000.

Хондроитинсульфаты, как и гиалуроновая кислота, содержатся не в свободном, а в связанном виде с полипептидными цепями белков. Связующим звеном между хондроитинсульфатной цепью и полипептидом является тетрасахаридный фрагмент, последовательно состоящий из остатка D-глюкуроновой кислоты, двух остатков D-галактозы и остатка D-ксилозы. Ксилозный участок задействован в образовании гликозидной связи с остатком серина, входящего в состав полипептидной цепи.

Углеводсодержащие смешанные биополимеры (протеогликаны) составляют основу клеток и жидкостей организма человека.

В *гепарине* в состав повторяющихся дисахаридных фрагментов входят остатки D-глюкозамина и двух уроновых кислот – D-глюкуроновой и L-идуроновой. В количественном отношении преобладает L-идуроновая кислота. Компоненты дисахаридного фрагмента связываются между собой α(1→4)-гликозид-гликозной связью. Дисахаридные фрагменты соединяются α(1→4)-связью, если фрагмент оканчивается L-идуроновой кислотой, и β(1→4)-связью, если фрагмент оканчивается D-глюкуроновой кислотой.

Аминогруппа у большинства остатков D-глюкозамина сульфатирована, у некоторых – ацетилирована. На один дисахаридный фрагмент может приходиться до 3 сульфатных групп. Молекулярная масса гепарина составляет 16 000–20 000.



Фрагмент цепи гепарина

Гепаринсульфат как структурный компонент стенок кровеносных сосудов содержит аналогичные дисахаридные единицы, но больше N-ацетильных групп и меньше сульфатных.

Гепарин и гепаринсульфат, подобно хондроитинсульфату, соединяются с белком через тетрасахаридный фрагмент, заканчивающийся остатком остатком D-ксилозы.

Гепарин препятствует свертыванию крови, т. е. проявляет *антикоагулянтные свойства*. Он уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышает сосудистую проницаемость, оказывает спазмолитическое действие, задерживает превращение протромбина в тромбин.

Контрольные вопросы и задания

1. Приведите формулы структурных изомеров моносахаридов, являющихся триозами, пентозами и гексозами.
2. Запишите формулы зеркальных изомеров (энантиомеров) D-глюкозы. Укажите ассиметрические атомы углерода в этих соединениях.
3. Приведите структурные формулы диастереомеров D-глюкозы. В чем заключается отличие диастереомеров от энантиомеров?
4. Опишите оксо- и циклические формы рибозы и 2-дезоксирибозы.
5. Постройте оксо- и циклические формы глюкозы, галактозы и фруктозы.
6. Запишите структурные формулы рибозо-5-фосфата, глюкозо-6-фосфата, фруктозо-1,6-дифосфата и укажите биологическую роль этих соединений.
7. Приведите структуры N-ацетил-β-D-глюкозамина, N-ацетил-β-D-глюкозамина и N-ацетилнейраминовой кислоты. В чем состоит биологическое значение данных веществ?
8. Начертите схему реакции восстановления фруктозы. Какова биологическая роль продукта данной реакции.
9. Приведите схему реакции окисления глюкозы по альдегидной группе.

10. Каким образом можно доказать проявление моносахаридами свойств многоатомных спиртов? Ответ подтвердите схемой соответствующей реакции на примере глюкозы.
11. Напишите уравнение реакции образования β -D-глюкуроновой кислоты. В чем заключается биологическая роль данного соединения?
12. Приведите схему реакции эпимеризации на примере превращения фруктозы в глюкозу. Каково значение данного процесса для организма человека?
13. Опишите строение восстанавливающих дисахаридов (мальтозы, лактозы и целлобиозы).
14. Почему сахароза не проявляет восстанавливающих свойств? Обоснуйте ответ.
15. Какой моносахарид является мономером для построения крахмала и гликогена? В чем заключается биологическая роль данных полисахаридов?
16. Охарактеризуйте строение клетчатки и укажите ее значение в питании человека.
17. Какие структурные компоненты входят в состав гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, гепарина. В чем состоит значение указанных соединений для организма человека?

Тема 6

ВИТАМИНЫ

- 6.1. Общее представление о витаминах.
 - 6.2. Номенклатура и классификация витаминов.
 - 6.3. Источники витаминов. Понятие об авитаминозах, гипо- и гипервитаминозах.
 - 6.4. Строение и биологическая роль жирорастворимых витаминов.
 - 6.4.1. Витамины группы А, антиксерофтальмический фактор.
 - 6.4.2. Витамины группы D, антирахитический фактор.
 - 6.4.3. Витамины группы Е, антистерильный фактор.
 - 6.4.4. Витамины группы К, антигеморрагический фактор.
 - 6.5. Строение и биологическое значение водорастворимых витаминов.
 - 6.5.1. Витамин В₁, антиневритный фактор.
 - 6.5.2. Витамин В₂.
 - 6.5.3. Витамин В₃.
 - 6.5.4. Витамин В₅ (РР), антипеллагрический фактор.
 - 6.5.5. Витамин В₆.
 - 6.5.6. Витамин В₉ (В_с).
 - 6.5.7. Витамин В₁₂, антианемический фактор.
 - 6.5.8. Витамин С, антицинготный фактор.
 - 6.5.9. Витамины группы Р.
 - 6.5.10. Витамин Н, антисеборрейный фактор.
 - 6.6. Строение и биологическая роль витаминоподобных соединений.
- Контрольные вопросы и задания

6.1. Общее представление о витаминах

Витамины – это низкомолекулярные органические соединения, необходимые в небольших количествах в качестве дополнительных факторов питания для нормальной жизнедеятельности организма.

Витамины не синтезируются в организме человека, не входят в структуру тканей и не выполняют энергетической роли.

Первые исследования в области витаминологии принадлежат русскому биохимику Н. И. Лунину. Он проводил опыты на двух группах белых мышей. Одна группа животных получала молоко, а другая – искусственный рацион, содержащий воду, казеин, жиры, лактозу и минеральные вещества. Через месяц животные второй группы погибли. Таким образом Н. И. Лунин пришел к выводу, что, кроме основных питательных веществ, для нормальной жизнедеятельности организма нужны еще какие-то соединения. Это важное открытие в дальнейшем было подтверждено работами Э. Гопкинса (1912).

В 1912 году К. Функ из рисовых отрубей выделил вещество, излечивавшее заболевание бери-бери (полиневрит). При анализе этого вещества оказалось, что в его структуре имеется аминогруппа. Так был предложен термин «витамин» (от лат. *vita* – жизнь), т. е. необходимый для жизни амин.

В дальнейшем оказалось, что не все витамины имеют аминогруппу, но термин «витамины» прочно укоренился в медицине, ветеринарии и биологии.

В настоящее время известно более 30 витаминов и основные направления в витаминологии направлены на разработку методов их выделения и получения, на углубленное изучение механизма действия и биологической роли витаминов, на использование их в медицине.

6.2. Номенклатура и классификация витаминов

Витамины обозначают *буквами латинского алфавита с использованием цифровых индексов* (A_1 , D_3 , K_1 , B_5 и т. д.). Каждый витамин имеет *химическое название* (например, витамин A_1 – ретинол). *Физиологическое название* витамина учитывает заболевание, возникающее при недостатке данного витамина с добавлением префикса анти-, которое указывает на способность этого витамина устранять или предотвращать заболевание (например витамин A_1 – антиксерофтальмический, витамин D_3 – антирахитический, витамин B_5 – антипеллагрический).

По физико-химическим свойствам витамины делятся на две группы: *жирорастворимые* (витамины А, D, Е, К) и *водорастворимые* (витамины группы В, витамины Н, С, Р).

Кроме того, выделяют группу *витаминоподобных* соединений, часть из которых синтезируется в организме, но обладает витаминными свойствами. К ним относятся убихинон, полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая), холин, инозит, оротовая кислота, пангамовая кислота, карнитин, S-метилметионин, парааминобензойная кислота, липоевая кислота.

6.3. Источники витаминов. Понятие об авитаминозах, гипо- и гипervитаминозах

Человек получает витамины с пищей растительного и животного происхождения. Первоисточником витаминов являются растения.

Некоторые витамины поступают в организм в виде предшественников – *провитаминов*, которые под действием специфических факторов превращаются в соответствующие витамины. Например, каротин, содержащийся в растениях, в организме человека, под действием фермента каротиндиоксигеназы превращается в витамин A_1 .

Отдельные витамины представляют собой группу близких по химической структуре соединений, обладающих сходным биологическим, но различным по силе эффектом. Такие соединения называют *витамерами*. Примерами витамеров являются витамины A₁ и A₂; D₂ и D₃; K₁ и K₂ и т. д.

Существуют также *антивитамины*. Это вещества, подавляющие действие витаминов.

Различают 3 группы антивитаминов:

1) структурные аналоги витаминов. Будучи близкими по химической структуре к соответствующим витаминам, они вытесняют их из биохимических процессов;

2) соединения, образующие с витаминами комплексы, не усваиваемые организмом. Например, гликопротеин авидин, содержащийся в сыром яичном белке, связывается в нерастворимый комплекс с витамином H (биотином) и вызывает его дефицит в тканях;

3) вещества, расщепляющие витамины. Например, фермент тиаминаза вызывает распад тиамина (витамин B₁).

Многие поступающие в организм жирорастворимые витамины депонируются в тканях, а большинство водорастворимых витаминов используется для синтеза соответствующих коферментов (небелковых компонентов сложных энзимов). Так как срок жизни ферментов ограничен, то коферменты распадаются и выводятся из организма в виде различных метаболитов. Жирорастворимые витамины также подвергаются катаболизму и теряются организмом, хотя и медленнее по сравнению с водорастворимыми витаминами. Поэтому необходимо постоянное поступление витаминов в организм с пищей.

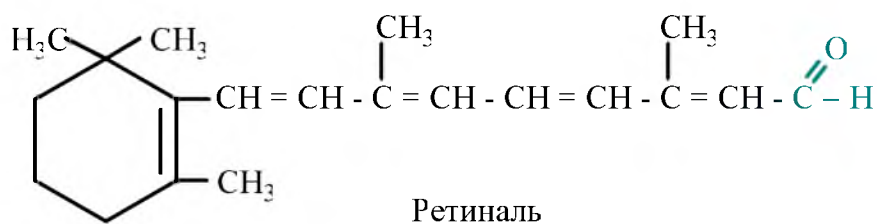
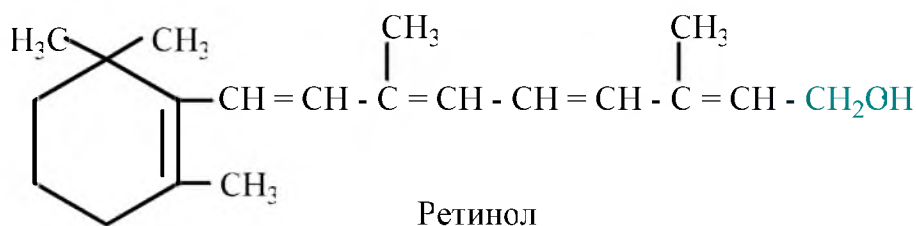
Реакция организма на отсутствие соответствующих витаминов называется *авитаминозом*, а недостаток соответственно *гиповитаминозом*. Следует отметить, что практики чаще всего встречаются с явлениями гиповитаминоза. Причины гиповитаминозов могут быть экзогенного и эндогенного характера. К первым относят недостаток витаминов в рационе и наличие в кормах антивитаминов. Эндогенными причинами служат повышенная потребность в витаминах при некоторых физиологических и патологических состояниях (беременность, лактация, тиреотоксикоз и др.); заболевания желудочно-кишечного тракта, в результате которых нарушается всасывание витаминов; длительное применение лекарственных соединений, способных вызвать дисбактериоз и нарушение микробиального синтеза витаминов; врожденные нарушения активности ферментов, участвующих в метаболизме соответствующих витаминов.

Нарушения протекания метаболических процессов, связанные с избыточным поступлением витамина в организм, называются *гипервитаминозом*. Описаны случаи гипервитаминоза A и D.

6.4. Структура и биологическая роль жирорастворимых витаминов

6.4.1. Витамины группы А, антиксерофтальмический фактор

К витаминам данной группы относят ретинол (витамин А₁) и дегидроретинол (витамин А₂). Витамин А₁ содержится в организме человека и животных в трех формах – спиртовой (*ретинол*), альдегидной (*ретиаль*) и кислотной (*ретиноевая кислота*).



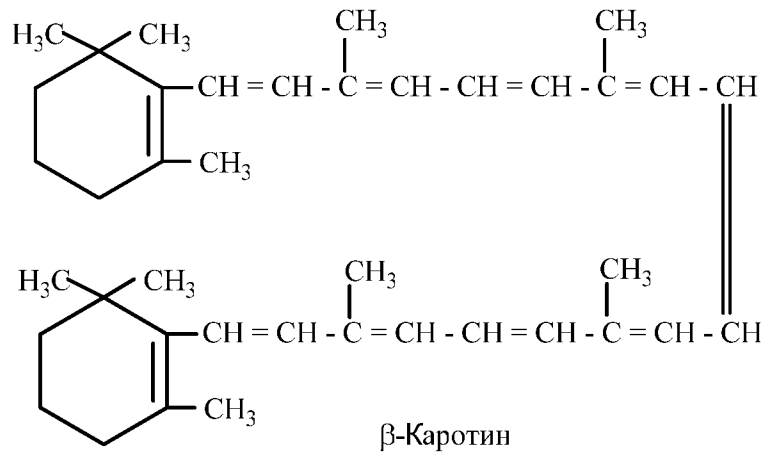
По химической природе ретинол представляет собой циклический непредельный одноатомный спирт. В основе его молекулы лежит β-иононое кольцо. Боковая цепь содержит два остатка изопрена и первичную спиртовую группу. Дегидроретинол имеет дополнительную двойную связь в β-иононом кольце.

Витамины группы А растворимы в жирах, бензоле, хлороформе, эфире, ацетоне и других органических растворителях.

Источниками витаминов группы А являются продукты животного происхождения (молоко, печень, сливочное масло, рыбий жир, яичный желток). *Суточная потребность организма взрослого человека в ретиноле составляет 0,8–1,0 мг.*

Поступающие с пищей в тонкий кишечник эфиры ретинола в присутствии желчных кислот эмульгируются с образованием мицелл, всасываемых с помощью специальных переносчиков.

С рядом растительных продуктов человек получает витамин А в виде провитамина – растительного пигмента каротина. Существуют α -, β - и γ -каротины.



В слизистой кишечника и печени каротины ферментативным путем превращаются в ретинол. При этом из α - и γ -каротинов образуется по одной молекуле витамина А₁, а из β -каротина – две. Вначале действует фермент каротиндиоксигеназа, превращающий каротин в 2 молекулы ретиналя, который под действием редуктазы в присутствии НАДН или НАДФН восстанавливается до ретинола. Небольшие количества каротина могут поступать из кишечника в лимфатические капилляры, а затем в общий кровоток без превращения в ретинол. Это объясняет наличие каротина в крови человека и животных и возможность его депонирования в жировой ткани.

В крови витамин А связывается с ретинолсвязывающим белком. Он обеспечивает растворимость ретинола, защиту его от окисления и транспорт в различные ткани. В сетчатке глаза ретинол превращается в ретиналь, а в печени – в ретиналь и затем в ретиноевую кислоту. Сложные эфиры ретинола с уксусной (*ретинилацетат*) и пальмитиновой (*ретинилпальмитат*) кислотами, депонирующиеся в печени, представляют собой основной резерв витамина А₁ в организме.

Биологическая роль

Витамин А участвует в фотохимическом акте зрения. Его альдегидная форма (11-цис-ретиаль) входит в состав сложного белка *родопсина*, образуемого в палочках сетчатки глаза в сумерках (рисунок 6.4.1).

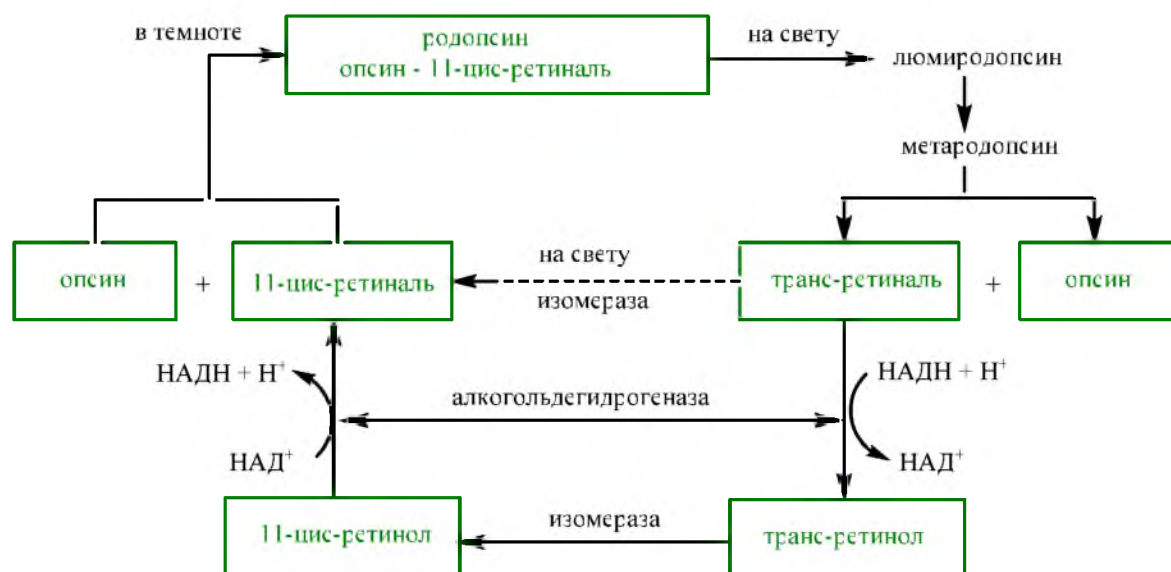


Рисунок 6.4.1 – Участие витамина А в зрительном процессе

Под действием света родопсин через ряд промежуточных продуктов («оранжевый» и «желтый» белки) распадается на опсин и транс-ретиаль, который на свету может частично изомеризоваться в 11-цис-ретиаль. Однако главным путем образования 11-цис-ретиаля является превращение изомеризация транс-ретинола в 11-цис-ретинол и окисление последнего под действием алкогольдегидрогеназы.

Подобные зрительные процессы протекают в палочках и колбочках сетчатки глаза. Различают три типа колбочек, каждый из которых имеет один из трех цветовосприимчивых пигментов, поглощающих синий, зеленый и красный цвет соответственно при 430, 540 и 575 нм. Все три пигмента, называемых *йодопсинами*, содержат 11-цис-ретиаль, но отличаются по природе опсина.

Некоторые формы цветовой слепоты (дальтонизм) вызваны врожденным отсутствием синтеза одного из трех типов опсина в колбочках или синтезом дефектного опсина. Чаще всего дальтоники не различают красный и зеленый цвета.

Кислотная форма витамина А₁ – ретиноевая кислота – регулирует рост и дифференцировку клеток эмбриона и молодого организма, а также деление и дифференцировку быстропролиферирующих тканей (в первую очередь, эпителиальных, а также хряща и костной ткани).

Благодаря наличию в своей структуре двойных связей ретинол может взаимодействовать со свободными радикалами кислорода и поэтому является *антиоксидантом*. Ретинол также значительно усиливает антиоксидантное действие токоферола. Вместе с витаминами Е и С ретинол способствует включению селена в состав глутатионпероксидазы – фермента, являющегося одним из главных компонентов ферментативного

звена АОС организма. Витамин А способствует поддержанию –SH групп в восстановленном состоянии. Предотвращая окисление –SH групп в составе кератина, ретинол уменьшает степень кератинизации эпителия и предупреждает развитие дерматита и раннее старение кожи.

Однако витамин А может являться и прооксидантом, так как он легко окисляется кислородом с образованием высокотоксичных перекисных продуктов. Прооксидантное действие ретинола устраняет витамин Е.

Витамины группы А проявляют также антиканцерогенное действие, стимулируют реакции клеточного иммунитета (в частности, они увеличивают активность Т-киллеров).

Гиповитаминоз. Одним из наиболее ранних симптомов А-витаминной недостаточности является резкое снижение зрения в сумерках (*куриная слепота*, или *гемералопия*). Наблюдается поражение эпителиальных тканей желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей.

Дерматиты сопровождаются пролиферацией, кератинизацией и слущиванием эпителия. Наблюдается закупорка слезных каналов, уменьшение смачивание роговицы глаза слезной жидкостью – она высыхает (ксерофтальмия) и размягчается (кератомалация) с образованием язв и бельма.

Снижается иммунный статус организма, развиваются инфекционные заболевания.

Наблюдается отставание человека в росте и развитии.

Препараты, содержащие каротин и витамин А, применяют при лечении авитаминозов и гиповитаминозов, при заболеваниях глаз, пищеварительного тракта, дыхательных и мочеполовых путей, при дерматитах и алиментарных дистрофиях.

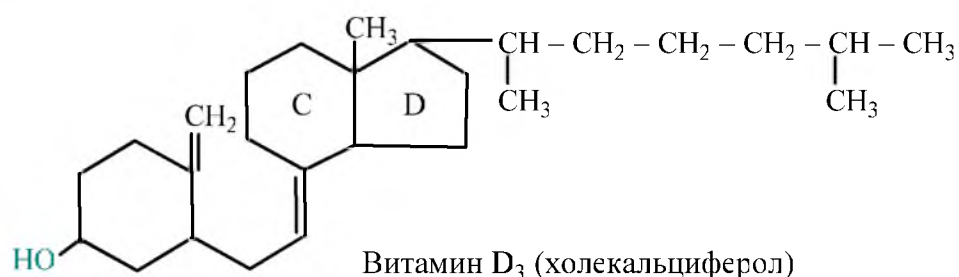
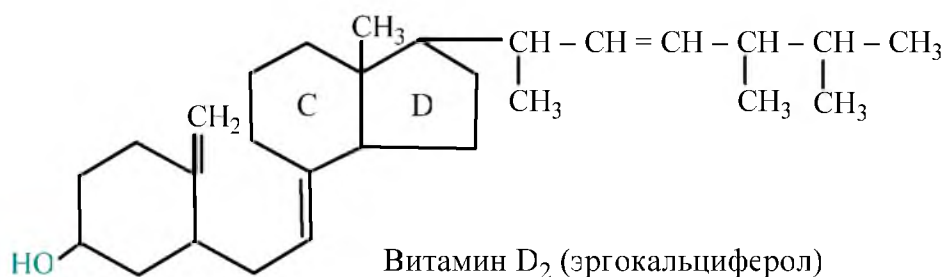
При *гипервитаминозе А* отмечается воспаление роговицы глаза, гиперкератоз, выпадение волос, истощение организма.

6.4.2. Витамины группы D, антирахитический фактор

Представителями данной группы витаминов являются *эргокальциферол* (витамин D₂) и *холекальциферол* (витамин D₃).

По химической природе витамины группы D представляют собой полициклические непредельные одноатомные спирты, содержащие в основе ядро циклопентанпергидрофенантрена.

Эргокальциферол образуется в растениях и дрожжах из эргостерола, а холекальциферол – в подкожной жировой клетчатке из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей.



В организме человека преобладает витамин D₃ (85% от всех витаминов).

Основными источниками холекальциферола служат рыбий жир, молоко, яичный желток, сливочное масло, сыры, печень.

Рекомендуемая суточная доза витамина D₃ для взрослых составляет 5 мкг, для грудных детей – 10 мкг.

Холекальциферол депонируется в организме в основном в коже, где его содержится в 2–3 раза больше, чем в печени и крови.

Биологическая роль

Биологически активной формой витамина D₃ является 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25-(OH)₂-D₃), называемый также кальцитриолом. Образование данного соединения происходит в два этапа. В печени витамин D₃ гидроксилируется системой оксигеназ по C₂₅ с образованием 25-гидроксихолекальциферола, который переносится с помощью специфического транспортного белка плазмы крови в почки, где происходит гидроксилирование по C₁. Данный процесс активируется паратгормоном при снижении уровня кальция в крови.

Кальцитриол обладает гормоноподобными свойствами, воздействуя (подобно стероидным гормонам) на генетический аппарат клеток кишечника и почек, где индуцируется образование иРНК и синтез специфического Са-связывающего белка, отвечающего за всасывание ионов кальция.

Кальцитриол участвует также в регулировании роста и дифференцировке клеток костного мозга, обладает антиоксидантным и антиканцерогенным действием.

Гиповитаминоз D сопровождаются *рахитом* у детей в период активного роста костей, а у взрослых людей – *остеомаляцией* (размягчением костной ткани) и *остеопорозом* (разрежением губчатого и компактного вещества костей). Костная ткань обедняется минеральными веществами, не способна противостоять механическим нагрузкам и подвергается различным деформациям (О-образная и Х-образная постановка ног, западающая грудная клетка, искривление позвоночника). Наблюдается также скованная походка, опухание суставов, судороги.

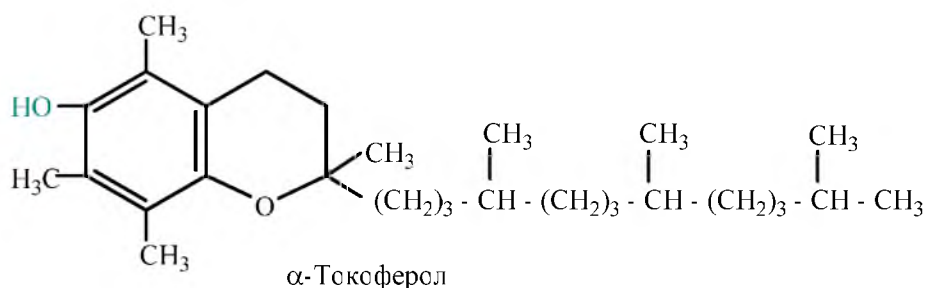
В крови человека нарушается соотношение кальция и фосфора, резко повышается (в 100–200 раз) активность щелочной фосфатазы.

Препараты витамина D используют с лечебной и профилактической целью. Он рекомендуется при рахите, остеомаляции, остеопорозе, переломах костей в сочетании с ультрафиолетовым облучением.

Гипервитаминоз D сопровождается деминерализацией костной ткани вплоть до переломов. При этом резко возрастает содержание кальция в крови, наблюдается кальцификация тканей (особенно почек, в которых образуются камни).

6.4.3. Витамин группы E, антистерильный фактор

Наиболее активным из витаминов группы E является *α-токоферол*, химическая структура которого включает ядро хромана (бензопирана) и боковую цепь, представленную остатком фитола.



Токоферолы представляют собой прозрачные, светло-желтые, вязкие масла, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. Они медленно окисляются на воздухе и разрушаются под действием УФ-лучей.

Главным источником витамина E являются растительные масла (подсолнечное, соевое, кукурузное).

Суточная потребность в витамине E организма взрослого человека составляет 10 мг.

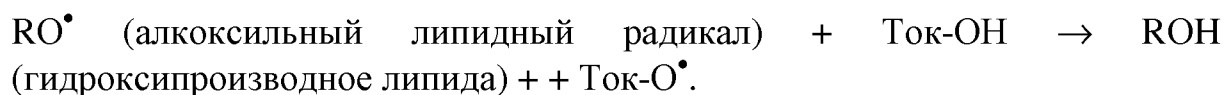
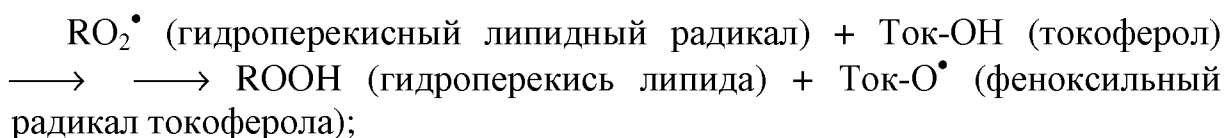
Витамин E всасывается в кишечнике и в составе хиломикронов поступает в лимфатическую систему и в кровяное русло. В печени он соединяется с токоферолсвязывающими белками. Эти белки высвобождают витамин E в кровь в составе ЛПОНП.

В плазме крови происходит обмен токоферолом между ЛПОНП и другими липопротеинами. Транспорт токоферола к периферическим тканям осуществляется с помощью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Витамин Е откладывается в организме во многих тканях (мышцы, поджелудочная железа, жировая ткань).

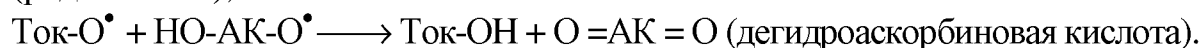
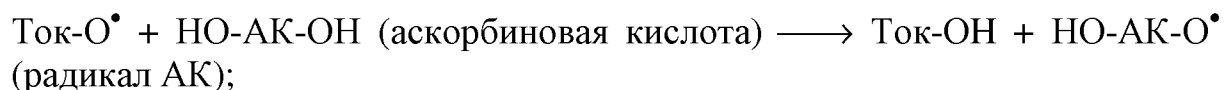
Биологическая роль

Токоферол является универсальным протектором клеточных мембран от окислительного повреждения. Он занимает такое положение, которое препятствует контакту кислорода с ненасыщенными жирными кислотами липидов клеточных мембран.

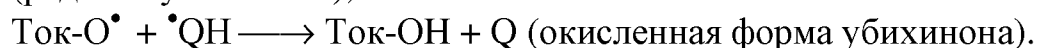
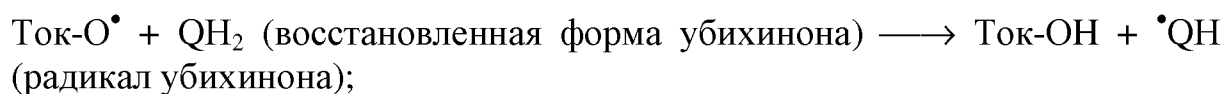
Витамин Е является одним из главных компонентов второго звена *антиоксидантной системы организма (АОС)*. Антиоксидантные свойства токоферола обусловлены способностью подвижного гидроксильного ядра взаимодействовать со свободными радикалами кислорода ($O_2^{\bullet}$, $HO^{\bullet}$, $HO_2^{\bullet}$), свободными радикалами ненасыщенных жирных кислот ($RO^{\bullet}$, $RO_2^{\bullet}$) и гидроперекисями жирных кислот липидов ($ROOH$):



Окислительному распаду токоферола препятствует аскорбиновая кислота (АК). Это обусловлено наличием в витамине С енольного гидроксильного ядра, являющегося донором водорода, который способен «гасить» свободный радикал токоферола. Поэтому с целью усиления антиоксидантного эффекта токоферола его назначают с аскорбиновой кислотой.



В регенерации восстановленной формы токоферола может принимать участие и убихинон (Q_{10}), синтезируемый в организме человека и животных.



Мембраностабилизирующее действие витамина Е заключается и в предохранении от окисления –SH-групп мембранных белков. В митохондриях токоферол способствует увеличению синтеза АТФ и креатинфосфата. Витамин Е контролирует образование главного антиоксиданта митохондрий – убихинона.

Токоферол защищает также от окисления двойные связи в молекулах каротина и витамина А. Совместно с аскорбиновой кислотой и ретинолом витамин Е способствует включению селена в состав активного центра глутатионпероксидазы.

Витамин Е контролирует синтез нуклеиновых кислот (на уровне транскрипции) и гемсодержащих белков и способствует укреплению иммунитета.

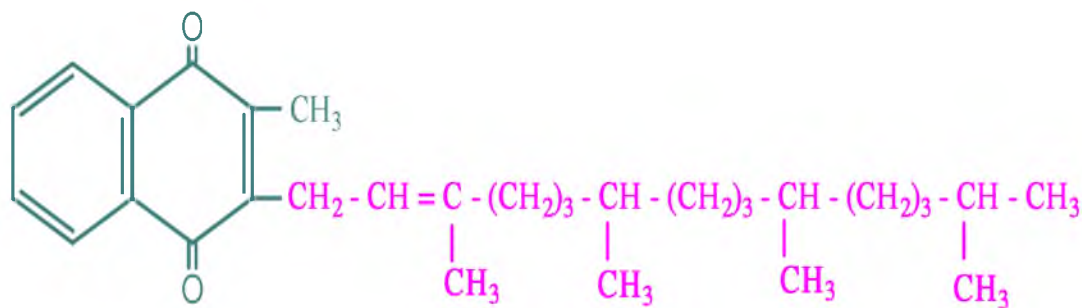
Токоферол (от греч. tokos – потомство, phero – несу) обеспечивает репродуктивные функции организма и предупреждает бесплодие.

Гиповитаминоз. Недостаток витамина Е приводит к частичному гемолизу эритроцитов, в которых снижается активность ферментов АОС. Увеличивается проницаемость мембран всех клеток и клеточных структур, в них накапливаются продукты перекисдного окисления липидов (ПОЛ). Этим объясняется многообразие симптомов гиповитаминоза – от мышечной дистрофии и бесплодия до некроза печени и размягчения участков мозга.

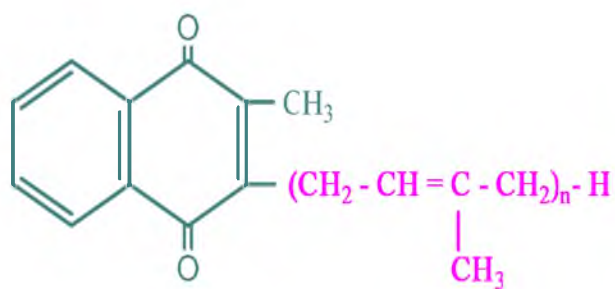
Дефицит токоферола в организме сопровождается снижением содержания Ig Е.

6.4.4. Витамины группы К, антигеморрагический фактор

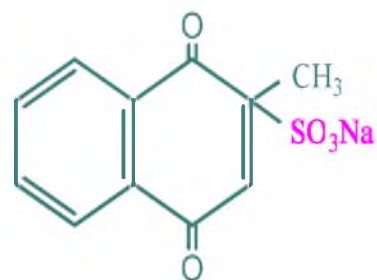
Данная группа состоит из витамин К₁ (*филлохинона*) и витамин К₂ (*менахинона*). В клинической практике широко применяется водорастворимый синтетический аналог витамина К – *викасол*.



филлохинон



Менахинон



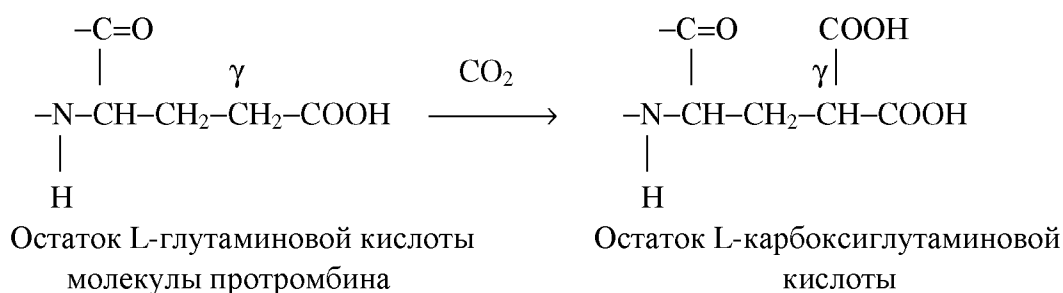
Викасол

Богаты витамином К люцерна, капуста, шпинат, тыква, зеленые томаты, арахисовое масло. Рекомендуемая суточная доза витамина К для организма человека составляет 50–100 мкг.

Витамин К всасывается аналогично другим жирорастворимым витаминам, т. е. вначале включается в состав мицелл, а затем — хиломикронов. В плазме крови он связывается с альбуминами. Накапливается витамин в печени, сердце и селезенке.

Биологическая роль

Витамин К принимает участие в синтезе ряда факторов (II, VII, IX, X) системы свертывания крови, являясь кофактором γ -глутаматкарбоксилазы. Данный фермент карбоксилирует глутаминовую кислоту с образованием γ -карбоксиглутамата, который связывает ионы Ca^{2+} .



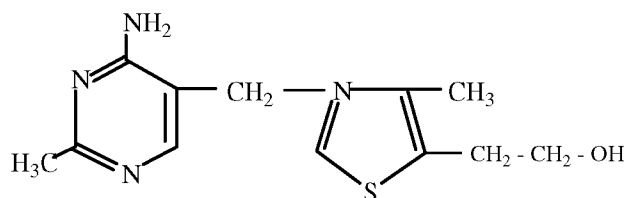
Гиповитаминоз. При недостатке витамина К наблюдается повышенная кровоточивость, кровозлияния (геморрагии).

Антивитаминами К являются природное соединение дикумарол и синтетическое варфарин, которые снижают свертываемость крови и широко используются для лечения болезней, характеризующихся повышенной свертываемостью.

6.5. Структура и биологическое значение водорастворимых витаминов

Большинство водорастворимых витаминов выполняет свои метаболические функции в виде коферментов.

6.5.1. Витамин В₁, тиамин, антиневритный фактор



Тиамин

В структуру витамина В₁ входит кольцо пиримидина и кольцо тиазола, связанные метиленовой группой. Боковая цепь содержит остаток этилового спирта.

Тиамин хорошо растворим в воде, устойчив в кислых растворах, выдерживая нагревание до высоких температур. Однако быстро разрушается при нагревании в нейтральной и щелочной среде, особенно в процессе кулинарной обработки пищи.

Суточная потребность человека в тиаминах составляет 1,5 мг. Основными источниками данного витамина являются хлеб из муки грубого помола, зародыши семян злаков, горох, фасоль, соя. Из продуктов животного происхождения наибольшим содержанием тиамина отличаются печень и почки.

Биологическая роль

В тканях в присутствии АТФ и фермента тиаминдифосфокиназы тиамин подвергается фосфорилированию с образованием тиаминдифосфата (ТДФ).

ТДФ в качестве кофермента входит в состав:

- *пируватдегидрогеназного комплекса*, участвующего в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты в процессе аэробного окисления углеводов;

- *α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса*, участвующего в окислительном декарбоксилировании α-кетоглутаровой кислоты в цикле трикарбоновых кислот;

- *транскетолазы*, переносящей двухуглеродный фрагмент в неокислительной ветви пентозофосфатного пути превращения углеводов.

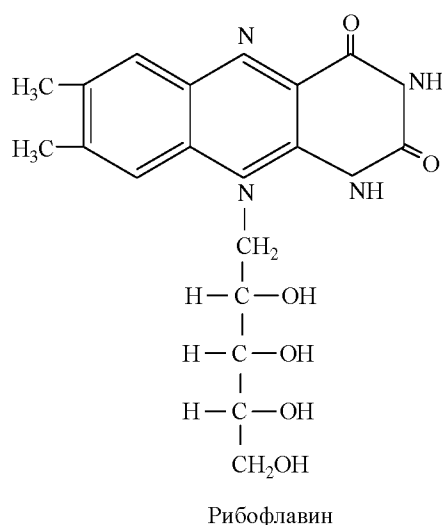
Гиповитаминоз. В крови человека накапливаются α-кетокислоты (пировиноградная и α-кетоглутаровая), что приводит к ацидозу, в результате чего нарушается функционирование нервной системы (возникает *полиневрит*), отмечаются изменения в работе сердечно-сосудистой системы (стенокардия), снижается моторная и секреторная функции желудочно-кишечного тракта.

6.5.2. Витамин В₂, рибофлавин

Химическая структура витамина В₂ включает конденсированный гетероцикл изоаллоксазин и остаток пятиатомного спирта рибитола.

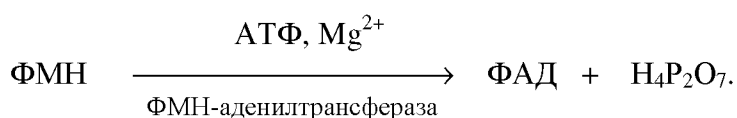
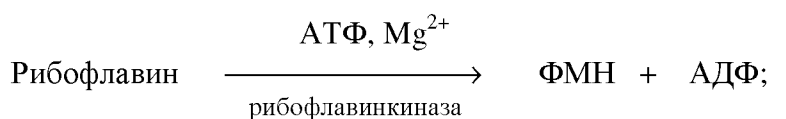
Рибофлавин представляет собой кристаллы желтого цвета (от лат. flavos – желтый), растворимые в воде. Витамин В₂ устойчив в кислой среде, но легко разрушается в нейтральных и щелочных растворах. Около половины потребности человека в витамине В₂ удовлетворяется за счет молока и молочных продуктов (сыры, творог, йогурт, кефир).

Рекомендуемая суточная норма потребления рибофлавина составляет для человека 1,2–1,6 мг.

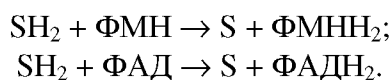


Биологическая роль

Витамин В₂ выполняет свои метаболические функции в составе коферментов ФМН (флавиномононуклеотид) и ФАД (флавинадениндинуклеотид), образующихся в тканях в результате последовательных реакций:



ФМН и ФАД входят в состав флавиновых ферментов класса оксидоредуктаз, катализирующих окислительно-восстановительные реакции, связанные с переносом атомов водорода:

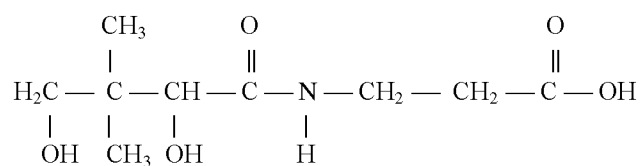


Гиповитаминоз. При недостатке витамина В₂ происходит остановка роста, наблюдаются воспалительные процессы кожи (дерматиты), роговицы глаза (кератиты), слизистой оболочки языка (глосситы), наблюдаются трещины в уголках рта, отмечается снижение мышечного тонуса и нарушение сердечной деятельности.

6.5.3. Витамин В₃, пантотеновая кислота

В состав *витамина В₃* входит α,γ-дигидрокси-β,β-диметил-масляной кислота и β-аланин, соединенные пептидной связью.

Богаты этим витамином дрожжи, печень, яичный желток.



Пантотеновая кислота

Биологическая роль

Пантотеновая кислота является составной частью кофермента ацилирования (КоА-SH), участвующего в переносе остатков карбоновых кислот (ацильных групп) в процессе метаболизма липидов, углеводов, белков. Витамин В₃ обеспечивает профилактику воспаления кожи. *Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₃ составляет 5–10 мг.*

Гиповитаминоз. К основным проявлениям недостаточности пантотеновой кислоты могут быть отнесены замедление роста, потеря веса, развитие коматозного состояния, повреждения кожи, нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта.

6.5.4. Витамин В₅ (PP), антипеллагрический фактор

В основе структуры *витамина В₅* лежит кольцо пиридина. Витаминной активностью обладает никотиновая кислота и никотинамид.

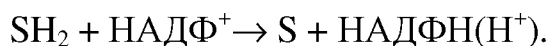
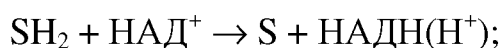


Провитамином витамина является *триптофан*, и именно его недостаток в кукурузе и сорго являлся причиной заболевания пеллагрой там, где они становились основными продуктами питания.

Богаты витамином рис, хлеб, картофель, мясо, печень, почки, морковь.

Биологическая роль

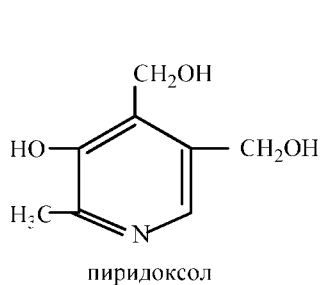
Никотинамид входит в состав никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), являющихся коферментами большого числа дегидрогеназ, участвующих в катализе окислительно-восстановительных реакций, связанных с переносом электронов и протонов.



Суточная потребность организма человека в данном витамине составляет 15–20 мг.

Гиповитаминоз. При недостатке витамина В₅ отмечаются дерматиты в виде пеллагры, диарея и деменция.

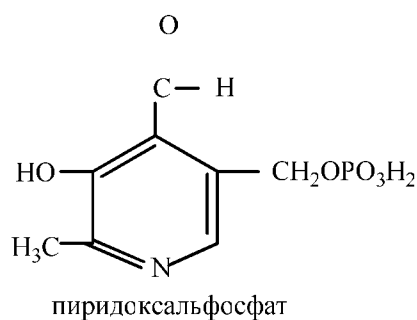
6.5.5. Витамин В₆, пиридоксин



Основными источниками витамина В₆ для организма человека являются хлеб, горох, фасоль, картофель, мясо, почки, печень.

Биологическая роль

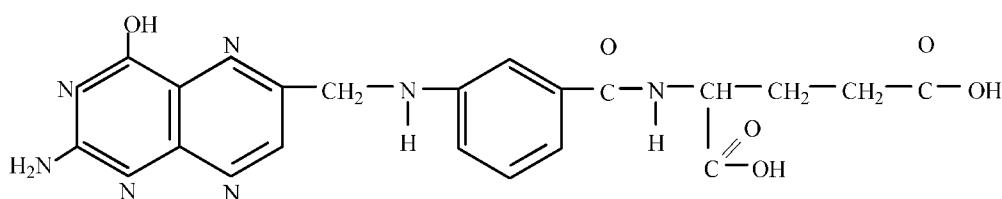
Витамин В₆ в организме человека принимает участие в метаболизме аминокислот и белков в виде кофермента пиридоксальфосфата. Он участвует в реакциях трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот, в биосинтезе гема.



Рекомендуемая суточная доза витамина B₆ для человека – 2 мг.

Гиповитаминоз. Недостаток пиридоксина приводит к дерматитам.

6.5.6. Витамин B₉ (B₁₂), фолиевая кислота, антианемический фактор



Витамин B₉ (фолиевая кислота)

Суточная норма фолиевой кислоты для человека – 0,4 мг.

В состав витамина B₉ входит гетероцикл птеридин, парааминобензойная кислота (ПАБК) и глутаминовая кислота.

Богаты фолиевой кислотой зеленые листья растений и дрожжи. Микроорганизмы кишечника человека синтезируют фолиевую кислоту в количествах, достаточных для удовлетворения потребностей организма в данном витамине.

Биологическая роль

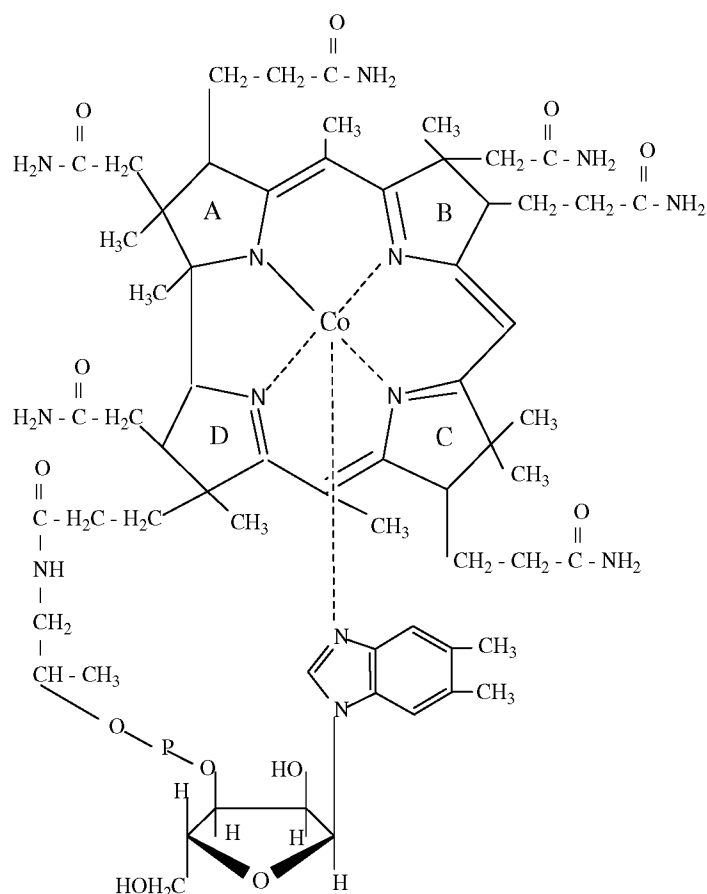
Витамин B₉ выполняет свои функции в виде кофермента тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК), участвующей в переносе метильных, оксиметильных и формильных групп в процессе биосинтеза белков и нуклеиновых кислот.

Гиповитаминоз приводит к анемии.

6.5.7. Витамин B₁₂, кобаламин, антианемический фактор

Витамин B₁₂ содержится в молоке в количестве 2,2–5,9 мкг/кг (*рекомендуемая норма для человека – 2–3 мкг*). В состав витамина входит хромофорная и нуклеотидная части, с каждой из которых связан атом кобальта.

Высокий уровень кобаламина отмечается в сырах и твороге. Молоко и молочные продукты могут покрывать от 20 до 75% суточной потребности человека в этом витамине.



Кобаламин

Кобаламин вместе с фолиевой кислотой предупреждает у человека развитие анемии (малокровия).

Витамин B_{12} единственный из витаминов, который синтезируется исключительно микроорганизмами, являющимися первоисточниками этого соединения в природе, депонируется в печени человека.

Биологическая роль

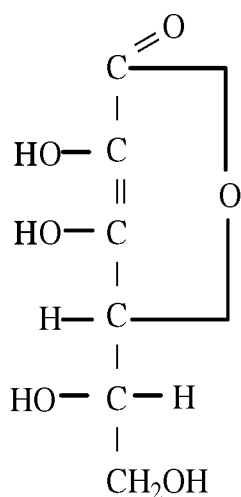
Витамин B_{12} входит в состав коферментов *метилкобаламина* (CH_3-B_{12}) и *5-дезоксаденозилкобаламина*. Образование коферментных форм кобаламина происходит, главным образом, в митохондриях печени и почек.

CH_3-B_{12} является коферментом *ферментов*, участвующих в переносе метильных групп. В этих процессах он тесным образом связан с ТГФК.

5-дезоксаденозилкобаламин входит в состав фермента *метилмалонил-КоА-мутаза*, участвующего в превращении активной метилмалоновой кислоты (метилмалонил-КоА) в активную янтарную (сукцинил-КоА).

6.5.8. Витамин С, аскорбиновая кислота, антицинготный фактор

Суточная норма витамина С для человека составляет 60 мг.



L-Аскорбиновая кислота

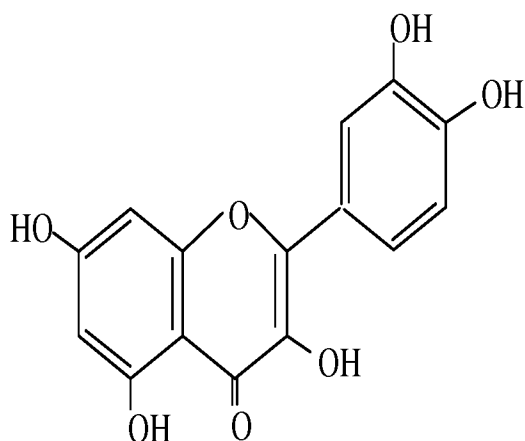
Биологическая роль

Витамин С необходим организму человека для профилактики цинги. Он участвует также в окислительно-восстановительных процессах, в образовании гормонов надпочечников, в синтезе белка коллагена, укрепляет иммунитет, является антиоксидантом и антистрессовым фактором, обеспечивает всасывание железа в тонком отделе кишечника.

6.5.9. Витамины группы Р, биофлавоноиды

Под таким названием известен комплекс флавоноидных соединений, обуславливающих окраску растений и способных, как показал А. Сент-Дьердьи в 1936 году, частично снимать остроту авитаминоза С, уменьшая проницаемость и ломкость кровеносных сосудов (Р – от англ. permeability – проницаемость).

Типичными представителями веществ с этой активностью являются гесперидин, кверцетин, эридиктиол, рутин. Богаты ими цитрусовые, листья гречихи, черная смородина, шиповник.



кверцетин

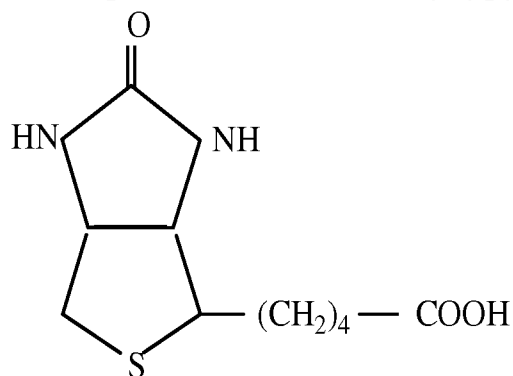
Биологическая роль

Биофлавоноиды участвуют в *окислительно-восстановительных* реакциях, *защищают* от окисления адреналин, влияющий на гипофиз, который, в свою очередь, возбуждает секрецию кортикостероидов, *предохраняют* от окисления аскорбиновую кислоту, образуя комплексы с ионами тяжелых металлов стабильные комплексы. Биофлавоноиды *ингибируют* гиалуронидазу, что позволяет тканям сохранить необходимое количество гиалуроновой кислоты, особенно для укрепления стенок капилляров. Витамин Р функционально взаимосвязан с аскорбиновой кислотой в окислительно-восстановительных процессах организма, образуя единую систему, о чем косвенно свидетельствует лечебный эффект, оказываемый комплексом витамина С и биофлавоноидов, названным аскорутином.

6.5.10. Витамин Н, биотин, антисеборейный фактор

В состав этого витамина входит производное тиофена, соединенное с остатком мочевины и валериановой кислоты.

Богаты им дрожжи, зерна ячменя, овса и кукурузы, сухое молоко.



Биотин

Биологическая роль

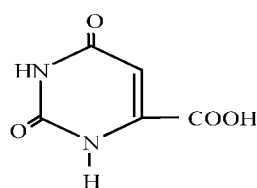
Витамин входит в состав *карбоксибиотина*, являющегося коферментом:

- 1) *ацетил-КоА-карбоксилазы* (осуществляющей карбокси-лирование активной уксусной кислоты с образованием активной малоновой кислоты в процессе биосинтеза карбоновых кислот);
- 2) *пируваткарбоксилазы* (катализирующей превращение пировиноградной кислоты в щавелево-уксусную в ходе глюконеогенеза);
- 3) *пропионил-КоА-карбоксилазы* (превращающей активную пропио-новую кислоту в активную метилмалоновую в процессе метаболизма карбоновых кислот с нечетным числом атомов углерода).

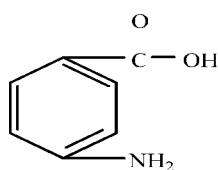
Гиповитаминоз возникает при отсутствии и недостатке витамина, а также при наличии в пище гликопротеина *авидин*, который образует с биотином нерастворимый комплекс, не расщепляющийся в желудочно-кишечном тракте, поэтому биотин не всасывается. У человека наблюдаются гиперемия кожи, дерматиты, сопровождающиеся выделением жира сальными железами (*себорея*), отекают конечности.

6.6. Структура и биологическая роль витаминоподобных соединений

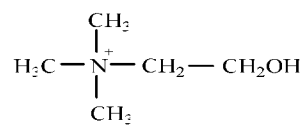
К группе витаминоподобных соединений относят жирорастворимые соединения – витамины F и Q и водорастворимые вещества – оротовая кислота (витамин B₁₃), карнитин (витамин B₁), пангамовая кислота (витамин B₁₅), холин, парааминобензойная кислота, S-метил-метионин (витамин U).



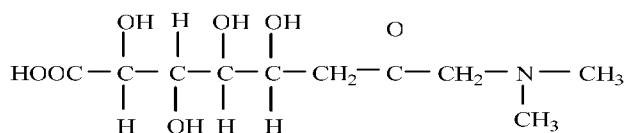
Оротовая кислота



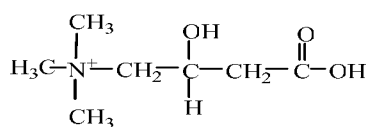
ПАБК (парааминобензойная) кислота



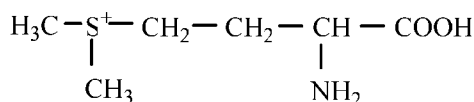
Холин



Пангамовая кислота



L-карнитин



S-Метилметиснин

Оротовая кислота участвует в синтезе нуклеиновых кислот, карнитин – в метаболизме жирных кислот, холин обладает липотропным эффектом, а вместе с пангамовой кислотой он необходим для реакций, связанных с переносом метильных групп, ПАБК – составной компонент фолиевой кислоты, S-метилметионин обеспечивает регенерацию эпителия у больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также устраняет болевое действие гистамина.

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните значение витаминов в питании спортсменов.
2. Каковы основные причины, приводящие к гиповитаминозам?
3. Опишите химическую структуру витамина A₁. Охарактеризуйте его биологическую роль и укажите основные признаки гиповитаминоза.
4. Объясните значение витамина D₃ в профилактике рахита и остеомалации.
5. Охарактеризуйте антиоксидантное действие витамина E. С каким микроэлементом взаимосвязан его метаболизм в организме человека?
6. На чем основан антигеморрагический эффект витамина K?
7. Какова роль витамина B₁ в профилактике полиневрита?
8. В виде каких коферментных форм участвуют в окислительно-восстановительных реакциях витамины B₂ и B₅?
9. Назовите биологически активную форму витамина B₃ и укажите ее значение.
10. С чем заключается значение витамина B₆ для белкового обмена?
11. Какие витамины необходимы для профилактики анемии? Ответ аргументируйте.
12. В составе какого кофермента выполняет свои функции витамин H?
13. Назовите основные функции, выполняемые аскорбиновой кислотой и биофлавоноидами в организме человека.
14. В чем заключается роль убихинона и полиненасыщенных жирных кислот в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний?
15. Охарактеризуйте биологическое значение холина, инозита, карнитина, парааминобензойной кислоты, липоевой кислоты и S-метилметионина.

Тема 7

ФЕРМЕНТЫ

- 7.1. Понятие о ферментах. Применение ферментов.
- 7.2. Номенклатура и классификация ферментов.
- 7.3. Химическая природа ферментов.
 - 7.3.1. Простые и сложные ферменты. Кофакторы и их роль в процессе катализа.
 - 7.3.2. Мономерные и олигомерные ферменты. Изоферменты и их значение в диагностике различных заболеваний.
 - 7.3.3. Общие закономерности строения активных центров ферментов.
 - 7.3.4. Аллостерический центр фермента и его роль в процессе катализа.
- 7.4. Основные свойства ферментов. Единицы активности ферментов.
- 7.5. Механизм действия ферментов.
- 7.6. Регуляция ферментативной активности.

7.1. Понятие о ферментах. Применение ферментов

Ферменты – это специфические белки, образующиеся в клетках живых организмов и катализирующие происходящие в них химические реакции. Учение о ферментах носит название энзимология.

Уже в глубокой древности человек использовал ферментативные процессы в хлебопечении, виноделии, обработке кож и т. д., но не понимал их сущности.

Первые попытки сделать это относятся к XVII веку, когда, пытаясь объяснить механизм пищеварения, его сравнивали с процессом брожения. Так появился термин «фермент», введенный Я. ван Гельмонтом (от лат. *fermentatio* – брожение). В 1814 году русский химик К. Кирхгоф показал, что крахмал превращается в мальтозу под действием проросших зерен ячменя (солода), а в 1833 году А. Пайен и Ж. Пирсо выделили это вещество и назвали его диастазой (впоследствии оно получило название амилаза).

Т. Шванн в 1836 году открыл в желудочном соке фермент пепсин.

В 1837 году Й. Берцелиус показал, что ферменты – это катализаторы, поставляемые живыми клетками. В 1862 году А.Я. Данилевский выделил из сока поджелудочной железы амилазу, липазу и трипсин. По мере открытия и изучения ферментов назрела необходимость объяснить природу их действия. Л. Пастер считал, что ферментативные процессы неотделимы от жизнедеятельности дрожжевой клетки, с другой стороны, Ю. Либих отстаивал химическую природу брожения, считая, что ферменты могут проявлять свое каталитическое действие как вместе

с клетками, так и вне их. Авторитет Пастера, однако, был велик, к тому же все экспериментальные данные того времени говорили, что брожения не может быть без живых дрожжевых клеток, и Пастер победил. После этого появились понятия «*организованные*» и «*неорганизованные*» ферменты. Организованными называли те ферменты, каталитическая активность которых проявляется лишь при наличии живых организмов (например, ферменты, вызывающие различные виды брожения), а неорганизованными – те, которые структурно не связаны с клетками (например, ферменты, содержащиеся в желудочном и кишечном соках). В 1878 году Ф. Кюне предложил неорганизованные ферменты называть *энзимами*, а за организованными сохранить название ферменты. Спор между Пастером и Либихом был разрешен в результате работ М. Манассеиной и Э. Бухнера. Русский врач М.М. Манассеина в 1871 году показала, что дрожжевой сок обладал такой же способностью сбраживать углеводы, как и сами дрожжевые клетки. Эти опыты впоследствии были подтверждены Э. Бухнером. Термины «*фермент*» и «*энзим*» стали употребляться как синонимы.

В 1894 году Э. Фишер предложил гипотезу, объясняющую специфичность действия ферментов «*ключ–замок*». В начале XX века И.П. Павлов, работая с пищеварительными ферментами, впервые доказал, что они в живом организме могут существовать в неактивной форме – в виде *проферментов*. Им также были предложены первые методы определения активности ферментов.

В 1913 году Л. Михаэлис и М. Ментен разработали *теорию механизма действия ферментов и кинетику ферментативных реакций*.

Важным шагом в изучении активности ферментов явилось их получение в *кристаллическом* виде *уреаза* (Д. Самнер, 1926 г.); *пепсина* (1930), *трипсина* (1931, Д. Нортроп), что подтвердило *белковую* природу ферментов.

В 1960 году Д. Филлипс впервые расшифровал трехмерную структуру *лизоцима* с помощью рентгеноструктурного анализа. В 1969 году была синтезирована *рибонуклеаза* (Р. Мерифилд).

Основными направлениями современной энзимологии являются:

- исследования механизмов синтеза ферментов и регуляция их активности;

- изучение более тонких деталей молекулярного механизма действия ферментов;

- создание синтетических аналогов ферментов, наделенных аналогично нативным ферментам высокой активностью и специфичностью действия.

Ферменты широко применяются в различных отраслях народного хозяйства. В связи с высокой специфичностью действия ферменты используются *в диагностических целях*. Разделом клинической биохимии

является энзимология, которая изучает изменение ферментного спектра организма и активности ферментов в патологических процессах. Так, например, при паренхиматозной желтухе в сыворотке крови резко возрастает активность *аланинаминотрансферазы*, а при механической желтухе и патологии костной ткани – *щелочной фосфатазы*, при заболеваниях поджелудочной железы – *амилазы*, при патологии печени и миокарда – *лактатдегидрогеназы* и *аминотрансфераз*.

Широко распространено в медицине применение ферментативных препаратов при лечении различных заболеваний (*энзимотерапия*). Например, *гиалуронидаза* применяется при артритах, глазных заболеваниях, она также ускоряет всасывание различных солевых растворов, вводимых подкожно, т. к. происходит деполимеризация мукополисахаридов и увеличивается проницаемость тканей и сосудистых стенок. Препараты *трипсина* в сочетании с антибиотиками используют для лечения хронических воспалений конечностей. *Панкреатическая ДНК-аза* применяется для лечения некоторых респираторных заболеваний. При лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта применяются ферментативные препараты пепсина, трипсина, химотрипсина и их смеси. *РНК-аза*, *гиалуронидаза*, *эластаза*, *коллагеназа* применяются для обработки ран, воспалительных очагов, ожогов, устранения отеков, гематом. *Аспарагиназа*, расщепляющая аспарагин, необходимый для синтеза белков раковыми клетками, используется при лечении злокачественных образований.

Использование очищенных индивидуальных ферментов длительное время сдерживалось их дороговизной и невысокой устойчивостью. Применение ферментов, достаточно прочно связанных (*иммобилизованных*) с нерастворимыми полимерными материалами, прежде всего, сделало процессы более технологичными. Появилась возможность использовать непрерывные процессы, основанные на пропускании раствора субстрата через колонку с иммобилизованным ферментом. Исчезла проблема отделения прореагировавших компонентов от фермента, резко повысилась эффективность использования фермента. Оказалось также, что связывание с носителем часто повышает термическую устойчивость фермента.

Применение иммобилизованных ферментов вместо растворимых оказалось в ряде случаев предпочтительным и при использовании ферментов в качестве медицинских препаратов, которые в силу большей устойчивости дольше удерживаются в организме. Иммобилизованные ферменты в качестве лекарственных средств начали применять в специальных аппаратах типа «искусственной почки». Такое лечение полностью исключает нежелательные воздействия чужеродного белка и может проводиться в течение длительного времени.

Кроме того, можно создавать разнообразные удобные для применения формы иммобилизованных ферментов. Например, иммобилизация протеаз на целлюлозе позволяет получать обладающие протеолитической активностью повязки и тампоны, что удобно при использовании таких ферментов для заживления ран, язв и прочих повреждений тканей.

В клинике, практике, кроме ферментов, используют и их *ингибиторы*. Например, для *снижения свертываемости крови* применяют ингибитор фибринолизина – *ε-аминокапроновую кислоту*. При лечении *острых панкреатитов* применяют препарат *тразилол*, который ингибирует протеолитические ферменты.

7.2. Номенклатура и классификация ферментов

Для названия ферментов используется тривиальная, рациональная и систематическая номенклатура.

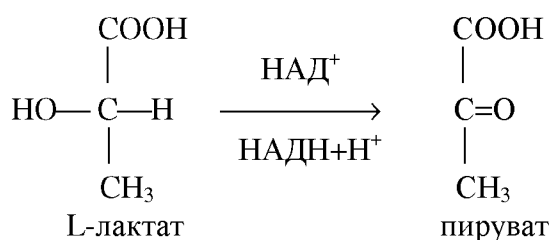
Тривиальная номенклатура употребляется для ограниченного числа ферментов (пепсин, трипсин, химотрипсин и некоторых других). Ее достоинство – краткость.

Более распространенной и употребляемой в практике является *рациональная номенклатура*. Название ферментов по ней складывается из корня латинского названия субстрата с прибавлением суффикса -аза (амилаза, мальтаза и др.). В ряде случаев в названии фермента может быть отражен тип катализируемой реакции (лактатдегидрогеназа, пируватдекарбоксилаза и др.). Достоинством этой номенклатуры является краткость, а недостатком – ограниченная информация, а в ряде случаев и отсутствие информации о химической природе субстрата и типе реакции.

В 1961 году была принята *международная (систематическая) номенклатура*, названия ферментов по которой складываются из названий субстратов, типа катализируемой реакции с прибавлением суффикса -аза.

Каждому ферменту присваивается шифр, основанный на четырехзначном десятичном коде. 1-я цифра указывает на номер класса, к которому относится фермент, 2-я – номер подкласса, 3-я – номер подподкласса и 4-я – на порядковый номер фермента в подподклассе. В начале шифра ставятся буквы КФ (классификация ферментов).

Например:



Название фермента, катализирующего вышеуказанную реакцию по рациональной номенклатуре, – лактатдегидрогеназа (отщепление двух атомов водорода от молочной кислоты), а по международной – L-лактат: НАД-оксидоредуктаза (в качестве субстратов выступают молочная кислота и кофермент НАД, а тип реакции – окислительно-восстановительная, т. е. оксидоредукция). Шифр фермента – КФ 1.1.1.27.

Достоинство систематической номенклатуры – полная информация о химической природе субстратов и типе катализируемой ферментом реакции, а недостаток – громоздкость, поэтому она применяется в основном в научных исследованиях при первом упоминании того или иного исследуемого фермента.

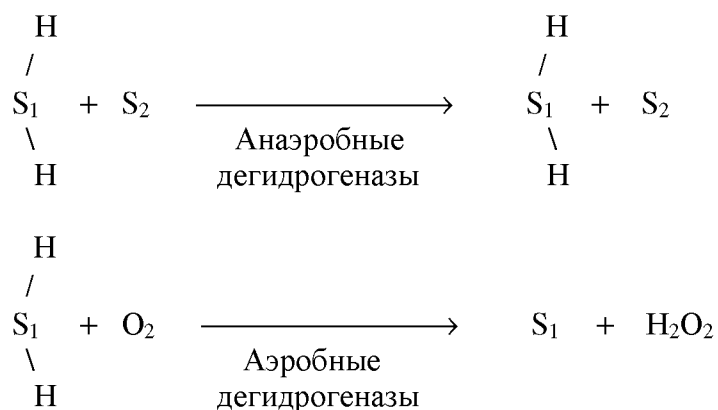
По мере открытия новых ферментов, изучения их свойств возникала необходимость в классификации ферментов. *В зависимости от типа катализируемой реакции все ферменты делятся на 6 классов:*

- 1) оксидоредуктазы;
- 2) трансферазы;
- 3) гидролазы;
- 4) лиазы;
- 5) изомеразы;
- 6) лигазы (синтетазы).

Классы ферментов делятся на подклассы, а те, в свою очередь, на подподклассы. Подкласс уточняет действие фермента, так как указывает в общих чертах на природу химической группы субстрата, атакуемой ферментом. Подподкласс еще более конкретизирует действие фермента, уточняя природу атакуемой связи субстрата или природу акцептора, который участвует в реакции.

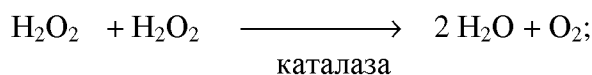
Ферменты класса оксидоредуктаз катализируют окислительно-восстановительные реакции.

К этому классу относятся ферменты *дегидрогеназы*, участвующие в переносе атомов водорода. Они подразделяются на *анаэробные* дегидрогеназы (оксидазы), переносящие атомы водорода на другой субстрат, за исключением кислорода, и *аэробные*, обеспечивающие перенос водорода на кислород.



К классу оксидоредуктаз относятся также *цитохромы*. Эти ферменты участвуют в переносе электронов. Например, цитохромы а, b, с. Цитохромоксидаза (цитохром а₃) переносит электроны на O₂.

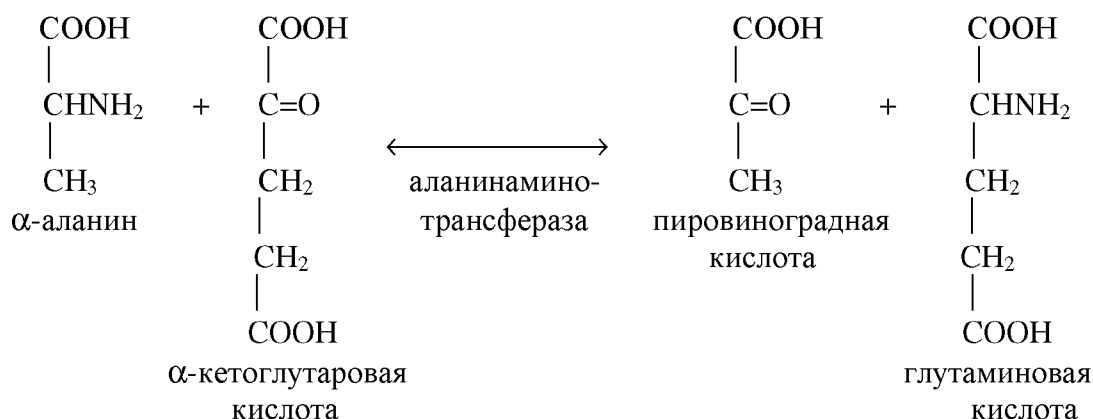
Ферменты *каталаза* и *пероксидаза*, относящиеся к классу оксидоредуктаз, участвуют в переносе атомов водорода на акцептор, которым является пероксид водорода:



Трансферазы катализируют реакции межмолекулярного переноса различных групп и остатков.

В зависимости от типа переносимой группировки различают:

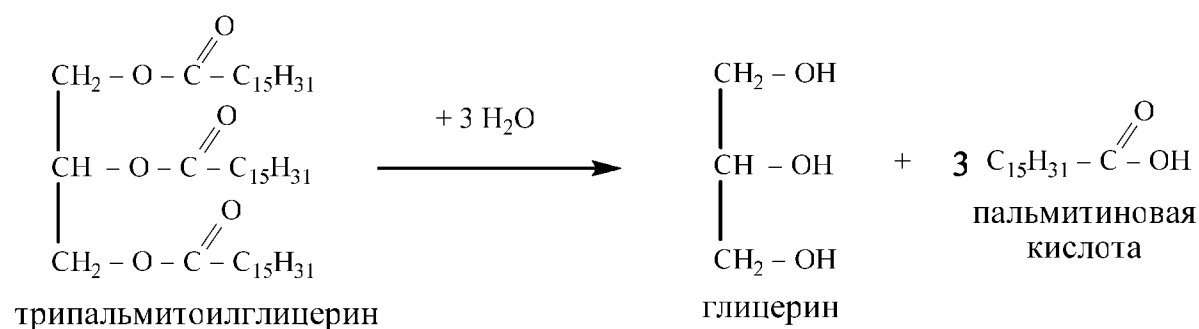
- *метилтрансферазы* (перенос групп – CH₃);
- *ацилтрансферазы* (перенос ацильных групп R – C = O);
- *гликозилтрансферазы* (перенос остатков углеводов, например, фермент гликогенфосфорилаза переносит остаток глюкозы с гликогена на фосфорную кислоту с образованием глюкозо-1-фосфата в процессе расщепления гликогена);
- *аминотрансферазы* (перенос аминогрупп –NH₂ с аминокислоты на кетокислоту в процессе синтеза заменимых аминокислот):



– *фосфотрансферазы* (перенос фосфатных групп). Перенос фосфатных групп с АТФ на субстрат или с субстрата на АДФ осуществляют ферменты киназы (например, гексокиназа переносит фосфатную группу с АТФ на глюкозу с образованием глюкозо-6-фосфата в процессе гликолиза).

Гидролазы участвуют в расщеплении внутримолекулярных связей (кроме $-C-C-$) в органических веществах гидролитическим путем, т. е. с участием воды. Важное место среди ферментов этого класса занимают пищеварительные ферменты, участвующие в переваривании липидов (липазы), белков (пептидазы) и углеводов (гликозодазы).

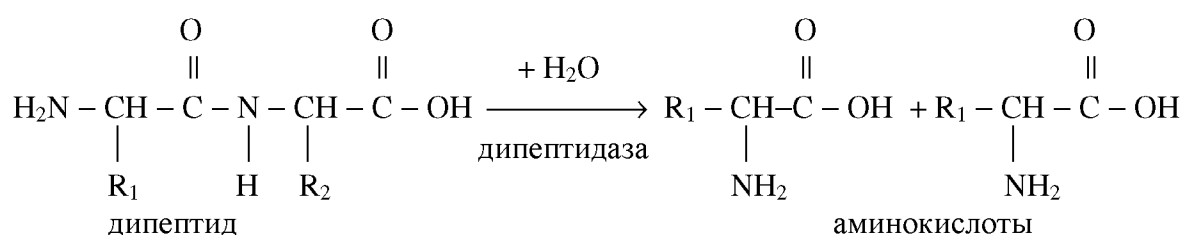
Липазы, относящиеся к подклассу эстераз, осуществляют гидролиз сложноэфирных связей в молекулах триацилглицеринов:



В данном случае расщепляются сложноэфирные связи, образованные спиртом и карбоновыми кислотами. Такой гидролиз осуществляют *карбоксиэстеразы*.

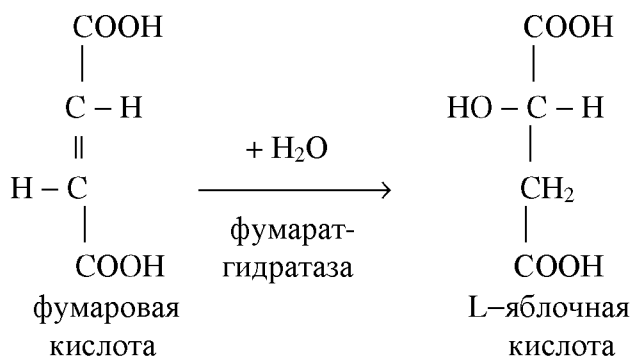
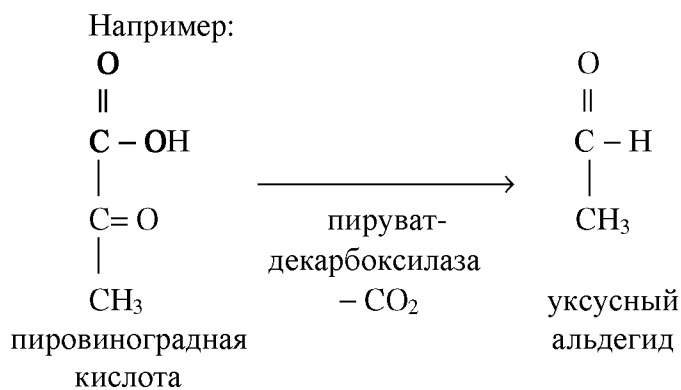
К классу гидролаз относятся *гликозидазы*. Они расщепляют гликозидные связи в молекулах ди- и полисахаридов. Например, *сахараза* расщепляет сахарозу на α -D-глюкозу и β -D-фруктозу, *амилаза* расщепляет крахмал до мальтозы.

Ферменты *пептидазы* осуществляют гидролиз пептидных связей в молекулах белков и пептидов:



Эндопептидазы расщепляют пептидные связи внутри молекул (например, пепсин). *Экзопептидазы* делятся на карбоксипептидазы (расщепляют пептидные связи с С-конца цепи) и аминопептидазы (расщепляют пептидные связи с N-конца цепи).

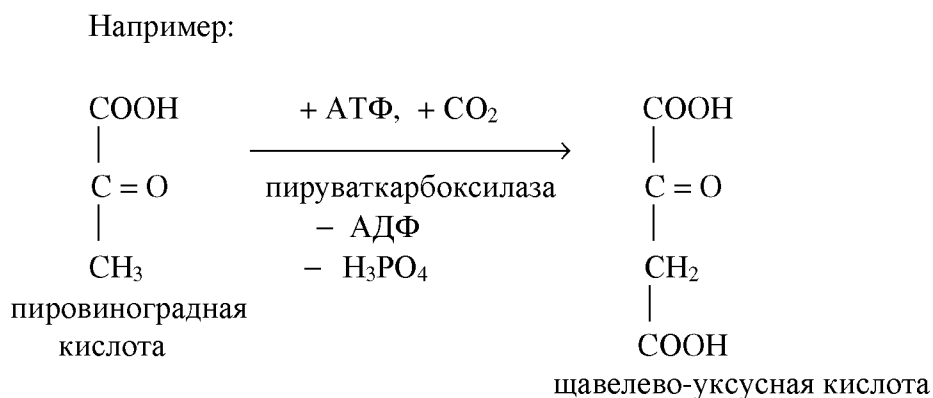
Лиазы расщепляют внутримолекулярные связи в органических веществах (включая $-C-C-$) негидролитическим путем, а также катализируют реакции присоединения группировок по месту разрыва двойных связей.



Изомеразы катализируют реакции взаимопревращения изомеров.



Ферменты класса лигаз катализируют реакции присоединения 2-х молекул друг к другу, сопряженные с разрывом пирофосфатной связи в молекуле АТФ или ее аналогов, т.е. они осуществляют синтез сложного вещества из более простых с использованием энергии АТФ или ее аналогов.



7.3. Химическая природа ферментов

7.3.1. Простые и сложные ферменты. Кофакторы и их роль в процессе катализа

По химической природе ферменты являются белками и подразделяются на простые и сложные. Простые ферменты при гидролизе расщепляются до аминокислот. Примеры простых ферментов: трипсин, уреазы, рибонуклеазы.

Большинство природных ферментов относится к сложным белкам, содержащим, кроме белкового компонента, называемого апоферментом, и небелковую часть – кофактор. Апофермент и кофактор отдельно друг от друга не могут обеспечивать катализ химической реакции. Их объединение дает активную молекулу фермента – холофермент.

Кофакторы могут быть неорганической природы (представлены ионами металлов Zn^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} и др.) и органической природы (коферменты, которые в большинстве случаев в своей структуре содержат остатки водорастворимых витаминов, например тиаминпирофосфат содержит остаток витамина B_1 , флавиномононуклеотид и флавинадениндинуклеотид – остаток витамина B_2 , кофермент ацилирования – остаток витамина B_3 , никотинамидадениндинуклеотид и никотинамидадениндинуклеотид-фосфат – остаток витамина B_5 , пиридоксальфосфат – остаток витамина B_6).

Кофакторы в процессе катализа выполняют следующие функции:

- изменяют трехмерную структуру фермента или субстрата для улучшения взаимодействия между ними;
- многие из них служат основой для формирования активного центра фермента;
- участвуют в процессе переноса протонов, электронов, атомов и атомных групп;
- могут выступать в реакции в роли дополнительного субстрата.

7.3.2. Мономерные и олигомерные ферменты.

Изоферменты и их роль в диагностике различных заболеваний

В зависимости от строения ферменты делятся на мономерные и олигомерные. Мономерные ферменты (например, рибонуклеаза, трипсин) содержат одну полипептидную цепь и имеют первичную, вторичную и третичную структуры. Олигомерные ферменты содержат 2 и более полипептидных цепей (субъединиц) и имеют, помимо вышеуказанных, и четвертичную структуру. Чаще всего встречаются олигомерные ферменты с четным числом субъединиц (лактатдегидрогеназа – 4, уреазы – 8).

Если различные олигомерные ферменты катализируют разные, но взаимосвязанные между собой реакции, то они образуют мультиферментный комплекс (например, пируватдегидрогеназный комплекс содержит 3 фермента – пируватдегидрогеназу, дигидролипоил-дегидрогеназу, дигидролипоилтрансацилазу, катализи-рующие связанные между собой реакции в процессе аэробного окисления пировиноградной кислоты).

Изоферменты – это разновидности одного и того же олигомерного фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, но различающиеся между собой физическими и химическими свойствами.

Одним из наиболее изученных олигомерных ферментов является лактатдегидрогеназа (ЛДГ), представляющий собой тетрамер (т.е. состоящий из 4-х субъединиц). ЛДГ катализирует обратимое превращение пировиноградной кислоты в молочную.

ЛДГ существует в виде 5 изоферментов, которые образуются в результате различного сочетания субъединиц 2-х типов: Н (сердечного) и М (мышечного):

$ЛДГ_1 - H_4$; $ЛДГ_2 - H_3M$; $ЛДГ_3 - H_2M_2$; $ЛДГ_4 - HM_3$; $ЛДГ_5 - M_4$.

Для каждого органа, ткани, биологической жидкости характерен свой изоферментный спектр (рисунок 7.3.2.1), т.е. определенное содержание и соотношение изоферментов, что связано с направленностью обмена веществ в этих органах и тканях.



Рисунок 7.3.2.1 – Изоферментный спектр лактатдегидрогеназы в различных органах

ЛДГ₁ преобладает в сердечной мышце, а ЛДГ₅ – в печени. Изучение картины изоферментного спектра широко используется в клинической диагностике, что позволяет определить характер патологического процесса, а также контролировать ход лечения.

Так, при инфаркте миокарда в плазме крови будут преобладать изоферменты ЛДГ с Н-типом субъединиц, а при воспалительных процессах печени – М-типа.

7.3.3. Общие закономерности строения активных центров ферментов

Активный центр фермента – это участок фермента, который специфически взаимодействует с субстратом и в котором осуществляется процесс катализа химической реакции.

На активный центр приходится относительно малая доля общего объема фермента, большая часть аминокислотных остатков в молекуле фермента не контактирует с субстратом. Активный центр представляет собой трехмерное образование, пространственная структура его стереохимически комплементарна субстрату (рисунок 7.3.3.1), предопределяя природу химических превращений. Активный центр фермента специфически связывается с субстратом, что обусловлено строго определенным расположением аминокислотных остатков и их функциональных групп, называемых каталитическими.

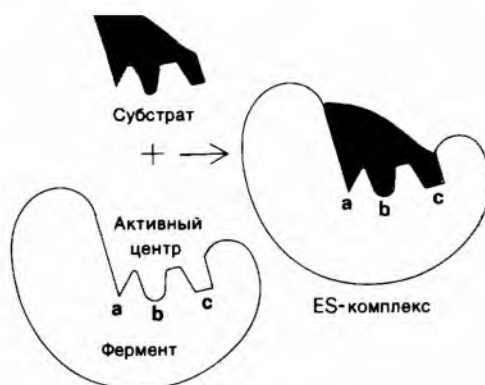


Рисунок 7.3.3.1 – Взаимодействие субстрата с ферментом согласно модели «ключ-замок» (активный центр фермента комплементарен субстрату)

Активные центры некоторых ферментов представляет собой нежесткую структуру, а форма его становится комплементарной форме субстрата только после связывания этого субстрата (рисунок 7.3.3.2). Этот процесс называется «индукцией соответствия».

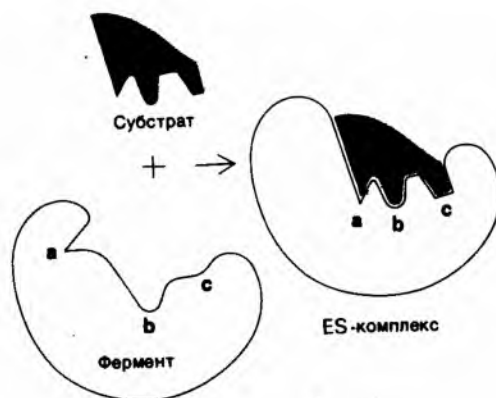


Рисунок 7.3.3.2 – Взаимодействие субстрата с ферментом согласно модели «индуцированного соответствия»

7.3.4. Аллостерический центр фермента и его роль в процессе катализа

Помимо активного центра в молекуле многих ферментов имеется аллостерический (регуляторный) фермент. С ним связываются аллостерические эффекторы. *Положительные эффекторы* переводят фермент в активное состояние и называются активаторами, *отрицательные* – в неактивное и называются ингибиторами. В роли эффекторов выступают гормоны, субстраты, продукты реакции, коферменты.

7.4. Основные свойства ферментов

1. Ферменты обладают высокой каталитической активностью, ускоряя химические реакции в миллионы раз. Так, фермент карбоангидраза за 1 секунду способен гидратировать 10^5 молекул CO_2 . Скорость этой реакции в отсутствие фермента в 10^7 раз ниже. Активность фермента можно определить по скорости убыли субстрата или по интенсивности образования продукта реакции.

В 1972 году Международным биохимическим союзом была предложена единица активности фермента – катал.

Катал – это такое количество фермента, которое катализирует превращение 1 моль субстрата (S) или образование 1 моль продукта реакции (P) за 1 сек. В практике активность фермента чаще выражается в милликаталах (мкат), микрокаталах (мккат) и нанокаталах (нкат).

Употребляется также и интернациональная единица активности фермента (Е). 1 Е – это количество фермента, которое катализирует превращение 1 мкмоль субстрата или получение 1 мкмоль продукта реакции за 1 мин.

$$1 \text{ Е} = 16,67 \text{ нкат.}$$

Для выражения активности ферментов употребляется также удельная и молекулярная активность.

Удельная активность – это число единиц активности фермента в расчете на 1 мг белка.

Молекулярная активность – это число молекул субстрата, превращенное 1 молекулой фермента за 1 мин.

2. Ферменты ускоряют наступление химического равновесия, катализируют как прямую, так и обратную реакцию.

3. Ферменты проявляют высокую специфичность действия в отношении катализируемой реакции и субстрата. Фермент катализирует строго определенную химическую реакцию или несколько очень сходных химических реакций. Если фермент катализирует превращение только одного субстрата, то он обладает абсолютной специфичностью (например, уреаза расщепляет только мочевину). Если же фермент действует на несколько сходных по строению субстратов, то он обладает относительной специфичностью (например, алкогольдегидрогеназа катализирует окисление одноатомных спиртов, а фермент пепсин расщепляет определенные пептидные связи в белках как растительного, так и животного происхождения).

4. Активность ферментов регулируется. Ряд ферментов синтезируется в неактивной форме и переходит в активное состояние в физиологически соответствующем месте и времени. Например, неактивный трипсиноген, образующийся в поджелудочной железе, активируется в тонком кишечнике в результате отщепления гексапептида.

5. Ферменты осуществляют трансформацию различных видов энергии. Например, при фотосинтезе энергия света превращается в химическую энергию. При мышечном сокращении энергия АТФ превращается в механическую энергию.

7.5. Механизм действия ферментов

Вероятность протекания химической реакции определяется разницей между свободными энергиями исходных веществ и продуктов реакции. Если она больше у исходных веществ, то возможно самопроизвольное течение реакции. Скорость ее зависит от *энергетического барьера*, который необходимо преодолеть реагирующим веществам, причем его высота неодинакова для разных реакций. *Энергетический барьер* – это разница между средней энергией реагирующих молекул и минимальной энергией, необходимой для протекания химической реакции.

Кинетическая энергия реакционно-способных молекул достаточна для преодоления энергетического барьера, однако в обычных условиях лишь небольшая доля молекул обладает такой энергией. Для преодоления этого барьера молекулам вещества нужно сообщить какое-то количество энергии. *Дополнительное количество энергии, которое нужно сообщить молекулам 1 моль вещества для перевода их в реакционно-способное состояние при данной температуре, называется энергией активации.* Во всякой химической реакции существует переходное состояние, которое характеризуется высокой свободной энергией и определяется как состояние взаимодействующих молекул, соответствующее вершине энергетического барьера. *Чем выше энергия активации, тем выше высота энергетического барьера и тем ниже скорость реакции.* Скорость реакции пропорциональна концентрации молекул в переходном состоянии. Связывание реагирующих веществ с катализатором приводит к появлению нового переходного состояния, характеризующегося меньшей энергией активации по сравнению с переходным состоянием некатализируемой реакции (рисунок 7.5.1).



Рисунок 7.5.1 – Энергетический барьер между некатализируемой и катализируемой реакциями

Ферменты и небиологические катализаторы, подчиняясь общим законам катализа, имеют следующие *общие признаки*.

- они катализируют только энергетически возможные реакции;
- не изменяют направления реакции;
- ускоряют наступление равновесия обратимой реакции и не сдвигают его;
- не расходуются в процессе реакции.

Однако ферменты обладают особыми качествами, отличающими их от небиологических катализаторов. Эти отличия связаны с особенностями строения ферментов как веществ белковой природы:

– скорость ферментативного катализа намного выше, чем небиологического, так как ферменты сильнее снижают энергию активации. Так, например, энергия активации реакции разложения пероксида водорода без катализатора составляет 75,6 кДж/моль, с участием катализатора платины – 49,14 кДж/моль, а с участием фермента каталазы – 23,1 кДж/моль;

– ферменты обладают высокой специфичностью действия;

– ферменты катализируют реакции в «мягких» условиях, т. е. при обычном давлении, температуре тела и pH, близкому к нейтральной среде, в то время как небиологические катализаторы действуют при высоком давлении, температуре и крайних значениях pH;

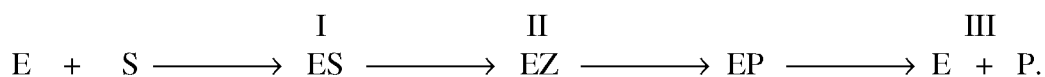
– активность ферментов регулируется, что позволяет изменять скорость превращения веществ в организме, т. е. приспосабливаться к действию различных факторов;

– скорость ферментативной реакции прямо пропорциональна количеству фермента, тогда как для небиологического катализатора не существует строгой зависимости скорости реакции от количества катализатора, поэтому недостаток фермента означает низкую скорость превращения вещества в организме и наоборот: одним из путей приспособления клеток организма является образование дополнительных количеств фермента.

Стадии ферментативного катализа

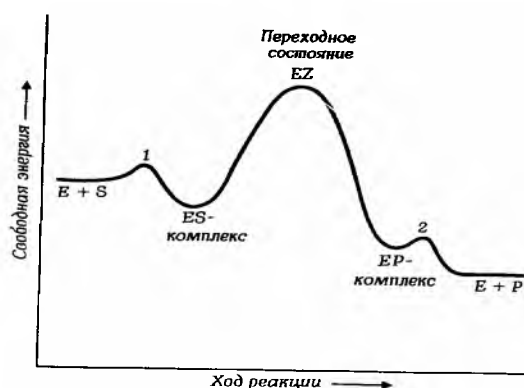
Большую роль в развитии представлений о механизме действия ферментов сыграли классические работы Л. Михаэлиса и М. Ментен, развивших положение о фермент-субстратных комплексах.

Процесс ферментативного катализа можно описать следующей схемой:



На 1-й стадии, обычно непродолжительной по времени, происходит связывание субстрата с активным центром фермента с образованием фермент-субстратного комплекса ES. На этой стадии изменение энергии активации незначительно (рисунок 7.5.2).

Вторая стадия лимитирует скорость всего катализа. Она наиболее медленная, и её длительность зависит от энергии активации данной химической реакции. На этой стадии происходит расщатывание связей субстрата, их разрыв и образование новых связей. *Благодаря образованию активированных переходных комплексов EZ снижается энергия активации субстрата.*



В точках 1 и 2 имеются малые энергетические барьеры

Рисунок 7.5.2 – Энергетическая схема ферментативной реакции

3-я стадия, как и 1-я, непродолжительна по времени, на ней осуществляется отделение продукта реакции от активного центра фермента.

Кинетика ферментативных реакций

Ферментативная кинетика занимается исследованием закономерностей влияния химической природы реагирующих веществ (фермента и субстрата), условий их взаимодействия (концентрации веществ, pH среды, температуры, влияния активаторов и ингибиторов) на скорость ферментативной реакции.

Общие принципы кинетики химических реакций применимы и к ферментативным реакциям, однако при изучении кинетики последних следует учитывать одну важную особенность этих реакций – явление насыщения фермента субстратом.

При низкой концентрации субстрата скорость реакции пропорциональна концентрации субстрата – это реакция 1-го порядка (рисунок 7.5.3, участок а).



Рисунок 7.5.3 – Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата при постоянной концентрации фермента

Реакция смешанного порядка (рисунок 7.5.3, участок б) характеризуется постепенным снижением роста скорости реакции при дальнейшем увеличении концентрации субстрата. Наконец, при определенной концентрации субстрата скорость реакции достигает максимума и не зависит от концентрации субстрата (рисунок 7.5.3, участок в) – реакция нулевого порядка. В этом случае происходит полное насыщение активного центра фермента субстратом и скорость реакции зависит только от концентрации фермента.

Математическое выражение зависимости скорости реакции от концентрации субстрата описывается уравнением Михаэлиса-Ментен:

$$\text{где } V = \frac{V_{\max} \times [S]}{K_m + [S]} ;$$

$V_{\max}$ – максимальная скорость реакции;

K_m – константа Михаэлиса.

Константа Михаэлиса показывает концентрацию субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной. Чем выше константа Михаэлиса, тем ниже сродство фермента к субстрату и наоборот.

Так, гексокиназа имеет более высокое сродство к глюкозе, чем глюкокиназа и работает при невысоких концентрациях глюкозы. Фермент глюкокиназа работает при больших концентрациях глюкозы, имея невысокое сродство к глюкозе.

7.6. Регуляция ферментативной активности

Регуляция скорости ферментативного катализа осуществляется 2-мя способами:

- 1) количеством фермента на уровне его биосинтеза;
- 2) активностью фермента.

Существуют следующие пути регуляции активности ферментов:

- ковалентная модификация;
- ассоциация и диссоциация;
- ингибирование;
- аллостерическая регуляция;
- влияние pH и температуры.

Ковалентная модификация заключается в присоединении к определенной части молекулы фермента или отщеплении от нее какой-либо группировки, что приводит к изменению его активности.

Наиболее распространенными видами ковалентной модификации являются *фосфорилирование и дефосфорилирование*. При фосфорилировании происходит перенос фосфатной группы с АТФ на определенный остаток серина или треонина в молекуле фермента. Этот процесс катализируют фосфопротеинкиназы (рисунок 7.6.1). Дефосфорилирование сопровождается отщеплением фосфатной группы от молекулы фермента при участии фосфопротеинфосфатаз.

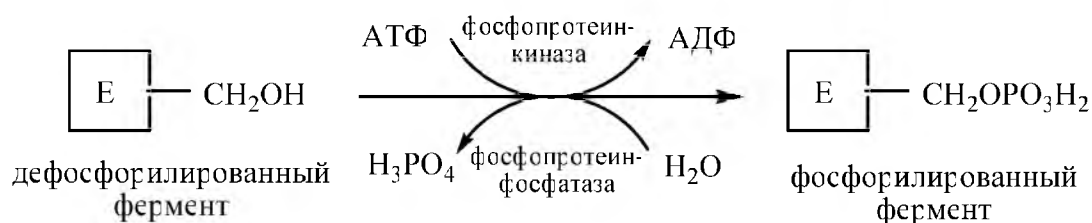


Рисунок 7.6.1 – Фосфорилирование и дефосфорилирование ферментов

В ходе этих процессов изменяется активность ферментов, например: гликогенфосфорилаза, участвующая в расщеплении гликогена, активна только в фосфорилированной форме, а гликогенсинтаза, принимающая участие в синтезе гликогена, активируется путем дефосфорилирования.

Разновидностью ковалентной модификации является *регуляция активности ферментов на уровне профермента*. Ряд ферментов синтезируется в неактивной форме, в виде профермента, переходящего в активное состояние в соответствующем месте и времени. Примером регуляции такого типа могут служить *пищеварительные ферменты*, например, *трипсиноген*, синтезирующийся в поджелудочной железе, активируется в тонком отделе кишечника в результате отщепления гексапептида с образованием активной формы – *трипсина* (рисунок 7.6.2).



Рисунок 7.6.2 – Активация профермента путем гидролиза специфических пептидных связей

Такой же тип регуляции используется в последовательности ферментативных реакций, ведущих к свертыванию крови.

Ассоциация и диссоциация характерны для олигомерных ферментов (имеющих 2 и более субъединиц).

Ассоциация субъединиц чаще всего приводит к активации фермента, а диссоциация олигомерного фермента на отдельные субъединицы в большинстве случаев ведет к потере ферментом активности.

Часто ассоциация и диссоциация связаны с процессами *фосфорилирования и дефосфорилирования*, например: фосфорилирование каждой из субъединиц гликогенфосфорилазы способствует их ассоциации с образованием активного тетрамерного фермента.

Процесс торможения ферментативной активности называется ингибированием, а вещества, его вызывающие, – ингибиторами.

В зависимости от характера связывания фермента с ингибитором различают *обратимое и необратимое ингибирование*.

Обратимое ингибирование делится на конкурентное и неконкурентное.

При конкурентном ингибировании ингибитор, *будучи близким по химической структуре с субстратом*, конкурирует с ним за связывание с активным центром фермента (рисунок 7.6.3).

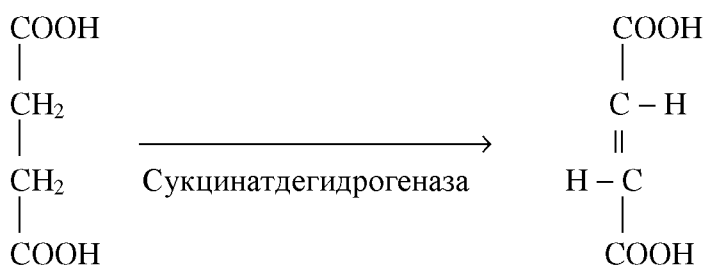


Рисунок 7.6.3 – Схема конкурентного ингибирования.

Конкурентный ингибитор препятствует связыванию фермента с субстратом

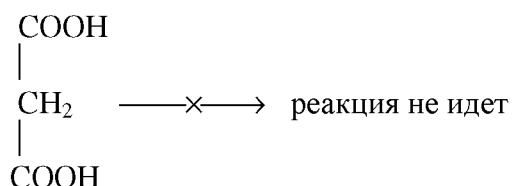
При более высокой концентрации ингибитора образуется *фермент-ингибиторный комплекс* ($E + I \rightarrow EI$), не дающий продукта реакции. Тройной комплекс (фермент-ингибитор-субстрат) образоваться не может, так как и субстрат, и ингибитор конкурируют между собой за один и тот же участок фермента, т.е. за его активный центр. *Конкурентное ингибирование преодолевается повышением концентрации субстрата*. В этом случае происходит взаимодействие фермента и субстрата с образованием продукта реакции ($E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$).

Классическим примером конкурентного ингибирования является ингибирование сукцинатдегидрогеназы малоновой кислотой:



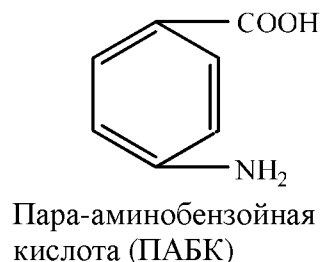
Янтарная кислота
(субстрат)

Фумаровая кислота
(продукт реакции)



Малоновая кислота (ингибитор).

На принципе конкурентного ингибирования основано действие многих фармакологических препаратов. Например, для лечения некоторых инфекционных заболеваний применяют сульфаниламидные препараты, имеющие структурное сходство с пара-аминобензойной кислотой, которую бактерии используют для синтеза фолиевой кислоты.



Применение сульфаниламидных препаратов ингибирует фермент, синтезирующий фолиевую кислоту (путем вытеснения ПАБК), что ведет к торможению роста бактерий.

При неконкурентном ингибировании действие ингибитора не преодолевается повышением концентрации субстрата.

Ингибитор не имеет структурного сходства с субстратом и связывается либо непосредственно с каталитическими группами активного центра фермента (рисунок 7.6.4) либо с другим участком фермента, изменяя конформацию активного центра таким образом, что затрагивает структуру каталитического участка, мешая его взаимодействию с субстратом (рисунок 7.6.5).

Поскольку неконкурентное ингибирование не влияет на связывание субстрата, то в отличие от конкурентного ингибирования наблюдается образование тройного комплекса ($E + I + S \rightarrow EIS$), однако продукта реакции он не дает.

Примерами неконкурентных ингибиторов являются ионы ртути, кадмия, мышьяка, свинца и их органические соединения. Эти ионы блокируют функциональные группы (например, -SH группы) каталитического участка фермента. Комплекс фермент-ингибитор может присоединять субстрат, но превращения последнего не происходит, так как каталитические группы активного центра фермента заблокированы.

Снять действие неконкурентного ингибитора можно веществами, связывающими этот ингибитор (рисунок 7.6.6). Примерами неконкурентных ингибиторов являются ионы ртути, кадмия, мышьяка, свинца и их органические соединения. Эти ионы блокируют, например -SH группы каталитического участка фермента. Комплекс фермент-ингибитор может присоединять субстрат, но превращения последнего не происходит, так как каталитические группы активного центра фермента заблокированы.

Неконкурентные ингибиторы применяются в качестве фармакологических средств. Препараты, содержащие ртуть, мышьяк, висмут, неконкурентно ингибируют ферменты в клетках организма или болезнетворных бактерий, чем и определяется их лечебный эффект.

При интоксикации вытеснение ингибитора, являющегося ядом, возможно с помощью *реактиваторов или противоядий*. К ним относятся тиолсодержащие соединения, лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота.

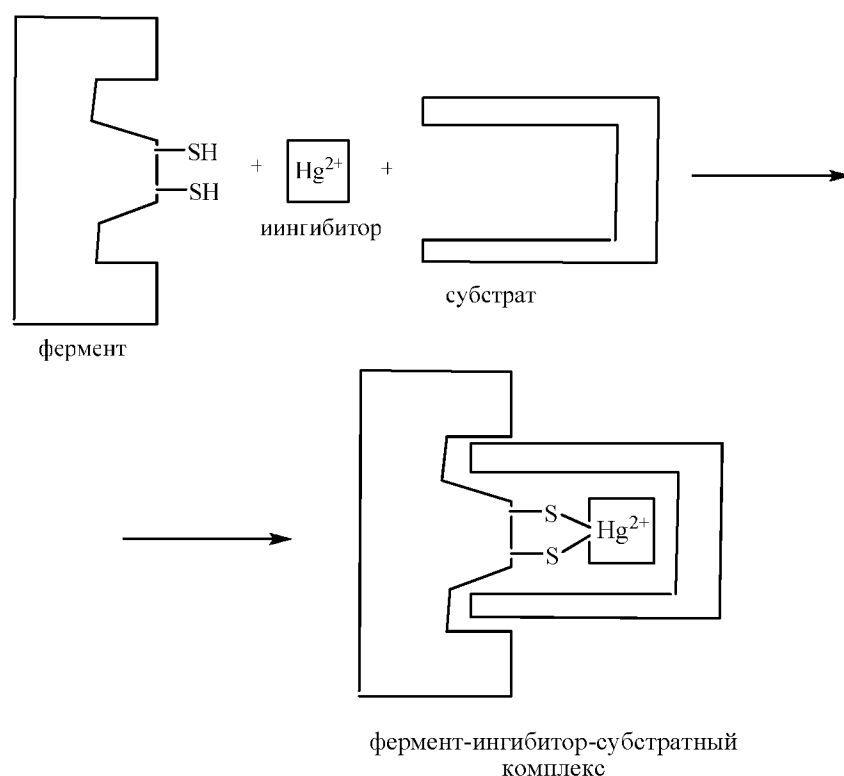


Рисунок 7.6.4 – Связывание неконкурентного ингибитора (Hg^{2+}) с каталитическими группами (-SH) активного центра фермента



Рисунок 7.6.5 – Связывание неконкурентного ингибитора с ферментом вне активного центра

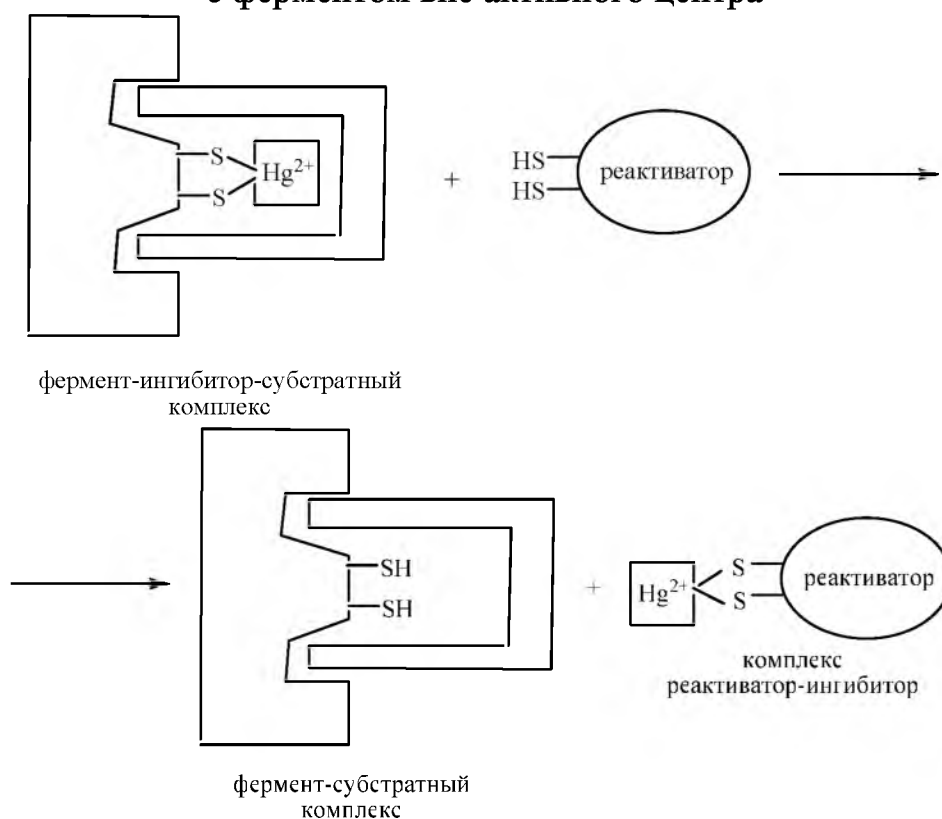


Рисунок 7.6.6 – Снятие действия неконкурентного ингибитора (Hg^{2+}) с помощью реактиватора

При необратимом ингибировании ингибитор необратимо связывается с ферментом ($E + I \rightarrow EI$).

Примером такого ингибирования является связывание *пенициллина* с ферментом, участвующим в синтезе клеточных стенок бактерий.

Важное место в регуляции обмена веществ принадлежит *аллостерической регуляции*, характерной для аллостерических ферментов. Эти ферменты, помимо активного, имеют также *аллостерический центр*, с которым связываются положительные или отрицательные

аллостерические эффекторы. В качестве эффекторов могут выступать гормоны, различные метаболиты, ионы металлов, коферменты, иногда молекулы субстратов. *Аллостерические эффекторы* влияют на конформацию активного центра фермента – положительные изменяют ее таким образом, что активный центр фермента взаимодействует с субстратом и осуществляет катализ химической реакции (рисунок 7.6.7), а отрицательные действуют противоположным образом, переводя фермент в неактивное состояние (рисунок 7.6.8).



Рисунок 7.6.7 – Активация фермента положительным эффектором



Рисунок 7.6.8 – Перевод фермента в неактивное состояние при помощи отрицательного аллостерического эффектора (ингибитора)

Аллостерические ферменты занимают ключевое положение в метаболизме, поскольку тонко реагируют на изменения в обмене веществ и регулируют скорость прохождения веществ по целой системе ферментов.

Исходное вещество (А) превращается в конечное (Е) через промежуточные (В, С, D) под действием соответственно ферментов E_1 , E_2 , E_3 , E_4 (рисунок 7.6.9).

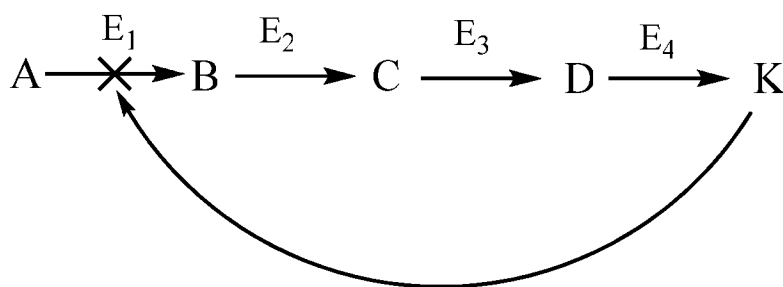


Рисунок 7.6.9 – Схема аллостерической регуляции активности фермента конечным продуктом метаболического пути

Вещество К – конечный метаболит этого пути, накапливаясь в больших количествах (превышающих потребности в нем клеток), ингибирует первый фермент E_1 этого пути, являющийся аллостерическим. Это аллостерическая регуляция по принципу обратной связи.

Для каждого фермента существует свой *оптимум рН* (таблица 7.6.1), при котором скорость катализируемой им реакции максимальна. Для большинства ферментов оптимум рН близок к нейтральному, хотя имеются ферменты, функционирующие при других значениях рН.

Таблица 7.6.1 – Оптимальные значения рН для некоторых ферментов

Фермент	рН
Пепсин	1,5–2,5
Сахараза кишечника	5,8–6,2
Амилаза слюны	6,8–7,0
Каталаза	6,8–7,0
Уреаза	7,0–7,2
Липаза панкреатина	7,0–8,5
Трипсин	7,5–8,5
Аргиназа	9,5–10,0

Изменение рН среды влияет на ионизацию кислотных ($-\text{COOH}$) и основных ($-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$) групп аминокислотных остатков активного центра фермента, что сопровождается изменением активности фермента. При оптимуме рН функциональные группы фермента и субстрата находятся в наиболее реакционно-способном состоянии.

Знание оптимумов рН ферментов имеет важное значение для практической медицины. Например, пепсин, расщепляющий пептидные связи в белках, функционирует в сильно кислой среде, поэтому для восстановления нарушенной активности эндогенного пепсина применяют препарат пепсина с соляной кислотой, создающей нужный рН.

Оптимумом температур для большинства ферментов является температура тела 37–40°C (рисунок 7.6.10).

Более высокие температуры приводят к денатурации ферментов, так как по химической природе они являются белками.

Влияние температуры на активность ферментов имеет существенное значение для понимания процессов жизнедеятельности.

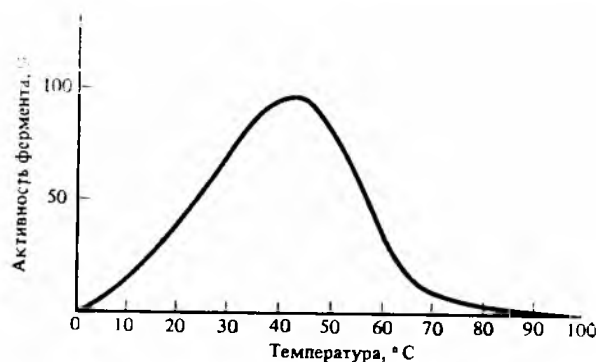


Рисунок 7.6.10 – Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры

При понижении температуры скорость ферментативных реакций снижается, в результате снижается активность клеточных функций. Повышение температуры тела, например при инфекционных заболеваниях, ускоряет химические реакции в организме, что влечет за собой расточительное использование эндогенных субстратов в клетках больного организма.

Термозависимость ферментов широко используется в практике (искусственное охлаждение организма при проведении хирургических операций; сохранность пищевых продуктов при низких температурах является результатом низкой активности ферментов микроорганизмов, способных вызвать порчу этих продуктов).

Контрольные вопросы и задания

1. Приведите примеры названий ферментов по тривиальной, рациональной и систематической номенклатуре.
2. Какие критерии положены в основу классификации ферментов?
3. В чем состоят различия в строении простых и сложных ферментов, мономерных и олигомерных ферментов?
4. Почему апофермент и кофактор отдельно друг от друга не могут обеспечить катализ химической реакции?

5. На примере лактатдегидрогеназы объясните роль изоферментов в диагностике заболеваний человека.
6. Какова роль активного и аллостерического центров в катализе реакции?
7. Охарактеризуйте основные свойства ферментов.
8. Каковы общие черты и отличия ферментативного катализа и небиологического катализа?
9. Почему со снижением энергии активации увеличивается скорость ферментативной реакции? Ответ аргументируйте.
10. Охарактеризуйте стадии ферментативного катализа. Какова зависимость скорости ферментативных реакций от концентрации фермента и субстрата?
11. Объясните значение фосфорилирования и дефосфорилирования в активации ферментов.
12. В чем состоит сущность процессов ассоциации и диссоциации? Какова их роль в изменении ферментативной активности?
13. Охарактеризуйте механизмы действия обратимых (конкурентных и неконкурентных) и необратимых ингибиторов.
14. Что происходит с ферментами при высоких и низких температурах? Ответы аргументируйте.
15. Почему при ацидозе и алкалозе нарушается активность ферментов?

Тема 8

ГОРМОНЫ

- 8.1. Общее представление о гормонах. Основные системы регуляции метаболизма и межклеточных взаимодействий.
- 8.2. Классификация гормонов. Химическая природа гормонов.
- 8.3. Механизмы действия гормонов.
- 8.4. Строение и биологическая роль гормонов отдельных эндокринных желез.
 - 8.4.1. Гормоны гипоталамуса и гипофиза.
 - 8.4.2. Гормоны щитовидной железы.
 - 8.4.3. Гормоны паращитовидных желез.
 - 8.4.4. Гормоны поджелудочной железы.
 - 8.4.5. Гормоны надпочечников.
 - 8.4.6. Гормоны половых желез.

8.1. Общее представление о гормонах. Основные системы регуляции метаболизма и межклеточных взаимодействий

Для нормального функционирования живого организма необходима взаимосвязь между отдельными органами, клетками и тканями. Такая взаимосвязь осуществляется четырьмя основными системами регуляции:

- 1) центральная и периферическая нервная системы через нервные импульсы и нейромедиаторы;
- 2) эндокринная система через эндокринные железы и гормоны, которые секретируются в кровь и влияют на метаболизм различных клеток-мишеней;
- 3) паракринная и аутокринная системы посредством различных соединений, секретируемых в межклеточное пространство и взаимодействующих с рецепторами или близлежащих клеток или той же клетки (простагландины, гормоны ЖКТ, гистамин и др.);
- 4) иммунная система через специфические белки (цитокины, антитела).

Системы регуляции обмена веществ и функций организма образуют три иерархических уровня:

1. *ЦНС*. Нервные клетки получают сигналы, поступающие из внешней и внутренней среды, преобразуют их в форму нервного импульса и передают через синапсы, используя химические сигналы – медиаторы, вызывающие изменения метаболизма в эффекторных клетках.

2. *Эндокринная система*. Она включает в себя гипоталамус, гипофиз, периферические эндокринные железы (а также отдельные клетки), синтезирующие гормоны и высвобождающие их в кровь при действии соответствующего сигнала.

3. *Внутриклеточный уровень* составляют изменения метаболизма или отдельного метаболического пути в клетках в результате: а) изменения активности ферментов (путем активации или ингибирования); б) изменения количества ферментов (индукция синтеза белков или изменения скорости их распада); в) изменения скорости транспорта веществ через клеточные мембраны.

Интегрирующими регуляторами, связывающими различные регуляторные механизмы и обмен веществ в разных органах, являются *гормоны*, которые представляют собой биологически активные вещества органической природы, вырабатываемые специализированными клетками желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регуляторное действие на обмен веществ и физиологические функции.

Термин гормон (от греч. *hormao*) был введен в 1905 году У. Бейлиссом и Э. Старлингом при изучении секретина, вырабатываемого в двенадцатиперстной кишке и стимулирующего выделение сока поджелудочной железы и желчи.

Гормонам присущи следующие признаки:

1) дистанционность действия. Вырабатываясь в клетках одних органов, они доставляются в другие органы, где оказывают свое регуляторное воздействие на различные метаболические процессы и функции клеток;

2) специфичность действия. Гормоны действуют на клетки-мишени, предварительно связываясь со своими специфическими рецепторами;

3) высокая биологическая активность. Действие гормонов реализуется в очень низких концентрациях ($10^{-6} - 10^{-11}$ моль/л).

8.2. Классификация гормонов. Химическая природа гормонов

По химической природе гормоны делятся на 3 группы:

1) гормоны белковой и пептидной природы. К данной группе относятся гормоны гипоталамуса, гипофиза, парашитовидных желез, поджелудочной железы;

2) гормоны – производные аминокислот. Эту группу составляют гормоны, являющиеся производными тирозина – йодтиронины щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) и катехоламины (адреналин, норадреналин) мозгового слоя надпочечников;

3) гормоны стероидной природы. К ним относятся андрогены и эстрогены, синтезируемые в половых железах, а также глюкокортикоиды и минералкортикоиды, образующиеся в коре надпочечников.

8.3. Механизм действия гормонов

Гормоны действуют как химические посредники, переносящие сигналы, возникающие в различных органах и ЦНС. Ответная реакция клетки на действие гормона может быть очень разнообразной. Она определяется химическим строением гормона и типом клетки, на которую действует гормон. Синтез и секреция гормонов стимулируются внешними и внутренними сигналами, поступающими в центральную нервную систему, а именно в гипоталамус, где активируется синтез пептидных релизинг-гормонов (либеринов и статинов), которые активируют или ингибируют синтез и секрецию гормонов передней доли гипофиза. Последние, в свою очередь, стимулируют образование и секрецию гормонов периферических эндокринных желез, которые поступают в общий кровоток и взаимодействуют с клетками-мишенями (рисунок 8.3.1).

Поддержание необходимого уровня гормонов в организме осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях подавляет в этом случае синтез гормонов, действуя либо на эндокринные железы, либо на гипоталамус. Синтез и секреция тропных гормонов передней доли гипофиза подавляется гормонами эндокринных периферических желез. Такие взаимодействия осуществляются в системах регуляции гормонов надпочечников, щитовидной железы и половых желез. В то же время не все эндокринные железы регулируются таким образом. Например, гормоны задней доли гипофиза (вазопрессин и окситоцин) синтезируются в гипоталамусе в виде предшественников и хранятся в гранулах терминальных аксонов нейрогипофиза. Секреция гормонов поджелудочной железы (инсулина и глюкагона) зависит от уровня глюкозы в крови. Физиологический эффект гормона определяется рядом факторов: концентрацией гормона, которая определяется скоростью его инактивации и распада (в основном в печени) и скоростью выведения из организма гормона и его метаболитов; количеством и типом рецепторов на поверхности клеток-мишеней и др.

Начальным этапом в действии гормона на клетку-мишень является его взаимодействие с рецептором. Концентрация гормонов во внеклеточной жидкости очень низка (10^{-6} – 10^{-11} ммоль/л). Клетки-мишени отличают свой гормон от множества других благодаря наличию соответствующего рецептора со специфическим центром для связывания гормона. По локализации различают *мембранные, цитоплазматические и ядерные рецепторы*.

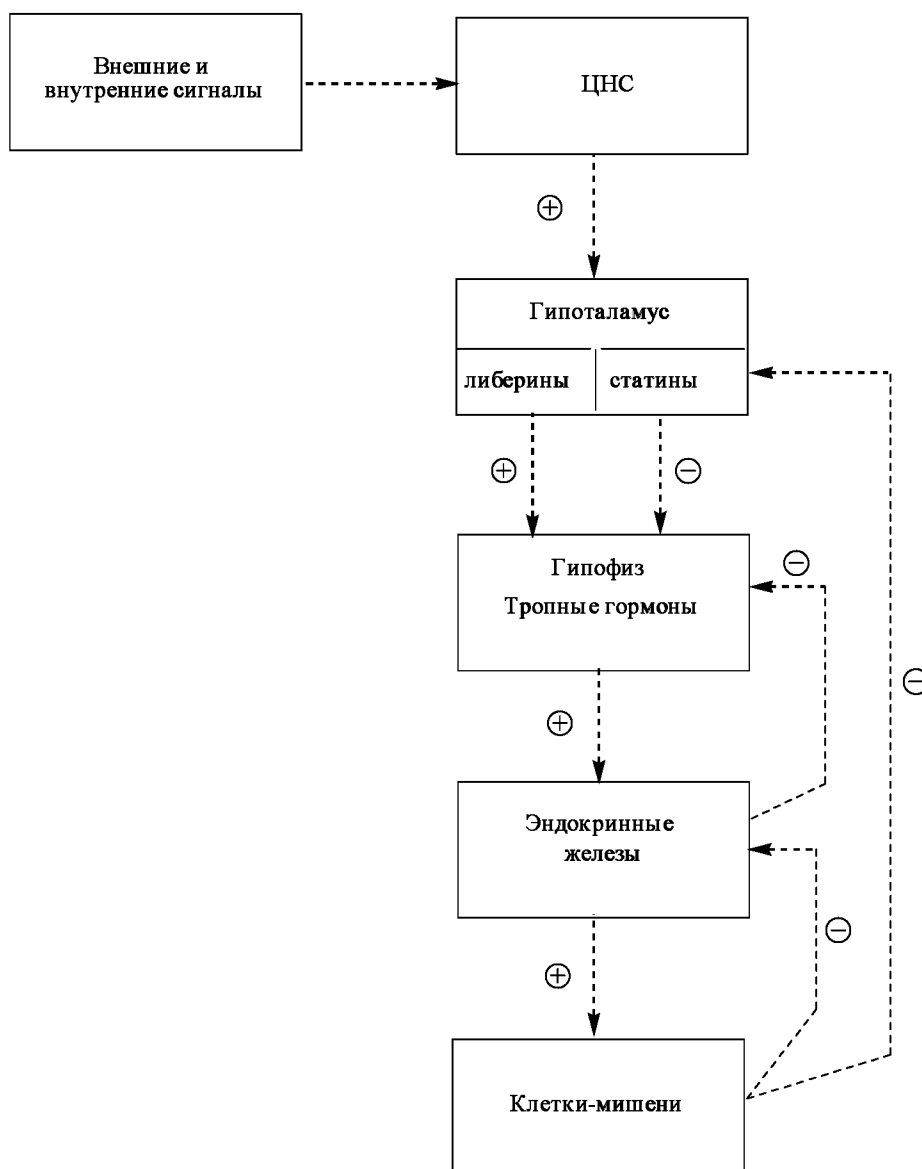


Рисунок 8.3.1 – Схема взаимосвязи регуляторных систем организма

Рецепторы пептидных гормонов и адреналина расположены на поверхности клеточной мембраны. Стероидные и тиреоидные гормоны имеют рецепторы внутри клетки (например, для глюкокортикоидов они локализованы в цитозоле, а для андрогенов, эстрогенов и тиреоидных гормонов – в ядре). Рецепторы по химической природе являются белками и содержат в своей структуре несколько доменов, выполняющих определенные функции. Мембранные рецепторы содержат 3 домена. Первый домен обеспечивает узнавание и связывание гормона. Второй является трансмембранным. Третий домен (цитоплазматический) создает химический сигнал в клетке, который обеспечивает сопряжение узнавания и связывания гормона с определенным внутриклеточным ответом. Действие гормона в данном случае реализуется через изменение активности ферментов и их количества.

Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов также включают три функциональных области. На С-концевом участке полипептидной цепи рецептора находится домен узнавания и связывания гормона. Центральная часть рецептора имеет домен связывания ДНК. На N-концевом участке расположен домен, являющийся вариабельной областью рецептора и отвечающий за связывание с другими белками, участвующими в регуляции транскрипции.

Гормоны (первичные посредники), связываясь со своими рецепторами на поверхности клеточной мембраны, образуют гормон-рецепторный комплекс, который трансформирует сигнал первичного посредника в изменение концентрации *вторичных посредников*, находящихся внутри клетки. Вторичными посредниками в реализации действия гормонов могут быть следующие соединения: цАМФ, цГМФ, ИФ₃, ДАГ, Ca²⁺, NO (рисунок 8.3.2). Широко распространенной является аденилатциклазная система. С функционированием данной системы связана работа многих пептидных гормонов, а также адреналина. Связывание гормона с рецептором приводит к изменению его конформации и увеличению сродства к G_s, в результате чего образуется комплекс гормон-рецептор-G-ГДФ. Далее ГДФ замещается ГТФ, комплекс диссоциирует с освобождением α-субъединицы, которая взаимодействует с аденилатциклазой. Активация данного фермента приводит к катализу реакции превращения АТФ в цАМФ, который присоединяется к протеинкиназам и освобождает их каталитические субъединицы ($R_2C_2 \longrightarrow R_2 + C + C$). Эти ферменты фосфорилируют специфические белки по серину и треонину. В результате данного процесса изменяется конформация и активность фосфорилированных белков, а это приводит к изменению скорости и направления регулируемых ими процессов в клетке. Однако для любой из систем трансмембранной передачи сигнала клетка имеет другую систему, которая подавляет этот сигнал. Так, при высокой концентрации в клетке цАМФ и повышенной активности протеинкиназы может происходить фосфорилирование кальциевых каналов, что приводит к повышению концентрации ионов Ca²⁺ в клетке. Это, в свою очередь, активирует фосфодиэстеразу, катализирующую превращение цАМФ в АМФ, в результате чего инактивируется протеинкиназа, а завершает работу системы фосфопроteinфосфатаза, дефосфорилирующие фосфопроteины.

Стероидные и тиреоидные гормоны связываются с рецепторами внутри клетки и регулируют скорость транскрипции отдельных генов. В отсутствие гормона внутриклеточные рецепторы обычно связаны с другими белками в цитозоле или ядре.

Например, рецепторы глюкокортикоидов образуют в цитозоле комплекс с шапероном, что препятствует связыванию рецептора с молекулой ДНК.

Основные этапы передачи гормональных сигналов

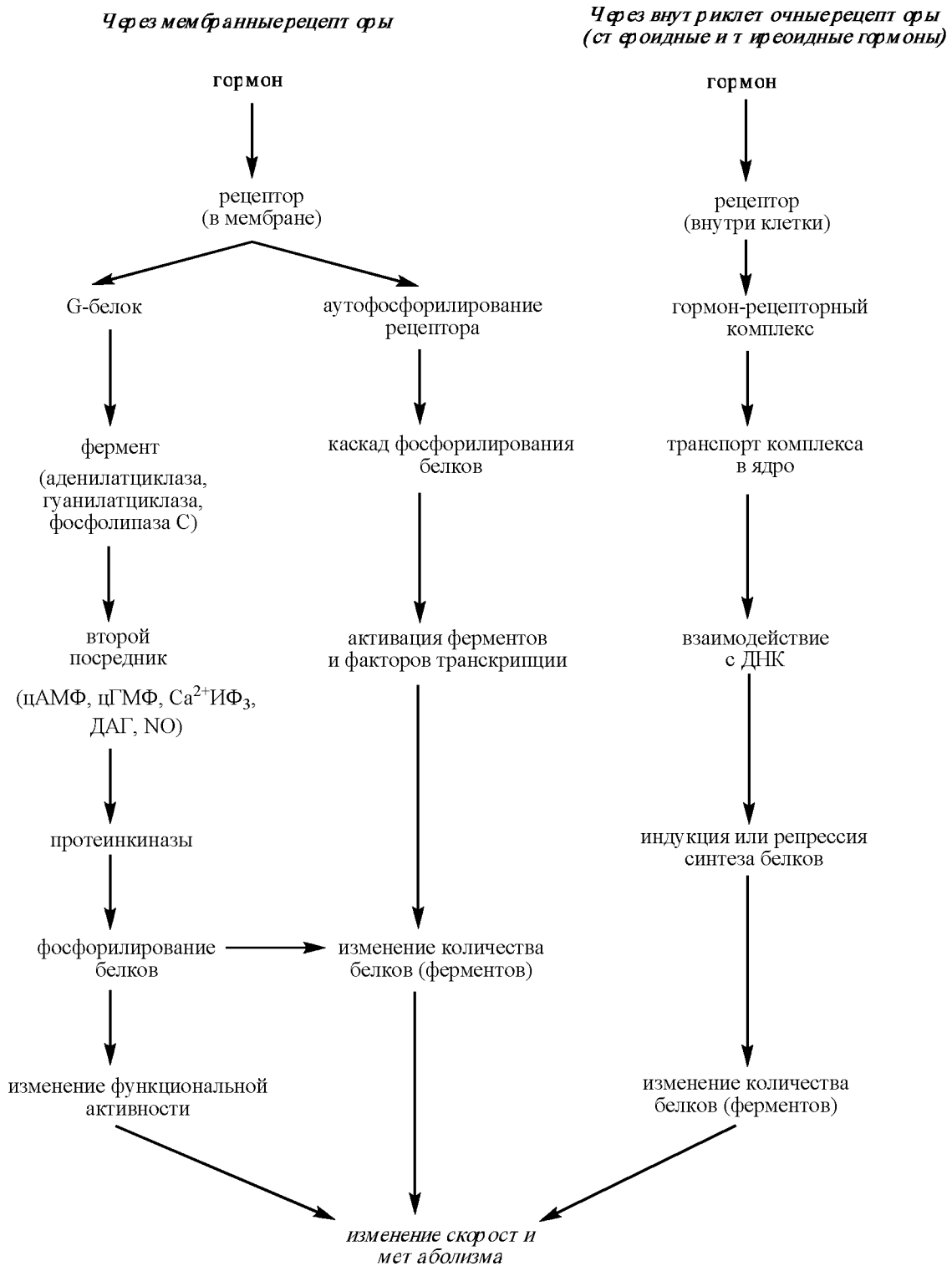


Рисунок 8.3.2 – Последовательность передачи гормональных сигналов

8.4. Строение и биологическая роль гормонов отдельных эндокринных желез

8.4.1. Строение и биологическая роль гормонов гипоталамуса и гипофиза

Тиреолиберин (ТЛ) представляет собой трипептид, состоящий из пироглутаминовой кислоты, гистидина и пролинамида. Синтез ТЛ происходит в различных участках гипоталамуса, но в большей степени в паравентрикулярном ядре, а также в других областях ЦНС, где он выполняет функцию нейромедиатора, повышающего двигательную активность и артериальное давление. Трансдукция сигнала гормона осуществляется через аденилатциклазную и инозитолфосфатную системы. ТЛ разрушается в клетках-мишенях и в крови под действием специфических протеаз. Период полураспада ($T_{1/2}$) тиреолиберина в крови составляет 3–4 минуты. ТЛ активирует *синтез тиреотропного гормона* в гипофизе.

Кортиколиберин (КЛ) является полипептидом, содержащим 41 аминокислотный остаток. Основное количество КЛ образуется в гипоталамусе, однако он обнаруживается и в других отделах ЦНС, где выполняет роль нейромедиатора, участвуя в ответной реакции организма на различные стрессовые ситуации. КЛ стимулирует *синтез АКТГ гипофиза*.

$T_{1/2}$ кортиколиберина в плазме крови составляет 60 минут.

Гонадолиберин (декапептид) и *фоллиберин* стимулируют выработку в передней доле гипофиза соответственно ЛГ и ФСГ.

Соматолиберин (СЛ) состоит из 44 аминокислотных остатков. В передней доле гипофиза он стимулирует синтез и секрецию соматотропного гормона (гормона роста). Трансдукция сигнала гормона сопровождается повышением как уровня цАМФ, так и Ca^{2+} . $T_{1/2}$ соматолиберина в крови составляет 7 минут. В клинической практике СЛ применяют для диагностики нарушений функций гипофиза.

Соматостатин представляет собой полипептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков, имеющий циклическую структуру, образованную дисульфидной связью между двумя остатками цистеина. Впервые он был выделен из гипоталамуса. Однако впоследствии оказалось, что он синтезируется и во многих других клетках, расположенных вне гипоталамуса (в желудке, поджелудочной железе, кишечнике, надпочечниках, сетчатке глаза, плаценте, в области периферических нервных окончаний).

В тканях соматостатин присутствует в форме пептида, состоящего из 28 аминокислот, и может служить предшественником пептида, состоящего из 14 аминокислотных остатков. Соматостатин-14 находится преимущественно в ЦНС, а соматостатин-28 – в основном в кишечнике.

Соматостатин тормозит секрецию гомона роста, глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина, кальцитонина, паратгормона, иммуноглобулинов. Он также ингибирует секрецию бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы, уменьшает кровоток на всем протяжении ЖКТ, снижает секрецию желчи. Соматостатин выполняет функцию гормона и нейромедиатора, вызывая торможение секреторных процессов, снижение активности гладкой мускулатуры и нейронов.

Меланолиберин представляет собой гексапептид. Данный гормон активирует образование меланоцитстимулирующих гормонов в промежуточной доле гипофиза. Трипептид (или пентапептид) меланостатин, напротив, оказывает ингибирующее действие на этот процесс.

В гипофизе синтезируются гормоны белковой и пептидной природы, оказывающие стимулирующий эффект на различные биохимические и физиологические процессы в тканях-мишенях. В передней доле гипофиза вырабатываются так называемые тропные гормоны вследствие их стимулирующего действия на другие эндокринные железы.

Тиреотропный гормон (ТТГ) по химической природе является сложным белком гликопротеином. Он синтезируется в тиреотрофных клетках передней доли гипофиза. Стимуляция секреции ТТГ происходит под влиянием тиреолиберина, а ингибирующее действие оказывает повышенный уровень тиреоидных гормонов.

Основная биологическая функция ТТГ заключается в активации синтеза T_4 (тироксина) и T_3 (трийодтиронина) в щитовидной железе. Передача сигнала ТТГ в клетки щитовидной железы происходит через рецепторы плазматической мембраны и через активацию аденилатциклазы.

ТТГ оказывает на щитовидную железу 2 типа эффектов: одни проявляются быстро и включают активацию всех стадий синтеза и секреции йодтиронинов; другие проявляются в течение нескольких дней и заключаются в активации синтеза белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот, в увеличении размеров и количества тиреоидных клеток.

Гормон роста (ГР), или соматотропный гормон (СТГ), синтезируется в соматотрофных клетках передней доли гипофиза. Он представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислотных остатков и имеющий две внутримолекулярные дисульфидных связи. Регуляция синтеза и секреции гормона осуществляется посредством множества факторов. Основным стимулирующий эффект оказывает соматолиберин, а основной тормозящий – гипоталамический соматостатин.

Рецепторы гормона роста находятся в плазматической мембране клеток печени, жировой ткани, скелетных мышцах, хрящевой ткани, мозге, легких, поджелудочной железе, кишечнике, сердце, легких, лимфоцитах.

Первичные эффекты гормона роста являются кратковременными и инсулиноподобными. Они проявляются в основном в отношении обмена углеводов и липидов. В жировой ткани наблюдается усиление потребления

глюкозы и липогенез. В результате этих процессов происходит снижение уровня глюкозы в крови. В дальнейшем проявляются более медленные (в основном противоположные инсулину) эффекты, заключающиеся в активации липолиза в жировой ткани, в увеличении концентрации жирных кислот в крови, а на фоне недостатка инсулина ведущие к кетозу. Использование глюкозы клетками жировой и мышечной ткани снижается. В печени активируется глюконеогенез (рисунок 8.4.1.1).

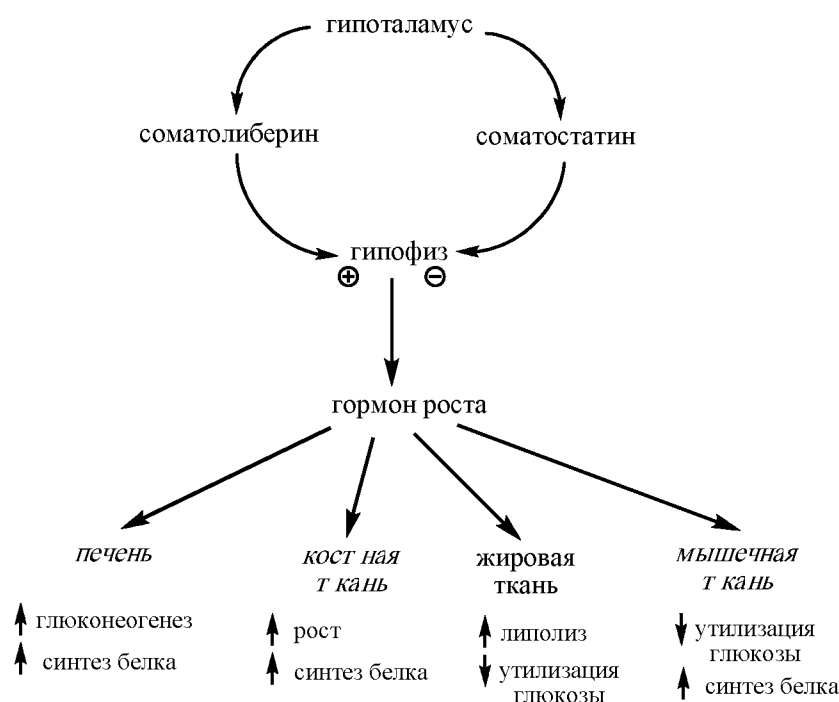


Рисунок 8.4.1.1 – Биологическое действие гормона роста

Основное действие СТГ направлено на регуляцию обмена белков и процессов, связанных с ростом и развитием организма. Под влиянием гормона усиливается образование ДНК и РНК, активируется транспорт аминокислот в клетки мышц, синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени, в других органах и тканях.

$T_{1/2}$ СТГ в плазме крови составляет 50 минут.

При гиперфункции СТГ в период роста человека наблюдается *гигантизм*, а если это имеет место у взрослых людей, то отмечается акромегалия (непропорциональное развитие отдельных частей тела).

Пролактин образуется в лактотрофных клетках передней доли гипофиза. По химическому строению он близок к гормону роста. Он состоит из одной полипептидной цепи, включающей 199 аминокислотных остатка и 3 дисульфидных связи. Около 35% аминокислотной последовательности в пролактине идентично гормону роста.

Синтез и секрецию пролактина стимулируют тиреолиберин, окситоцин, серотонин, ацетилхолин, а ингибирует – дофамин.

Рецепторы пролактина находятся в клетках печени, почек, надпочечников, яичниках, матке и других тканях. Основная функция гормона – стимуляция лактации. Пролактин активирует синтез казеина, α -лакт-альбумина, триглицеридов, фосфолипидов.

В почках пролактин снижает экскрецию воды, влияет на реабсорбцию ионов Na^+ и K^+ , в семенниках повышает чувствительность клеток Лейдига к лютеинизирующему гормону, поддерживая таким образом необходимый уровень тестостерона. Пролактин также повышает клеточный и гуморальный иммунитет. В медицине гормон применяют внутримышечно для усиления выделения молока в послеродовой период.

$T_{1/2}$ ГР в плазме крови составляет 15–20 минут.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин) – полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Он синтезируется в передней доле гипофиза под влиянием кортиколиберина. При стрессах (травмы, ожоги, хирургическое вмешательство, интоксикация химическими веществами, кровотечение, боль) концентрация АКТГ в крови резко возрастает.

Механизм действия АКТГ включает взаимодействие с рецептором плазматической мембраны клеток, активацию аденилатциклазы и фосфорилирование белков, участвующих в синтезе гормонов коры надпочечников (кортикостероидов). Данные эффекты усиливаются в присутствии ионов Ca^{2+} . В клетках коры надпочечников АКТГ усиливает гидролиз эфиров холестерина, увеличивает поступление в клетки холестерина в составе ЛПНП, стимулирует превращение холестерина в прегненолон, активирует синтез митохондриальных и микросомальных ферментов, участвующих в синтезе кортикостероидов.

$T_{1/2}$ АКТГ в крови составляет 15–25 минут.

Лютеинизирующий (ЛГ) и *фолликулостимулирующий* (ФСГ) являются гонадотропными и по химической природе представляют собой гликопротеины. Образование данных гормонов контролируется гипоталамусом, выделяющим люлиберин и фоллиберин, а также гормонами половых желез (андрогенами и эстрогенами). ФСГ и ЛГ состоят из α -субъединиц, включающих в себя 92 аминокислотных остатка и β -субъединиц, индивидуальных для каждого гормона. Они реализуют свое действие через аденилатциклазную систему. Образующийся цАМФ активирует протеинкиназу, которая фосфорилирует белки, обеспечивающие эффекты данных гормонов. ФСГ вызывает созревание фолликулов в яичниках у женщин и через клетки Сертоли активирует сперматогенез у мужчин. ЛГ стимулирует секрецию эстрогенов и прогестерона, а также разрыв фолликулов с образованием желтого тела у женщин и секрецию тестостерона и развитие интерстициальной ткани у мужчин. $T_{1/2}$ ФСГ в плазме крови составляет 150 минут, а $T_{1/2}$ ЛГ – 30 минут.

Меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ) синтезируются и секретируются в кровь промежуточной долей гипофиза. Различают две

формы МСГ: α -, состоящую из 13 аминокислотных остатков, и β -, включающую в себя 18 аминокислотных остатков. Биологическая роль МСГ заключается в стимулировании синтеза пигмента меланина.

Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) секретирует 2 гормона – *вазопрессин* (антидиуретический гормон, АДГ) и *окситоцин*. Оба гормона образуются в гипоталамусе. Они представляют собой нонапептиды со сходной первичной структурой. $T_{1/2}$ гормонов в крови составляет 2–4 минуты.

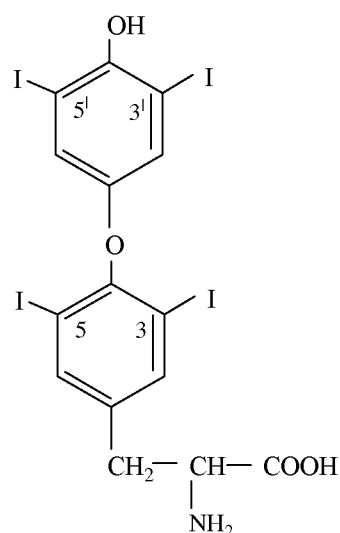
Действие *вазопрессина* проявляется через взаимодействие гормона с двумя типами рецепторов. V_1 -рецепторы расположены в клетках гладкой мускулатуры сосудов. Результатом трансдукции сигнала в эти клетки является сокращение сосудов. V_2 -рецепторы находятся в клетках почечных канальцев. При взаимодействии АДГ с V_2 -рецепторами активируется аденилатциклаза. В результате в клетках происходит фосфорилирование белков, стимулирующих экспрессию генов белков, которые образуют каналы, обеспечивающие реабсорбцию воды, в результате чего снижается диурез. Недостаток вазопрессина приводит к несахарному диабету.

Окситоцин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры матки и играет важную роль в стимуляции лактации. Он вызывает сокращение миоэпителиальных клеток молочной железы, в результате чего происходит перераспределение молока из альвеолярных протоков в область сосков. Окситоцин стимулирует также секрецию пролактина.

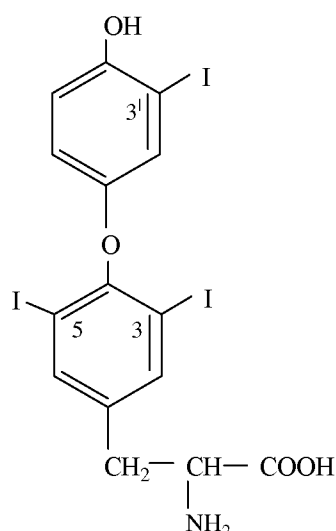
8.4.2. Гормоны щитовидной железы

В щитовидной железе синтезируются йодированные производные тирозина – *йодтиронинами*. К ним относят 3,5,3'-трийодтиронин (T_3) и 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (тироксин, T_4).

Йодтиронины секретируются в фолликулах щитовидной железы в составе белка тиреоглобулина. Йодирование данного белка и образование гормонов осуществляется в несколько этапов: 1) транспорт йодидов в клетки щитовидной железы происходит при помощи специального транспортного белка и представляет собой энергозависимый процесс. Работа данного белка сопряжена с функционированием Na^+ , K^+ -АТФ-азы; 2) окисление I^- в I^+ при участии тиреопероксидазы и H_2O_2 ; 3) взаимодействие окисленного йода с остатками тирозина в составе тиреоглобулина в присутствии тиреопероксидазы и конденсация с образованием T_4 и T_3 . Йодированный тиреоглобулин переходит из коллоида в фолликулярную клетку путем эндоцитоза и гидролизует ферментами лизосом с освобождением T_3 и T_4 .



3,5,3',5'-тетрайодтиронин
(тироксин, T_4)



3,5,3'-трийодтиронин (T_3)

Большая часть тиреоидных гормонов находится в организме вне щитовидной железы. Основное их количество циркулирует в крови в связанной форме в комплексе с белками – тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ) и трироксинсвязывающим преальбумином (ТСПА). Лишь 0,03% T_4 и 0,3% T_3 находится в крови в свободной форме. ТСГ является основным транспортным белком трийодтиронинов. Он имеет более высокое сродство к T_3 и T_4 .

Биологическая активность йодтиронинов обусловлена несвязанной фракцией гормонов. T_3 является основной биологически активной формой йодтиронинов. Его сродство к рецепторам клеток-мишеней в 10 раз выше по сравнению с T_4 .

$T_{1/2}$ тирокина в крови составляет 7 дней, а трийодтиронина – 1–1,5 дня. Йодированные продукты катаболизма гормонов конъюгируются в печени с глюкуроновой или серной кислотами, секретируются с желчью в кишечник, всасываются, дейодируются в почках и выводятся с мочой.

Скорость синтеза и секреции йодтиронинов регулируется гипоталамо-гипофизарной системой по принципу обратной связи. Сигналом для повышения концентрации тиреолиберина и ТТГ является снижение концентрации йодтиронинов в крови.

Механизм действия и биологическая роль йодтиронинов. Клетки-мишени йодтиронинов содержат два типа рецепторов к этим гормонам. Основные эффекты T_3 и T_4 – результат их взаимодействия с высокоспецифичными рецепторами, которые в комплексе с гормонами постоянно находятся в ядре и взаимодействуют с определенными участками ДНК, участвуя в регуляции экспрессии генов.

Другие рецепторы расположены в плазматической мембране клеток. Они обладают более низким сродством к йодтиронинам.

При физиологической концентрации йодтиронинов их действие проявляется в активации белкового синтеза, стимуляции процессов роста и дифференциации клеток. В этом плане йодтиронины являются синергистами гормона роста. T_3 также ускоряет транскрипцию гена гормона роста.

Высокие концентрации T_3 тормозят синтез белков и стимулируют катаболические процессы, в результате чего наблюдается отрицательный азотистый баланс.

Метаболические эффекты йодтиронинов связаны, в основном, с энергетическим обменом, что проявляется в повышенном потреблении кислорода клетками многих органов (кроме мозга, РЭС, гонад). В печени йодтиронины ускоряют гликолиз, синтез холестерина и желчных кислот. T_3 повышает чувствительность клеток жировой ткани и печени к адреналину и косвенно стимулирует липолиз в жировой ткани и распад гликогена в печени. В мышцах повышается потребление глюкозы, стимулируется синтез белка и увеличивается мышечная масса. Йодтиронины также участвуют в формировании ответной реакции организма на охлаждение увеличением теплопродукции, повышая чувствительность симпатической нервной системы к норадреналину.

Гипотиреоз у новорожденных приводит к кретинизму. При тяжелых формах гипотиреоза наблюдаются слизистые отеки кожи и подкожной клетчатки (микседема). Снижается интенсивность роста, уменьшается частота сердечных сокращений, теплопродукция, наблюдается вялость, сонливость, падает скорость гликолиза, мобилизация гликогена и жиров. Гипотиреоз может быть также следствием недостаточного поступления йода в организм (эндемический зоб).

Гипертиреоз возникает при повышенной продукции йодтиронинов. При этом отмечается учащение сердечных сокращений, снижение массы тела, отрицательный азотистый баланс, повышение температуры тела, тремор и экзофтальмия (пучеглазие) в результате усиления катаболических процессов. При гипертиреозе применяют антагонисты йодтиронинов – например, метилтиоурацил.

8.4.3. Гормоны паращитовидных желез

Паращитовидные железы синтезируют кальцитонин и паратгормон. *Кальцитонин* является одноцепочечным полипептидом, состоящим из 29 аминокислотных остатков. Он снижает уровень кальция в крови.

Паратгормон (ПТГ) представляет собой полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Он повышает содержание ионов кальция и снижает концентрацию фосфатов в плазме крови. Скорость синтеза гормона повышается при низком уровне кальция в крови и повышается, если концентрация Ca^{2+} низка.

Органы мишени для ПТГ – почки и кости. ПТГ действует по аденилатциклазному механизму. Возрастание уровня внутриклеточного цАМФ стимулирует мобилизацию Ca^{2+} кальция из внутриклеточных запасов. Ионы кальция активируют протеинкиназы, которые обеспечивают фосфорилирование белков, индуцирующих транскрипцию специфических генов.

В костной ткани рецепторы ПТГ находятся на остеобластах и остеоцитах. При связывании ПТГ с рецепторами клеток-мишеней остеобласты начинают усиленно секретировать инсулиноподобный фактор роста и цитокины. Данные соединения повышают метаболическую активность остеокластов. Это приводит к повышению индукции таких ферментов как щелочная фосфатаза и коллагеназа, стимулирующих распад компонентов костного матрикса, в результате чего происходит мобилизация фосфатов и Ca^{2+} из костей во внеклеточную жидкость.

В почках паратгормон повышает реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных извитых канальцах, чем уменьшает его экскрецию с мочой. ПТГ уменьшает также реабсорбцию фосфатов.

ПТГ индуцирует синтез $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ кальцитриола, усиливающего синтез кальция в тонком кишечнике.

Избыточная секреция ПТГ приводит к гиперкальциемии, снижению нервно-мышечной возбудимости и к мышечной гипотонии. Повышается экскреция фосфатов с мочой, в почках могут образовываться камни.

При гипопаратиреозе наблюдается снижение содержания Ca^{2+} в крови, что приводит к нарушениям функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем.

8.4.4. Гормоны поджелудочной железы

Эндокринная функция поджелудочной железы заключается в синтезе ряда гормонов, участвующих в регуляции многих процессов в организме человека. В островковой части поджелудочной железы различают 4 типа клеток, секретирующих гормоны: А- (или α -) вырабатывают глюкагон, В- (или β -) – инсулин, D- (или δ) – соматостатин, F-клетки – панкреатический полипептид.

Инсулин представляет собой двухцепочечный полипептид. Цепь А содержит 21 аминокислотный остаток, а цепь В–30. Две цепи соединены двумя дисульфидными связями. В цепи А между 6 и 11 остатками также имеется дисульфидный мостик. Инсулин может существовать в форме димера и гексамера, причем последний стабилизируется ионами цинка, который связывается остатками гистидина в положении 10 В-цепи всех 6 субъединиц. Различают 2 формы инсулина – свободную, стимулирующую усвоение глюкозы мышечной и жировой тканями, и связанную, которая является активной только в отношении жировой ткани.

Биосинтез инсулина включает в себя образование двух неактивных предшественников (препроинсулина и проинсулина), которые в результате последовательного протеолиза превращаются в активный гормон. $T_{1/2}$ инсулина в плазме крови составляет от 3 до 10 минут. Распад инсулина происходит в печени и в меньшей степени в почках при участии фермента инсулиназы.

Главным регулятором секреции инсулина является высокий уровень глюкозы в крови. Транспорт глюкозы в клетки происходит при участии специальных белков-переносчиков (например, в мышечной и жировой тканях при помощи переносчика ГЛЮТ-4).

В клетках печени инсулин активирует синтез фермента глюкокиназы. В результате фосфорилирования уровень свободной глюкозы в клетке поддерживается на низком уровне, что способствует ее транспорту из крови по градиенту концентрации.

Инсулин обеспечивает утилизацию глюкозы в клетках разными путями. Примерно 50% глюкозы используется в процессе гликолиза, 30–40% превращается в жиры и до 10% откладывается в виде гликогена. В результате этих процессов наблюдается снижение уровня глюкозы в крови.

Влияние инсулина на метаболизм глюкозы осуществляется путем повышения активности ключевых ферментов гликолиза – глюкокиназы (в мышцах – гексокиназы), фосфофруктокиназы и пируваткиназы. В печени гормон активирует синтез гликогена и тормозит его распад, а также снижает скорость глюконеогенеза, подавляя синтез ключевого фермента данного процесса – фосфоенолпируваткарбоксикиназы.

В печени и жировой ткани инсулин стимулирует синтез жиров и тормозит их мобилизацию. Таким образом, снижается уровень свободных жирных кислот, циркулирующих в крови.

Гормон стимулирует потребление аминокислот в мышцах и активирует образование белка в печени, сердце и мышцах.

Недостаточная секреция инсулина приводит к сахарному диабету с развитием гипергликемии и глюкозурии. К характерным признакам сахарного диабета относят также кетонемия и кетурию (повышение уровня кетоновых тел в крови и соответственно в моче). При низком соотношении инсулин/глюкагон жиры не депонируются, а ускоряется их распад. В результате повышается концентрация свободных жирных кислот, захватываемых печенью, которая превращает их в ацетил-КоА и далее в ацетоуксусную и β -гидроксимасляную кислоты. При сахарном диабете недостаток инсулина приводит к снижению скорости синтеза белков и усилению их распада. В результате в крови возрастает уровень свободных аминокислот, которые дезаминируются в печени. Образующийся аммиак вовлекается в орнитиновый цикл, что приводит к повышению уровня мочевины в крови и моче.

Высокие концентрации глюкозы, кетоновых тел и мочевины в крови требуют их быстрого удаления из организма. Однако концентрационная способность почек ограничена, вследствие чего резко возрастает выделение большого количества воды (полиурия) и может наступить обезвоживание организма. Потеря воды приводит к полидипсии (постоянной жажде).

Глюкагон представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Образование гормона происходит в α -клетках островков Лангерганса. Стимулирует синтез гормона низкий уровень глюкозы в крови. $T_{1/2}$ глюкагона в плазме крови составляет около 5 минут. Гормон разрушается в печени под действием специфических протеаз.

Биологическое действие глюкагона противоположно инсулину. Основные клетки-мишени глюкагона – печень и жировая ткань. Соединяясь с рецепторами на поверхности плазматической мембраны клеток-мишеней, глюкагон повышает содержание в цитоплазме цАМФ. Это приводит в гепатоцитах к активации фермента гликогенфосфорилазы, расщепляющей гликоген. Глюкагон также тормозит гликолиз и активирует глюконеогенез, индуцируя синтез глюкозо-6-фосфатазы, фосфоенолпируват-карбоксикиназы и фруктозо-1,6-дифосфатазы. В клетках жировой ткани глюкагон через аденилатциклазную систему активирует липазу, стимулируя таким образом липолиз.

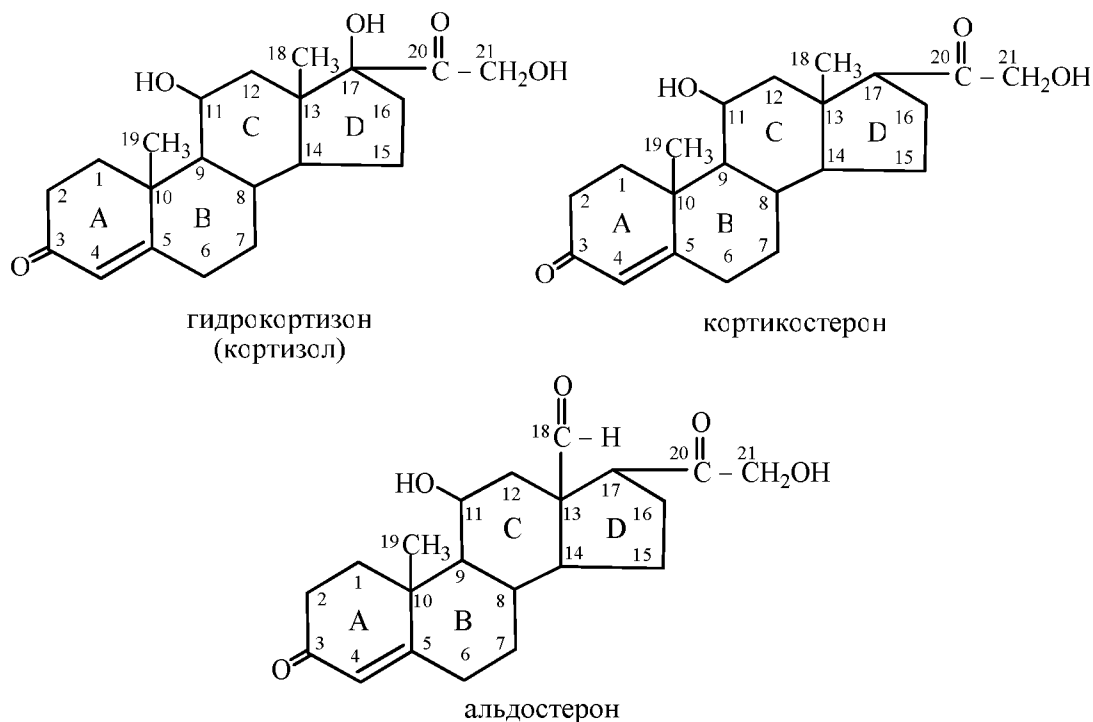
8.4.5. Гормоны надпочечников

В коре надпочечников различают три типа клеток, образующих три зоны – клубочковую, пучковую и сетчатую. В этих клетках синтезируются различные стероиды, которые различаются между собой как химической структурой, так и биологической активностью. Данные гормоны объединяются в 3 основных класса в зависимости от их преобладающего действия.

Глюкокортикоиды (C_{21} -стероиды) образуются в пучковой зоне и играют важную роль в адаптации организма к стрессу. Наиболее важный из их разнообразных эффектов влияния на клетки органов и тканей – стимуляция глюконеогенеза. Основным глюкокортикоидом является *гидрокортизон* (кортизол).

Минералкортикоиды (C_{21} -стероиды) синтезируются в клетках клубочковой зоны и необходимы для поддержания уровня ионов Na^+ и K^+ . Самый активный из гормонов данной группы – *альдостерон*.

Андрогены (C_{19} -стероиды) образуются в сетчатой зоне. Здесь синтезируются предшественники андрогенов, среди которых наиболее активным является дегидроэпиандростерон. Самый мощный андроген – тестостерон – синтезируется в коре надпочечников в небольшом количестве. Он также может превращаться в *эстрадиол*.



Общим предшественником всех кортикостероидов является холестерол. Образование глюкокортикоидов находится под контролем АКТГ гипофиза. Скорость синтеза и секреции гидрокортизона и других глюкокортикоидов стимулируется в ответ на стресс, травмы, инфекции, понижение уровня глюкозы в крови. Увеличение концентрации глюкокортикоидов в крови подавляет синтез кортиколиберина и АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. В плазме крови гидрокортизон находится в комплексе с α -глобулином транскортином и в небольшом количестве (около 8%) в свободном форме, которая является биологически активной фракцией. $T_{1/2}$ гидрокортизона в крови составляет 1,5–2 часа.

Главным стимулом для синтеза альдостерона клетками клубочковой зоны является ангиотензин II.

Катаболизм гормонов коры надпочечников осуществляется в печени. Здесь происходят реакции гидроксилирования, окисления и восстановления соответствующих гормонов. Продукты катаболизма кортикостероидов (кроме кортикостерона и альдостерона) выделяются с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами.

Влияние глюкокортикоидов на обменные процессы двоякое. В печени они стимулируют глюконеогенез, индуцируя синтез ключевого фермента этого процесса – фосфоенолпируваткарбоксикиназы, активируют образование гликогена, синтез нуклеиновых кислот и белков. В периферических органах и тканях (мышечная, жировая, лимфоидная ткани) гормоны стимулируют катаболические процессы – распад нуклеиновых кислот, белков и жиров, повышая количество субстратов для глюконеогенеза (глицерола и глюкогенных аминокислот).

Минералкортикоиды стимулируют реабсорбцию ионов Na^+ в дистальных извитых каналах и собирательных трубочках почек. Они также способствуют секреции ионов K^+ и NH_4^+ в почках и в других эпителиальных тканях (потовых железах, слизистой оболочке кишечника и слюнных железах).

Первичная недостаточность надпочечников (бронзовая болезнь, или болезнь Аддисона) развивается в результате поражения коры надпочечников туберкулезным или аутоиммунным процессом. При этом снижается масса тела, наблюдается тошнота, рвота, снижается артериальное давление, наблюдается гиперпигментация кожи.

При вторичной недостаточности надпочечников, вызываемой дефицитом АКТГ, в отличие от болезни Аддисона, не наблюдается гиперпигментация.

При высокой концентрации глюкокортикоиды подавляют иммунные (вызывают гибель лимфоцитов и инволюцию лимфоидной ткани) и воспалительные реакции (снижают число циркулирующих лейкоцитов и уменьшают синтез медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов). Наблюдается также гипергликемия вследствие активации глюконеогенеза, усиление распада белков, потеря мышечной массы, атрофия мышц, остеопороз, истончение кожи, плохое заживление ран, торможение роста и деления фибробластов, а также синтеза коллагена.

В результате длительного применения глюкокортикоидов подавляется функция гипоталамо-гипофизарной системы и развивается атрофия клеток коры надпочечников. В то же время резкая отмена гормональных препаратов может привести к острой надпочечниковой недостаточности (синдром «отмены»).

Синтез и секреция альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников стимулируется низкой концентрацией ионов Na^+ и высоким уровнем ионов K^+ в плазме крови. На секрецию альдостерона оказывают также влияние простагландины, АКТГ и ренин-ангиотензиновая система. Модификация гормона и его конъюгация происходят в печени, где образуется тетрагидроальдостерон-глюкуронид, который экскретируется из организма в составе мочи.

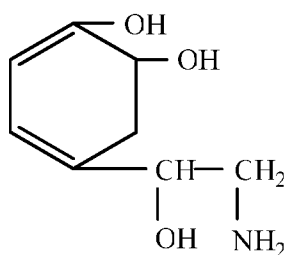
Рецепторы альдостерона могут находиться в цитозоле и в ядре клетки. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс взаимодействует с определенным участком ДНК и приводит к изменению скорости транскрипции специфических генов. Результатом действия альдостерона являются: 1) индукция синтеза белков-транспортёров ионов Na^+ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца; 2) повышение скорости образования Na^+ , K^+ -АТФ-азы, которая обеспечивает удаление ионов натрия из клетки почечного канальца

в межклеточное пространство и транспорт ионов калия в обратном направлении; 3) увеличение количества белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного канальца в первичную мочу; 4) активация синтеза митохондриальных ферментов ЦТК (например, цитратсинтазы), стимулирующих образование АТФ, необходимого для активного транспорта вышеуказанных ионов.

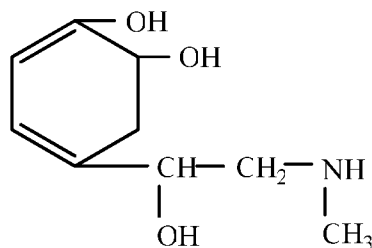
Суммарным биологическим эффектом вышеупомянутых процессов индукции специфических белков является увеличение реабсорбции ионов Na^+ в канальцах нефронов, что вызывает задержку хлорида натрия в организме и увеличение экскреции K^+ .

При повышенной секреции альдостерона возникает гипернатриемия, приводящая к гипертонии и отекам, а также гипокалиемия, ведущая к мышечной слабости, дефициту магния и метаболическому алкалозу.

В хромаффинных гранулах мозгового слоя надпочечников осуществляется *синтез катехоламинов* – адреналина, норадреналина и дофамина. У большинства животных в основном секретируется адреналин (около 80%) и в меньшей степени норадреналин. По химическому строению катехоламины являются 3,4-дигидроксипроизводными фенилэтиламина. Предшественником данных гормонов служит аминокислота тирозин.



норадреналин



адреналин

Катехоламины хранятся в гранулах в комплексе с АТФ в соотношении 4:1. В плазме крови гормоны образуют непрочный комплекс с альбумином. Адреналин доставляется в основном к печени и скелетным мышцам. $T_{1/2}$ катехоламинов в крови составляет 10–30 секунд. Основная часть гормонов распадается в различных тканях при участии специфических ферментов. Лишь небольшая часть адреналина (около 5%) выделяется с мочой.

Гормоны мозгового слоя надпочечников действуют на клетки-мишени через рецепторы, находящиеся в плазматической мембране. Различают два основных класса рецепторов – α -адренергические и β -адренергические, по химической природе являющиеся гликопротеинами. Адреналин взаимодействует с обеими группами рецепторов, а норадреналин – преимущественно с α -рецепторами.

Взаимодействие адреналина с β -рецепторами активирует аденилатциклазу, в то время как связывание с α_2 -рецептором – ингибирует данный фермент. При взаимодействии гормона с α_1 -рецептором происходит активация фосфолипазы C и стимулируется ИФ₃ – путь передачи сигнала.

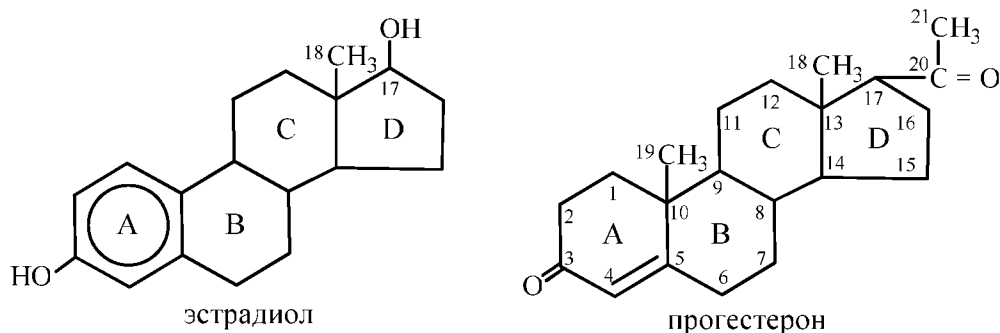
Биологические эффекты адреналина и норадреналина связаны практически со всеми функциями организма.

8.4.6. Гормоны половых желез

Мужские половые гормоны (андрогены) вырабатываются в основном в интерстициальных клетках Лейдига семенников. Небольшая часть данных гормонов синтезируется в коре надпочечников. Предшественников андрогенов, как и других стероидных гормонов, является холестерол. Одним из представителей андрогенов является тестостерон.

Мишенями андрогенов являются эмбриональные вольфовы структуры, сперматогонии, мышцы, кости, почки и мозг. Гормоны с рецепторами образуют комплекс, связывающийся с определенным участком хроматина и активирующий специфические гены. В результате процессов транскрипции и трансляции образуются белки, определяющие биологические эффекты андрогенов.

К женским половым гормонам относятся эстрогены и гестагены. Наиболее активным эстрогеном является эстрадиол, гестагеном – прогестерон.



Действие *эстрадиола* и *прогестерона* реализуется через транскрипцию соответствующих генов и направлено на репродуктивные функции организма. При высоких концентрациях прогестерон может конкурировать с альдостероном в почечных канальцах. В результате альдостерон теряет возможность регулировать реабсорбцию натрия. $T_{1/2}$ прогестерона в крови составляет 5 минут. В печени гормон конъюгируется с глюкуроновой кислотой и выводится из организма с мочой.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие общие закономерности присущи гормонам?
2. Приведите примеры гормонов белковой, пептидной, стероидной природы и производных аминокислот.
3. Объясните мембранный механизм действия гормонов на примере инсулина.
4. Охарактеризуйте мембранно-внутриклеточный механизм действия гормонов на примере глюкагона и адреналина.
5. Объясните цитоплазматический механизм действия гормонов на примере гидрокортизона и тестостерона.
6. В чем состоит биологическая роль гормонов гипоталамо-гипофизарной системы?
7. Каково биологическое значение гормонов щитовидной железы? Опишите признаки гипо- и гиперфункции щитовидной железы.
8. В чем заключается разница между механизмом действия паратгормона и кальцитонина?
9. Каковы причины сахарного диабета? Назовите гормоны, регулирующие уровень глюкозы в крови.
10. Объясните значение глюкокортикоидов, минералкортикоидов, андрогенов, эстрогенов и гестагенов для организма человека.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Березов, Т.Т. Биологическая химия: учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
2. Биологическая химия: учебник / В.К. Кухта [и др.]; под ред. А.Д. Тагановича. – Минск: Асар, М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 688 с.
3. Кнорре, Д.Г. Биологическая химия: учебник / Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина. – 3-е изд. – М.: Высшая школа, 2000. – 479 с.
4. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём; пер. Л.В. Козлова, Е.С. Левиной, П.Д. Решетова; под ред. П.Д. Решетова, Т.И. Сорокиной. – М.: Мир, 2000. – 448 с.
5. Михайлов, С.С. Спортивная биохимия: учебник для вузов и колледжей физической культуры / С.С. Михайлов. – 2-е изд. – М.: Советский спорт, 2004. – 220 с.
6. Николаев, А.Я. Биологическая химия: учебник / А.Я. Николаев. – М.: Мед. информ. агенство, 2004. – 566 с.
7. Проскурина, И.К. Биохимия: учеб. пособие / И.К. Проскурина. – Минск: ВЛАДОС–ПРЕСС, 2004. – 236 с.
8. Филиппович, Ю.Б. Основы биохимии: учебник / Ю.Б. Филиппович. – 4-е изд. – М.: Агар, 1999. – 512 с.

Дополнительная

9. Белясова, Н.А. Биохимия и молекулярная биология: учеб. пособие / Н.А. Белясова. – Минск: Книжный дом, 2004. – 416 с.
10. Биохимия: учебник / Т.Л. Алейникова [и др.]; под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭТАР-Медиа, 2007. – 784 с.
11. Биохимия человека: в 2 т. / Р. Мари [и др.]. – М.: Мир, 1993. – Т. 1 / Пер. В.В. Борисова и Е.В. Дайниченко; под ред. Л.М. Гиномдана. – 384 с.; Т. 2 / Пер. М.Д. Гроздовой, Р.Б. Капнер, А.Л. Остермана, А.С. Серпинской и Л.Г. Тер-Саркисян; под ред. Л.М. Гиномдана и В.И. Кондрора. – 415 с.
12. Горбатова, К.К. Биохимия молока и молочных продуктов / К.К. Горбатова. – 3-е изд. – СПб: ГИОРД, 2004. – 320 с.
13. Морозкина, Т.С. Витамины: Краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей / Т.С. Морозкина, А.Г. Мойсеенок. – Минск: ООО «Асар», 2002. – 112 с.

14. Мохан, Р. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки / Р. Мохан. – Киев: Олимпийская литература, 2001. – 296 с.
15. Пищевая химия: учебник: в 2 кн. / А.П. Нечаев [и др.]; под ред. А.П. Нечаева. – 4-е изд. – СПб.: ГИОРД, 2007. – 640 с.
16. Страйер, Л. Биохимия: в 3 т. / Л. Страйер. – М.: Мир, 1984–1985. – Т. 1 / Пер. М.Д. Гроздовой; под ред. С.Е. Северина. – 1984. – 232 с.; Т. 2 / Пер. Р.Б. Капнер, А.М. Колчинского; под ред. С.Е. Северина. – 1985. – 312 с.; Т. 3 / Пер. М.Д. Гроздовой, А.М. Колчинского; под ред. С.Е. Северина. – 1985. – 400 с.
17. Тюкавкина, Н.А. Биоорганическая химия: учебник / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. – 4-е изд. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с.
18. Чиркин, А.А. Практикум по биохимии: учеб. пособие / А.А. Чиркин. – Минск: Новое знание, 2002. – 512 с.
19. Эллиот, В. Биохимия и молекулярная биология / В. Эллиот, Д. Эллиот; пер. О.В. Добрыниной [и др.]; под ред. А.И. Арчакова [и др.]. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002. – 446 с.