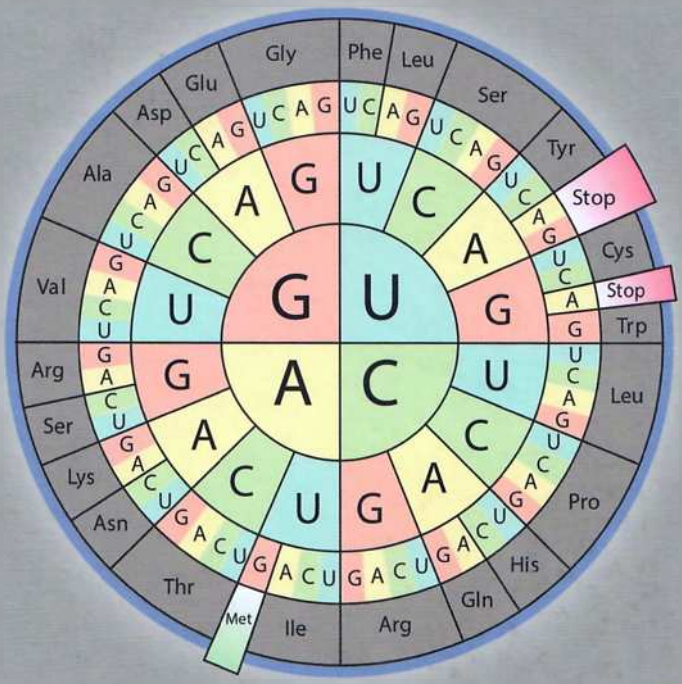
Я. Кольман, К.-Г. Рём

НАГЛЯДНАЯ БИОХИМИЯ



Лаборатория ЗНАНИЙ

НАГЛЯДНАЯ БИОХИМИЯ

COLOR ATLAS OF BIOCHEMISTRY

Jan Koolman, ScD
Professor
Philipps University Marburg
Institute of Physiological Chemistry
Marburg, Germany

Klaus-Heinrich Roehm, ScD
Professor (retired)
Philipps University Marburg
Institute of Physiological Chemistry
Marburg, Germany

3rd edition, revised and updated

With 220 color plates prepared by Juergen Wirth



Thieme
Stuttgart • New York

Я. Кольман, К.-Г. Рём

НАГЛЯДНАЯ БИОХИМИЯ

8-е издание

Перевод с английского
канд. хим. наук
Т. П. Мосоловой



Москва
Лаборатория знаний

УДК 577.1(03)
ББК 28.072я2
К62

Кольман Я.

К62 Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой. — 8-е изд. — М. : Лаборатория знаний, 2022. — 509 с. : ил.

ISBN 978-5-93208-310-9

Существенно переработанное и дополненное справочное издание в наглядной форме — в виде цветных схем — описывает все биохимические процессы. Рассмотрены биохимически важные соединения, их строение и свойства, основные процессы с их участием, а также механизмы и биохимия важнейших процессов в живой природе.

Для студентов и преподавателей химических, биологических и медицинских вузов, биохимиков, биологов, медиков, а также широкого круга читателей, интересующихся процессами, происходящими в живом организме.

УДК 577.1(03)
ББК 28.072я2

Справочное издание

Кольман Ян
Рём Клаус-Генрих

НАГЛЯДНАЯ БИОХИМИЯ

Ведущий редактор канд. биол. наук *Н. Г. Иванова*
Художник *В. А. Прокудин*
Технический редактор *Т. Ю. Федорова*. Корректор *Е. В. Барановская*
Компьютерная верстка: *Т. Э. Внукова*

Подписано в печать 03.02.22. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 32,00. Заказ 0896/22.

Издательство «Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

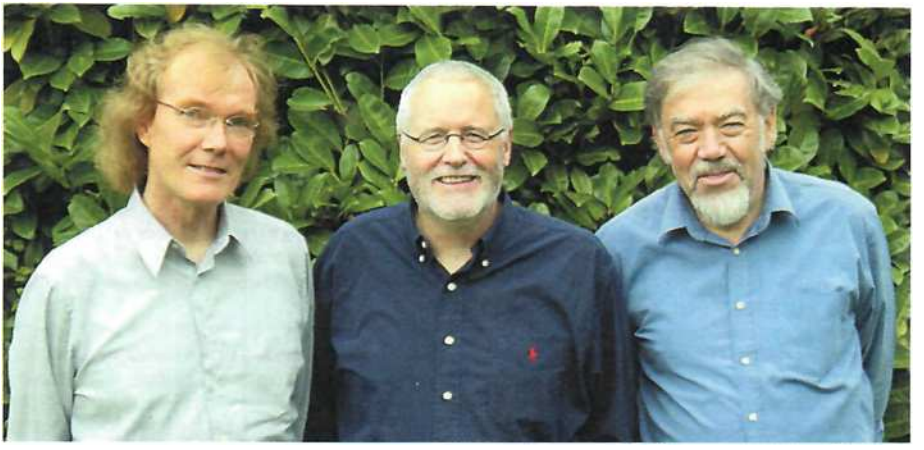
Отпечатано в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, Промышленная зона Боровлево-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru

Copyright © 2013 of the original English language edition by Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany. Original title: "Color Atlas of Biochemistry", 3rd edition, by Jan Koolman, Klaus-Heinrich Roehm

© Лаборатория знаний, 2022

ISBN 978-5-93208-310-9

ОБ АВТОРАХ



Ян Кольман (слева) родился в Любеке (Германия) и рос на обдуваемых ветрами берегах Балтийского моря. Полученное Кольманом классическое образование отразилось на его мировоззрении. С 1963 по 1969 г. он изучал биохимию в университете Тюбингена. Диссертационную работу, посвященную биохимическим процессам в организме насекомых и других беспозвоночных, Кольман выполнял в университете Марбурга под руководством Петера Карлсона. Защитил докторскую диссертацию по медицине в 1977 г. и получил должность профессора в 1984 г. В 2010 г. вышел на пенсию. Область интересов охватывает биохимическую эндокринологию и методы преподавания биохимии. Кольман женат, его жена — преподаватель живописи.

Клаус-Генрих Рём (справа) родился в Штутгарте. Окончил Евангелическую теологическую семинарию в Урахе, где получил классическое образование, некоторое время посвятил занятиям физикой, а затем получил диплом биохимика в университете Тюбингена, где впервые встретился с Яном Кольманом. С 1970 г. также работал в Марбурге и выполнял диссертационную работу под руководством Фридхельма Шнейдера. Защитил докторскую диссертацию на Химическом факультете университета в 1980 г. С 1986 г. до выхода на пенсию в 2008 г. был профессором Медицинского факультета в Марбурге. Научные интересы Рёма лежат в области структуры и функций ферментов и создания лекарственных препаратов. Его жена — биолог, у них двое детей.

Юрген Вирт (в центре) учился в Берлине и Оффенбахе (Германия), специализируясь на свободной графике и иллюстрациях. С 1963 по 1977 г. участвовал в оформлении экспозиции Франкфуртского музея естествознания Шенкенберга и в это же время как внештатный сотрудник выполнял заказы нескольких издательств, иллюстрируя школьные учебники, научно-популярные и научные книги. За оформление книг награжден несколькими дипломами и премиями. С 1978 г. Вирт преподавал в Художественном училище в Швабиш-Гмюнде, а в 1986 г. получил должность профессора информационного дизайна в Художественном училище Дармштадта. Область интересов Вирта включает в себя научную и информационную графику и изобразительные методы.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Биохимия — динамичная, быстро развивающаяся область знаний, что и демонстрирует данная книга. Очень сложно точно определить границы между биохимией и смежными науками, такими как клеточная биология, анатомия, физиология, генетика или фармакология. По этой причине данное наглядное пособие является центральным среди целой серии подобных книг, выпущенных издательством Thieme.

Из-за недостатка места основное внимание в данной книге уделяется биохимии человека, хотя биохимия животных, растений и микроорганизмов не менее интересна. Обсуждаемые в книге вопросы в первую очередь интересны для студентов-медиков. Опять-таки из-за недостатка места невозможно отразить полностью весь объем имеющейся информации. Таким образом, необходимо подчеркнуть, что данная книга не может заменить хороший и полный учебник по биохимии.

Как и во всех других карманных справочниках, выпускаемых издательством Thieme, важнейшая роль в данной книге отводится цветным иллюстрациям. Авторы уделили большое внимание графическому представлению материала: текст следует рассматривать в качестве описания и дополнения к иллюстрациям. Как и в предыдущих изданиях, для облегчения восприятия используются цветные символы и коды, расшифрованные на форзацах. Авторы старались строго придерживаться данной кодировки на всем протяжении книги.

При подготовке к четвертому изданию книга была значительно переработана и расширена с целью более полного соответствия интересам студентов медицинских специальностей. Удалена часть материала из области естественных наук, но при этом расширен объем информации, касающейся патологических нарушений биохимических процессов. При этом авторы постарались не изменить исходной концепции книги.

Авторы выражают благодарность издательству Thieme, особенно Анжелике Финдготт, Анни Холлинс и Софии Хенгст за помощь и поддержку. Мы также очень признательны многим нашим коллегам, соавторам и заинтересованным читателям за конструктивную критику, комментарии и рекомендации. Мы и в дальнейшем будем благодарны за любые комментарии и предложения, которые позволили бы улучшить книгу. Свои письма вы можете отправлять по адресу koolman@staff.uni-marburg.de или roehm@staff.uni-marburg.de.

Ян Кольман,
Клаус-Генрих Рём,
Юрген Вирт

ОГЛАВЛЕНИЕ

Основы биохимии 11

Химия

Периодическая система элементов Д.И. Менделеева 12
Изомерия 14
Классы соединений I 16
Классы соединений II 18
Химические реакции 20
Окислительно-восстановительные процессы 22
Кислоты и основания 24

Физическая химия

Энергетика 26
Термодинамика 28
Катализ 30
Вода как растворитель 32
Гидрофобные взаимодействия 34

Биомолекулы 37

Углеводы

Химия сахаров 38
Моносахариды и дисахариды 40
Полисахариды 42
Гликопротеины и гликозаминогликаны 44

Липиды

Общая информация 46
Жирные кислоты и жиры 48
Глицеролипиды 50
Сфинголипиды 52
Изопреноиды 54
Стероиды 56

Аминокислоты

Аминокислоты: свойства 58
Протеиногенные аминокислоты 60
Селеноцистеин и непротеиногенные аминокислоты 62

Пептиды и белки

Пептиды и белки: общая информация 64
Структура белков и пептидов 66
Структурные белки 68
Растворимые белки 70
Модификация белков 72

Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты

Азотистые основания и нуклеотиды 74
Рибонуклеиновые кислоты (РНК) 76
Дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) 78

Метаболизм 81

Ферменты

Основные закономерности 82
Ферментативный катализ 84
Ферментативная кинетика I 86
Ферментативная кинетика II 88
Аллостерическая регуляция 90
Ингибиторы 92
Ферментативный анализ 94
Коферменты I 96
Коферменты II 98
Коферменты III 100
Коферменты IV 102
Патологические нарушения 104

Метаболизм

Промежуточный метаболизм I 106
Промежуточный метаболизм II 108
Регуляция метаболизма I 110
Регуляция метаболизма II 112

Энергетический метаболизм

АТФ 114
Энергетическое сопряжение 116
Сохранение энергии на мембранах 118
Энергетический метаболизм 120
Дегидрогеназы кетокислот 122
Реакции цикла трикарбоновых кислот 124
Метаболические функции цикла трикарбоновых кислот 126
Митохондриальный транспорт 128
Дыхательная цепь 130
Синтез АТФ 132
Регуляция энергетического метаболизма 134
Нарушения энергетического метаболизма 136

Метаболизм углеводов

Общие сведения 138
Гликолиз 140

Пентозофосфатный путь....142
Глюконеогенез....144
Метаболизм гликогена....146
Регуляция метаболизма углеводов I....148
Регуляция метаболизма углеводов II....150
Патологические нарушения....152

Метаболизм липидов
Общие сведения....154
Расщепление жирных кислот: β-окисление....156
Другие пути расщепления жирных кислот....158
Биосинтез жирных кислот....160
Метаболизм жирных кислот: другие реакции....162
Биосинтез сложных липидов....164
Биосинтез холестерина....166
Патологические нарушения....168

Метаболизм белков
Общие сведения....170
Протеолиз....172
Метаболизм азота....174
Трансаминирование и дезаминирование....176
Расщепление аминокислот I....178
Расщепление аминокислот II....180
Цикл мочевины....182
Биосинтез аминокислот....184
Патологические нарушения....186

Метаболизм нуклеотидов
Общие сведения....188
Расщепление нуклеотидов....190
Биосинтез пуринов и пиримидинов....192
Биосинтез нуклеотидов....194
Патологические нарушения....196

Метаболизм порфиринов
Биосинтез гема....198
Расщепление гема....200

Клеточные органеллы 203

Основные представления
Структура клетки....204
Клеточные компоненты и цитоплазма....206

Цитоскелет
Компоненты....208
Структура и функции....210
Двигательные белки....212

Ядро
Ядро....214

Митохондрии
Структура и функции....216

Мембраны
Структура и компоненты мембран....218
Транспортные процессы....220
Транспортные белки....222
Эндоцитоз и экзоцитоз....224

ЭПР и аппарат Гольджи
Структура и функции....226
Сортировка белков....228
Синтез белка в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме....230
Созревание белка....232

Лизосомы
Лизосомы....234

Пероксисомы
Пероксисомы....236

Молекулярная генетика 239

Общие сведения
Общие сведения....240

Геном
Гены и геномы....242

Хроматин
Хроматин....244
Ферменты, модифицирующие нуклеиновые кислоты....246
Репликация....248
Транскрипция....250
Контроль транскрипции....252
Созревание РНК....254

Генетический код
Генетический код....256
Трансляция I: инициация....258
Трансляция II....260
Антибиотики....262
Мутации и репарация....264

Генная инженерия
Клонирование ДНК....266
Секвенирование ДНК....268
Полимеразная цепная реакция (ПЦР)....270
Генная инженерия в медицине....272

Ткани и органы 275

Система пищеварения
Общая информация....276
Пищеварительные железы и их секреты....278
Процесс пищеварения....280
Всасывание I....282
Всасывание II....284
Патологические нарушения....286

Кровь
Кровь: состав и функции....288
Белки плазмы крови....290
Липопротеины I....292

Липопротеины II ... 294
Гемоглобин и транспорт газов ... 296
Реактивные формы кислорода ... 298
Эритроциты ... 300
Кислотно-основной баланс ... 302
Свертывание крови ... 304
Ингибирование свертывания крови. Фибринолиз ... 306
Группы крови ... 308
Патологические нарушения ... 310

Иммунная система
Иммунная система ... 312
Специфический иммунный ответ ... 314
Активация Т-клеток ... 316
Система комплемента ... 318
Антитела ... 320
Патологические нарушения ... 322

Печень
Функции ... 324
Метаболизм углеводов ... 326
Метаболизм липидов ... 328
Желчные кислоты ... 330
Биотрансформация ... 332
Система цитохрома P450 ... 334
Метаболизм этилового спирта ... 336
Нарушения функции печени ... 338

Жировая ткань
Функции ... 340
Патологические нарушения ... 342

Почки
Функции ... 344
Возврат воды и электролитов ... 346
Метаболизм ... 348

Мышцы
Сокращение мышц ... 350
Регуляция мышечных сокращений ... 352
Энергетический метаболизм мышечной ткани ... 354
Патологические нарушения ... 356

Соединительная ткань
Кости и зубы ... 358
Коллагены ... 360
Внеклеточный матрикс I ... 362
Внеклеточный матрикс II ... 364
Патологические нарушения ... 366

Головной мозг и органы восприятия
Передача сигнала в центральной нервной системе (ЦНС) ... 368
Потенциал покоя и потенциал действия ... 370
Нейромедиаторы ... 372
Рецепторы нейромедиаторов ... 374
Метаболические процессы в головном мозге ... 376
Зрение ... 378
Патологические нарушения ... 380

Интеграция метаболизма
Интеграция метаболизма I ... 382
Интеграция метаболизма II ... 384
Интеграция метаболизма III ... 386
Интеграция метаболизма IV ... 388

Питание 391

Питательные вещества
Органические соединения ... 392
Минеральные вещества и следовые элементы ... 394
Метаболизм кальция ... 396
Метаболизм железа ... 398
Патологические нарушения ... 400

Витамины
Витамины I ... 402
Витамины II ... 404

Сигнальные системы 407

Механизмы передачи сигнала
Передача сигнала ... 408
Мембранные рецепторы ... 410
Ионные каналы ... 412
ГТФ-связывающие белки ... 414
Вторичные посредники I ... 416
Вторичные посредники II ... 418
Протеинкиназы и фосфатазы ... 420
Сигнальные каскады ... 422

Гормоны
Общие сведения ... 424
Содержание в плазме и иерархия гормонов ... 426

Липофильные сигнальные вещества
Механизм действия ... 428
Кортикостероиды ... 430
Половые стероидные гормоны и менструальный цикл ... 432
Метаболизм стероидных гормонов ... 434
Гормоны щитовидной железы ... 436

Гидрофильные сигнальные вещества
Инсулин ... 438
Сахарный диабет ... 440
Другие гормоны ... 442
Катехоламины ... 444
Тканевые гормоны и медиаторы ... 446
Эйкозаноиды ... 448
Цитокины ... 450

Рост и развитие 453

Пролиферация клеток
Клеточный цикл I....454
Клеточный цикл II....456
Апоптоз....458
Онкогены....460
Образование опухолей....462
Цитостатические препараты....464
Вирусы....466

Приложения 469

Часто используемые сокращения....470
Физические величины и единицы измерения....471
Источники иллюстраций....473
Дополнительная литература....474

Предметный указатель 475

Основы биохимии

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ЭЛЕМЕНТОВ Д. И. МЕНДЕЛЕЕВА

А. Биологически важные химические элементы

В природе встречается 81 стабильный химический элемент. 15 из них входят в состав всех живых существ, а еще 8–10 обнаружены лишь в некоторых организмах. На рисунке представлена первая половина **Периодической таблицы**, в которой и сосредоточены все важные для биологических систем элементы. Кроме физических и химических характеристик (атомный номер, относительная атомная масса, название группы и электронная конфигурация), здесь приводится информация о распределении этих элементов в живых организмах и их содержании в организме человека.

Тела животных на 99% состоят из четырех элементов — водорода (H), кислорода (O), углерода (C) и азота (N). Водород и кислород входят в состав **воды**, на долю которой приходится 60–70% от массы клетки (см. с. 206). Вместе с углеродом и азотом эти элементы являются основными составляющими **органических веществ**, определяющих многие биологические процессы в организме. Во многих молекулах, кроме того, содержатся сера (S) и фосфор (P). Эти **макроэлементы** жизненно необходимы для всех живых существ.

Другая группа важных для биологических систем элементов, в сумме составляющих не более 0,5% от массы тела, представлена главным образом неорганическими ионами. Это так называемые **электролиты**, среди которых *щелочные металлы* натрий (Na) и калий (K) и *щелочноземельные металлы* магний (Mg) и кальций (Ca). *Галоген* хлор (Cl) тоже всегда находится в клетке в ионизированном состоянии. Все другие важные для жизни элементы присутствуют в организме в столь малом количестве, что их называют **следовыми элементами** (микроэлементами, с. 394). К этой группе относятся такие переходные металлы, как железо (Fe), цинк (Zn), медь (Cu), кобальт (Co) и марганец (Mn), а также некоторые *неметаллы*, такие как йод (I) и селен (Se).

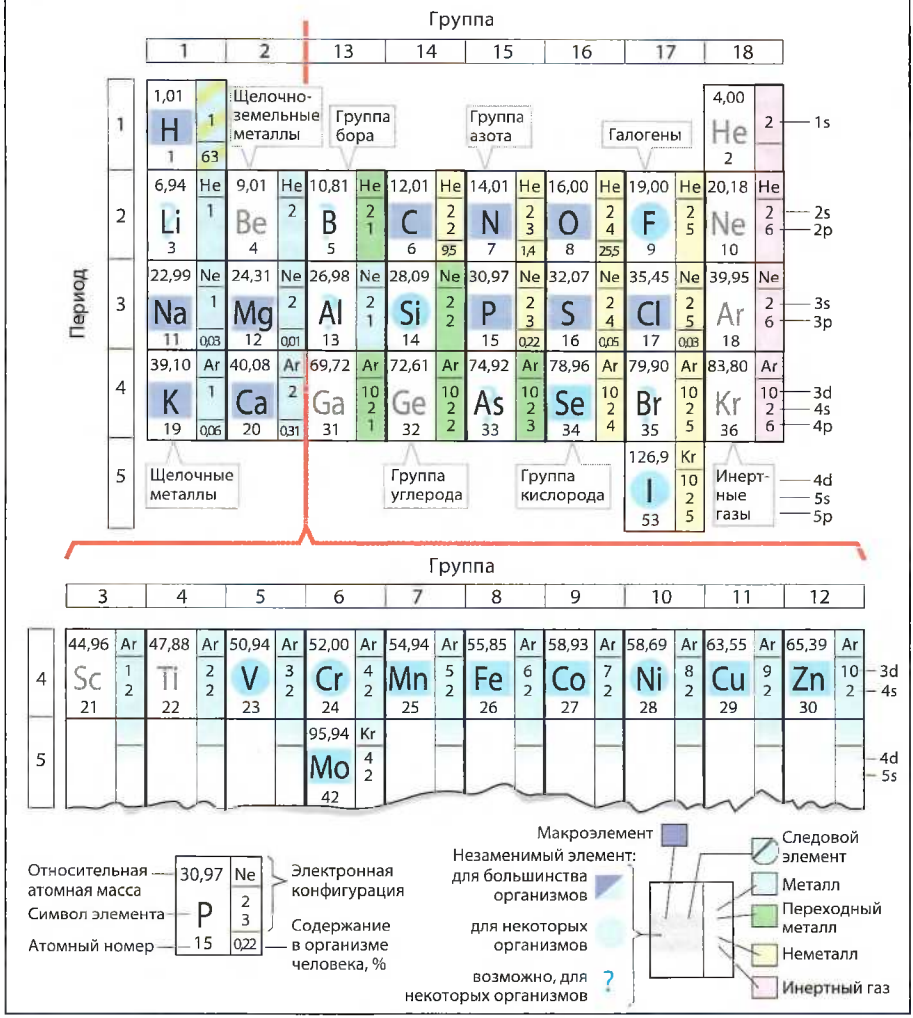
Б. Примеры электронных конфигураций

Химические свойства элементов и типы связей, которые они образуют друг с другом, определяются строением их электронной оболочки. На рисунке **А** отражена **электронная конфигурация** некоторых элементов, а на рисунке **Б** расшифрованы использованные символы и сокращения. Более подробную информацию об электронных конфигурациях атомов можно почерпнуть из учебников химии.

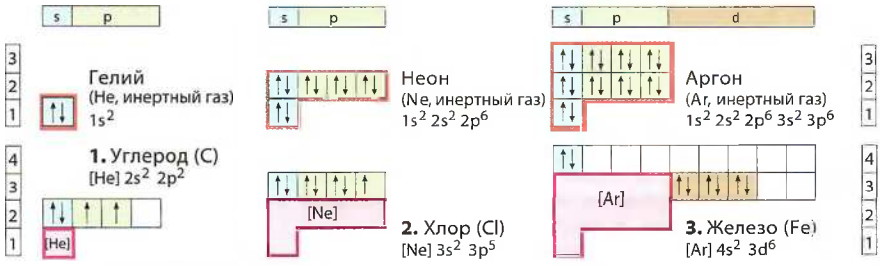
Электроны в атомах могут занимать различные **орбитали**. Эти орбитали характеризуются главным квантовым числом (1, 2, 3 и т. д.) и обозначаются буквами s, p или d. По мере увеличения числа электронов в атомах происходит постепенное заполнение орбиталей. На каждой орбитали может находиться не более двух электронов, которые должны иметь противоположно направленные спины. На рисунке **А** отражено распределение электронов по орбиталям для всех представленных элементов. Например, шесть электронов углерода (**Б1**) занимают орбитали 1s, 2s и две орбитали 2p. Заполненная орбиталь 1s имеет такую же электронную конфигурацию, как у инертного газа гелия (He). Поэтому эта часть электронной оболочки углерода на рисунке **А** обозначена как «He». Ниже, справа от символа элемента, указано количество электронов на каждой следующей заполненной орбитали (в случае углерода это орбитали 2s и 2p). Так, электронная оболочка хлора (**Б2**) состоит из электронной оболочки неона (Ne) и еще семи электронов на орбиталях 3s и 3p. В атоме железа (**Б3**) — переходного металла восьмой группы четвертого периода — электроны занимают орбиталь 4s, хотя орбитали 3d остаются частично свободными. Многие реакции переходных металлов, например окислительно-восстановительные реакции или образование комплексов с основаниями, происходят с участием незаполненных d-орбиталей.

Наиболее устойчивое электронное состояние у атомов второго и третьего периодов достигается при наличии на их внешнем электронном уровне восьми электронов («**правило октета**»). Такое состояние реализуется, например, в атомах инертных газов, а также в таких ионах, как Cl^- ($3s^23p^6$) и Na^+ ($2s^22p^6$). Только в случае водорода и гелия устойчивая электронная конфигурация достигается при наличии на внешней орбитали 1s всего лишь двух электронов.

А. Биологически важные химические элементы



Б. Примеры электронных конфигураций



ИЗОМЕРИЯ

А. Определение

Изомерами называют молекулы, имеющие одинаковое количество атомов (и одинаковую *молекулярную формулу*), но различающиеся по структуре. Если изомеры различаются порядком соединения атомов в молекуле, их называют **структурными изомерами**. Примерами структурных изомеров могут служить лейцин и изолейцин (с. 60) или цитрат и изоцитрат (с. 124). **Стереоизомерия** может быть результатом различного пространственного расположения заместителей относительно химической связи (**Б, В**) или наличия в молекуле хирального центра (**Г**). Если стереоизомеры различаются, как предмет и его зеркальное отражение, их называют **оптическими изомерами**; все другие стереоизомеры называют **диастереомерами**.

Б. *цис-транс*-Изомеры

Вращение атомов вокруг двойной связи затруднено, поэтому у атомов, соединенных двойной связью, разные заместители могут располагаться в пространстве двумя способами. Так, в молекуле **фумаровой кислоты** (промежуточное соединение в цикле трикарбоновых кислот, с. 124) карбоксильные группы располагаются *по разные стороны* от двойной связи (*транс-*, или *E*-положение). Изомер фумаровой кислоты, **малеиновая кислота**, не синтезируется в живых организмах. В этой молекуле карбоксильные группы находятся *по одну сторону* от двойной связи — это *цис-*, или *Z*-изомер. *Цис-транс*-изомеры (**геометрические изомеры**) различаются по химическим и физическим свойствам (температура плавления, $T_{пл}$, значение pK_a). Превращение одного соединения в другое происходит только в ходе химической реакции.

Особую роль *цис-транс*-изомерия играет в метаболизме жиров. Например, заместители при двойной связи в молекулах природных жирных кислот (с. 48) обычно находятся в *цис*-конфигурации, а ненасыщенные промежуточные соединения в процессе β-окисления имеют *транс*-конфигурацию.

В. Конформеры

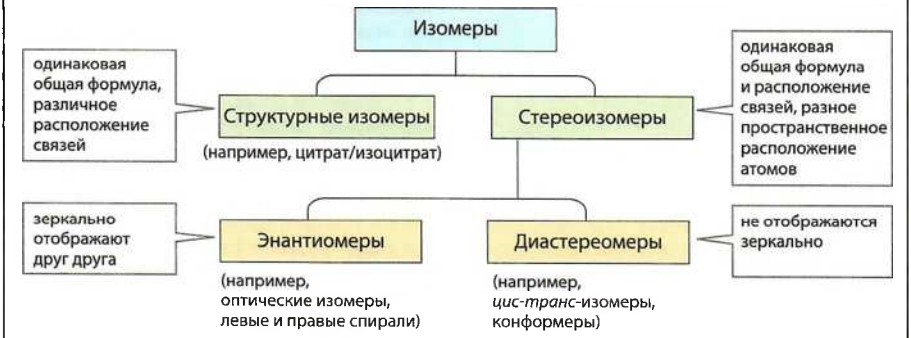
Формы молекул, образующиеся при свободном вращении заместителей относительно простых связей (например, одинарных связей C–C), называют **конформерами**. В растворе даже небольшие молекулы могут иметь несколько конформаций. В представленных на рисунке конформерах **янтарной кислоты** атомы расположены таким же образом, как в молекулах фумаровой и малеиновой кислот. В растворе существуют обе формы молекулы наряду со многими другими, однако конформация 1 (верхняя) энергетически более выгодна, что объясняется большим расстоянием между карбоксильными группами, и поэтому встречается чаще. Биологически активные молекулы, такие как белки и нуклеиновые кислоты, содержат тысячи межатомных связей, допускающих свободное вращение заместителей, и поэтому теоретически могут принимать множество конформаций. Однако обычно они встречаются в природе лишь в виде совершенно определенной (нативной) конформации, стабилизированной внутримолекулярными взаимодействиями (с. 70 и 78). Если нативная конформация макромолекулы нарушается в процессе **денатурации**, исчезает и биологическая активность молекулы.

Г. Энантиомеры

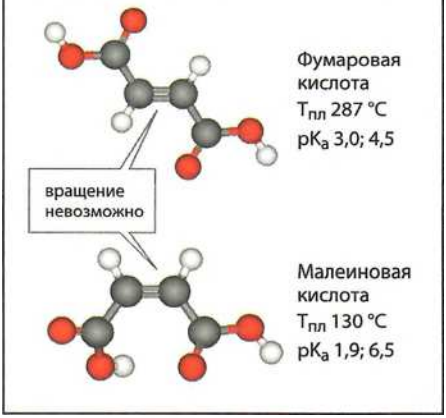
Еще один тип изомерии возникает в молекулах, имеющих **хиральный центр**, или в полностью хиральных молекулах. Хиральность (от греч. *chier* — рука) объясняет существование структур, которые нельзя наложить друг на друга, поскольку они различаются, как предмет и его зеркальное отражение (*зеркальные изомеры*). Чаще всего причиной этого типа изомерии является наличие в молекуле асимметрического атома углерода — атома углерода с четырьмя *разными* заместителями. Такие соединения существуют в виде двух форм (**энантиомеров**) с различной **конфигурацией**. Часто энантиомерные формы называют L- и D-формами.

Для однозначного обозначения конфигурации молекул используют *R/S-номенклатуру* (см. учебник химии). Для изображения структуры хирального центра применяют *проекционные формулы*, или *проекции*, *Фишера* (с. 58). Энантиомеры обладают очень похожими химическими свойствами, поэтому их достаточно сложно разделить химическим путем. Для разделения смесей таких соединений можно использовать их способность вращать плоскость поляризации плоскополяризованного света в противоположных направлениях (**оптическая активность**). Например, такой способностью обладают энантиомеры молочной кислоты. Правовращающая L-молочная кислота содержится в мышцах и крови животных, а левовращающая D-форма синтезируется микроорганизмами и содержится, например, в молоке.

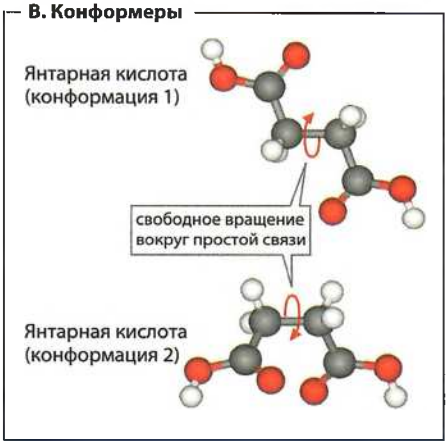
А. Определение



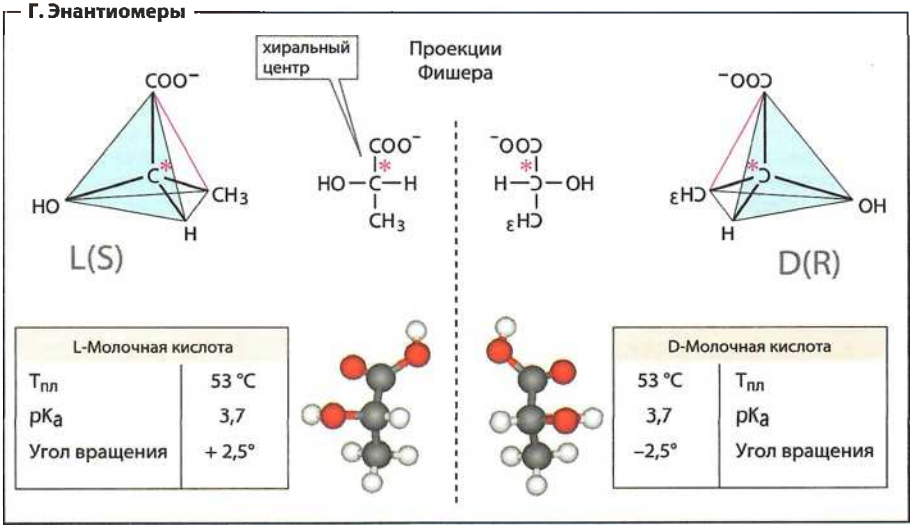
Б. *цис-транс*-Изомеры



В. Конформеры



Г. Энантиомеры



L-Молочная кислота	
$T_{пл}$	53 °C
pK_a	3,7
Угол вращения	+ 2,5°

D-Молочная кислота	
53 °C	$T_{пл}$
3,7	pK_a
–2,5°	Угол вращения

КЛАССЫ СОЕДИНЕНИЙ I

А. Важные классы химических соединений

Большинство биологических молекул — это производные простых соединений углерода (C), кислорода (O), водорода (H), азота (N), серы (S) и фосфора (P). Многие важные для биохимических процессов соединения кислорода, азота и серы можно рассматривать как производные их соединений с водородом (H_2O, NH_3, H_2S). Фосфор в биологических системах практически всегда встречается в виде производных фосфорной кислоты (H_3PO_4).

Если один или несколько атомов водорода в соединениях водорода с неметаллами заменяется другой группой (например, алкильной), образуются производные типа $R{-}XH_{n-1}$, $R{-}XH_{n-2}{-}R$ и т. д. Таким образом, **спирты** (R—OH) и **простые эфиры** (R—O—R) являются производными воды (H_2O), первичные ($R{-}NH_2$), вторичные (R—NH—R) и третичные **амины** $R{-}N(R')(R'')$ — производными аммиака (NH_3), а **тиоспирты** (R—SH) и **тиоэфиры** (R—S—R′) — производными сероводорода (H_2S). Такие полярные группы, как —OH и —NH_2, встречаются во многих органических соединениях. Поскольку эти заместители гораздо активнее вступают в химические реакции, чем углеводородная основа молекулы, их называют **функциональными группами**.

Новые функциональные группы получаются в результате **окисления** перечисленных выше классов соединений. Например, окисление тиоспиртов приводит к образованию **дисульфидных связей** (R—S—S—R). Окисление первичных спиртов ($R{-}CH_2{-}OH$) приводит сначала к образованию **альдегидов** (R—C(O)—H), а затем **карбоновых кислот** (R—C(O)—OH). При окислении вторичных спиртов образуются **кетоны** (R—C(O)—R). Альдегиды и кетоны содержат карбонильную группу >C=O.

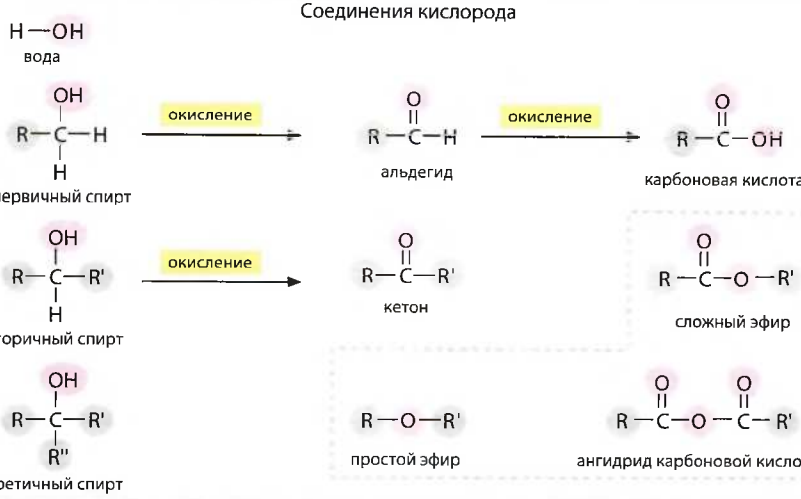
Присоединение имина (=NH) по карбонильной группе альдегида приводит к удалению молекулы воды и образованию **альдимина** (не показано). Альдимины являются промежуточными соединениями в реакциях метаболизма аминокислот и служат, среди прочего, для связывания альдегидов с аминогруппами белков (с. 72). Присоединение спирта по карбонильной группе альдегида приводит к образованию **полуацеталя** (R—O—C(H)OH—R). Известные примеры полуацеталей — циклические сахара (с. 38). При окислении полуацеталей образуются эфиры карбоновых кислот.

Очень важную роль в биологических системах играют **карбоновые кислоты** и их производные, у которых в карбоксильной группе —OH заменяется на какую-либо другую группу. Такие производные карбоновых кислот образуются в результате нуклеофильного замещения в активированных промежуточных соединениях с отщеплением молекулы воды (с. 20). **Эфиры карбоновых кислот** (R—O—CO—R′) образуются в ходе подобных реакций между карбоновыми кислотами и спиртами. В частности, к этой группе веществ относятся жиры (с. 48). Аналогичным образом, при взаимодействии карбоновых кислот и тиоспиртов образуются **тиоэфиры** (R—S—CO—R′), которые играют чрезвычайно важную роль в метаболизме карбоновых кислот. Одно из наиболее известных соединений из этой группы — ацетил-кофермент А (с. 18). При взаимодействии карбоновых кислот и первичных аминов получаются амиды карбоновых кислот (R—NH—CO—R′). Поскольку в пептидах и белках аминокислотные остатки связаны между собой амидной связью, связь такого типа называют *пептидной связью* (с. 66).

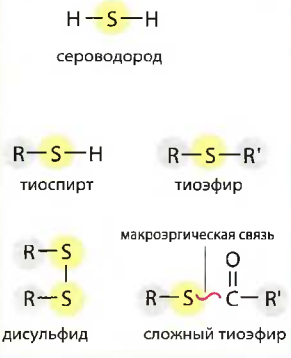
Фосфорная кислота H_3PO_4 является трехосновной кислотой, т. е. содержит три гидроксильные группы, способные отдавать ионы водорода. В нормальных физиологических условиях как минимум одна из этих групп находится в диссоциированном состоянии, а две другие могут взаимодействовать со спиртами. В результате таких взаимодействий образуются **монозамещенные** и **дизамещенные эфиры фосфорной кислоты** (соответственно R—O—P[O]O—OH и R—O—P[O]O—O—R′). Моноэфиры фосфорной кислоты участвуют в метаболизме углеводов (с. 38), а **фосфодиэфирные связи** присутствуют в фосфолипидах (с. 50) и нуклеиновых кислотах (с. 74). Соединения двух кислот называют **ангидридами**. Для образования ангидридной связи требуются большие затраты энергии. По этой причине фосфоангидридные связи играют чрезвычайно важную роль в запасании и использовании химической энергии в клетке (с. 114, 132). Смешанные ангидриды карбоновых кислот и фосфорной кислоты наряду с енолфосфатами относят к *высокоэнергетическим* (*макроэргическим*) *клеточным метаболитам*.

A. Важные классы химических соединений

Соединения кислорода



Соединения серы



Соединения азота



Соединения фосфора



КЛАССЫ СОЕДИНЕНИЙ II

Многие биомолекулы имеют модульную структуру и построены из множества более мелких фрагментов, на которые их можно расщепить. Сборка биомолекул обычно происходит за счет реакций конденсации, протекающих с выделением молекул воды. Напротив, расщепление таких молекул — гидролитический процесс, т. е. процесс, протекающий за счет присоединения молекулы воды. Модульное строение биомолекул проиллюстрировано на примере важного кофермента.

А. Ацетил-кофермент А

Кофермент А (коэнзим А, КоА, CoA; с. 98) — нуклеотид с достаточно сложной структурой. Функция этой молекулы заключается в активации ацильных групп (остатков карбоновых кислот). В результате связывания карбоксильной группы карбоновой кислоты с тиогруппой кофермента возникает **тиоэфирная связь** (—S—CO—R; с. 18), в которой ацильная группа имеет **высокий химический потенциал**. По этой причине эта группа может быть передана другим молекулам в ходе экзергонических реакций. Этот процесс имеет особенно большое значение для метаболизма жиров (с. 328) и для двух реакций цикла трикарбоновых кислот (с. 124).

Как обсуждается на с. 28, **потенциал переноса групп** соответствует изменению энергии Гиббса (ΔG) при гидролитическом расщеплении молекулы. Это произвольное определение, но оно позволяет оценить **химическую энергию** расщепляемой связи. Отщепление ацетильной группы от молекулы ацетил-кофермента А можно записать в следующем виде:

$$\text{Ацетил-кофермент А} + H_2O \rightarrow \text{ацетат} + \text{кофермент А}$$

В стандартных условиях и при pH 7 изменение химического потенциала G ($\Delta G'^{\circ}$; с. 28) в ходе данной реакции составляет –32 кДж/моль, что сравнимо с ΔG° в реакции гидролиза АТФ (с. 114). Кроме богатой энергией **тиоэфирной связи**, ацетил-кофермент А содержит несколько других гидролизуемых связей с разной степенью устойчивости. Эти связи и образующиеся при их расщеплении фрагменты перечислены ниже.

(1) Реакционноспособная тиольная группа в тиоэфирной связи кофермента А происходит из **цистамина**. Этот *биогенный амин* (с. 62) образуется в результате декарбоксилирования аминокислоты цистеина.

(2) Аминогруппа цистамина связана с карбоксильной группой другого биогенного амина, **β-аланина**, через **пептидную связь** (—CO—NH—). β-Аланин образуется при декарбоксилировании аминокислоты аспартата, а также при расщеплении пиримидиновых оснований (с. 190).

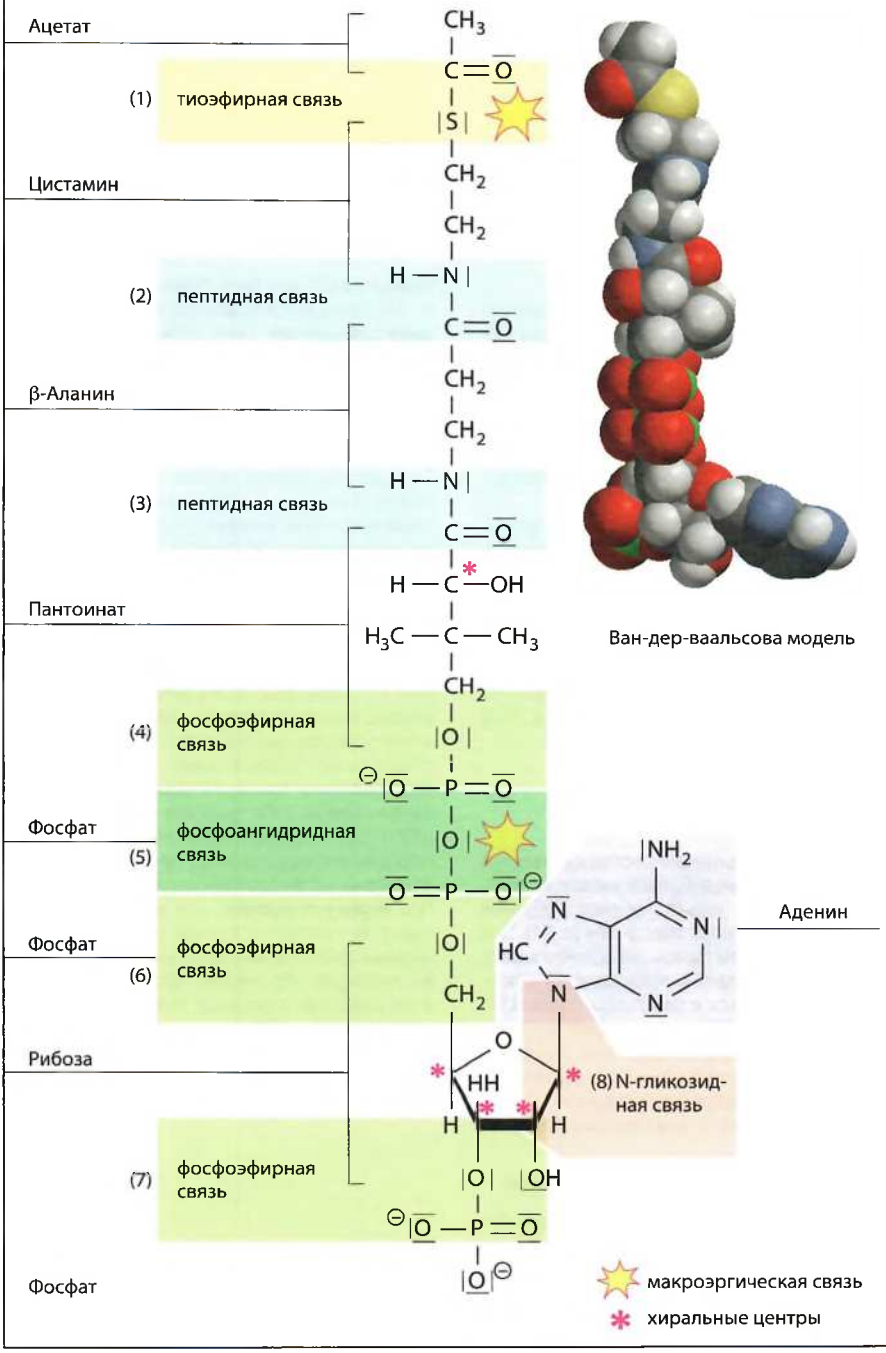
(3) Еще одна амидная связь в молекуле КоА связывает следующий модуль молекулы — остаток **пантоевой кислоты**. Это соединение содержит *хиральный центр* и поэтому может существовать в двух энантиомерных формах (с. 14). В природном КоА встречается лишь одна из двух форм — (*R*)-пантоинат. В организме человека это вещество не синтезируется, а поступает с пищей в виде витамина B_5, **пантотеновой кислоты**, — соединения β-аланина и пантоевой кислоты (с. 404).

(4) Гидроксильная группа при атоме С4 пантоината связана с остатком **фосфорной кислоты** посредством **сложноэфирной связи**. Описанная выше часть молекулы представляет собой функциональное звено. В клетке эта часть молекулы КоА образуется из пантотеновой кислоты. Это звено также присутствует в связанной форме (в форме 4′-фосфопантетеина) в молекуле фермента, называемого *синтазой жирных кислот* (с. 160). В молекуле КоА этот элемент связан с 3′,5′-аденозиндифосфатом.

(5) При соединении двух остатков фосфорной кислоты образуется не эфирная, а макроэргическая **фосфоангидридная связь** (как и в других нуклеозидфосфатах). А вот следующие связи (6) и (7) вновь представляют собой сложноэфирные связи.

(8) Основание аденин связано с атомом С1 **рибозы** посредством **N-гликозидной связи** (с. 44, 74). Атом С1, как и атомы С2, С3 и С4 в остатке рибозы, тоже представляет собой *хиральный центр* (с. 14).

A. Ацетил-кофермент A



ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

При химических реакциях электроны или группы атомов связываются молекулами, обмениваются между молекулами или перемещаются внутри молекул. В этом смысл химических реакций. Ниже на простых примерах проиллюстрированы наиболее важные реакции органической химии. Красными стрелками обозначен процесс передачи электронов.

А. Окислительно-восстановительные реакции

В окислительно-восстановительных реакциях (с. 22) **электроны передаются** от одной молекулы (восстановителя) к другой молекуле (окислителю). Процесс часто сопровождается передачей одного или двух протонов, однако определяющим критерием окислительно-восстановительной реакции служит перенос электронов, когда восстановитель окисляется, а окислитель восстанавливается.

На схеме **А** отражено окисление спирта до альдегида и восстановление альдегида до спирта. В данном случае происходит передача одного *гидрид-иона* (двух электронов и одного протона; см. с. 22) от молекулы спирта к окислителю А. Лишний протон связывается с основанием В, которое выступает в роли катализатора. В реакции восстановления альдегида соединение А—Н играет роль восстановителя, а Н—В служит катализатором.

Б. Взаимодействия кислот и оснований

В отличие от окислительно-восстановительных реакций, при взаимодействии кислот и оснований происходит только перенос протонов (**ионов H^+**) без переноса электронов (с. 24). При диссоциации кислоты (здесь это соляная кислота HCl) вода выступает в роли акцептора протонов и превращается в ион гидроксония H_3O^+. В обратной реакции вода выполняет функцию кислоты и протонирует сопряженное основание Cl^-. С водой взаимодействует основание NH_3 (аммиак), а образуется гидроксид-ион (OH^-) и сопряженная кислота — ион аммония (NH_4^+).

В. Присоединение/элиминирование

Реакции, в которых атомы или молекулы присоединяются к другим молекулам по кратным связям, называются **реакциями присоединения**. Обратный процесс — удаление группы атомов с образованием кратной связи — называют **элиминированием**.

При присоединении воды к алкенам сначала происходит атака иона водорода по двойной связи алкена. Образуется нестабильный *ион карбения*, или *карбкатион*, который притягивает молекулу воды, а в результате отщепления протона образуется спирт. Обратная реакция *дегидратации* (отщепление молекулы воды от молекулы спирта) также катализируется кислотой и протекает с образованием того же промежуточного соединения.

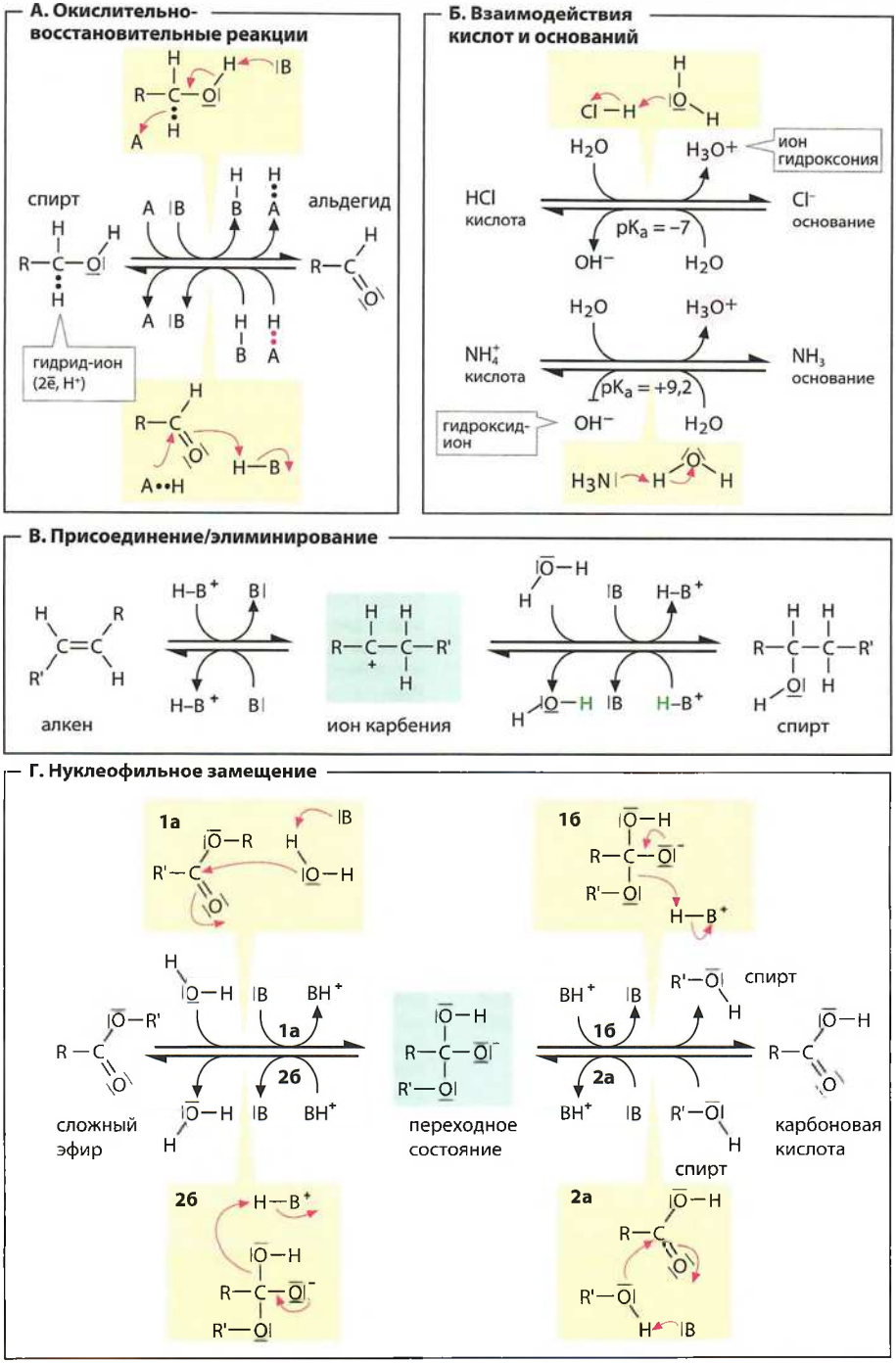
Г. Нуклеофильное замещение

Реакция, в которой одна функциональная группа (с. 16) замещается на другую, называется **реакцией замещения**. Такие реакции могут протекать по механизму нуклеофильного или электрофильного замещения (см. учебник химии).

При нуклеофильном замещении (S_N2) происходит присоединение одной молекулы к другой, а затем отщепление *уходящей группы*.

Гидролиз сложного эфира с образованием спирта и кислоты и этерификация (взаимодействие кислоты со спиртом) — примеры реакций, протекающих по механизму S_N2. Протекание той и другой реакций возможно благодаря полярности двойной связи C=O. При гидролизе эфира от молекулы воды протон отщепляется при участии основания В. Образующийся ион OH^- является сильным нуклеофильным агентом и атакует положительно заряженный карбонильный углерод в молекуле эфира (**1а**), что приводит к возникновению неустойчивого *переходного состояния* с sp^3-гибридизацией. Далее возможно либо удаление молекулы воды (**2б**) с образованием эфира, либо удаление молекулы спирта (ROH) (**1б**) с образованием свободной кислоты. Реакция этерификации (2) протекает через те же стадии, но в обратном направлении.

При **перегруппировке,** или изомеризации (на схеме не показано), группы атомов (функциональных групп) переносятся внутри одной и той же молекулы. Из биохимических процессов к этим реакциям относятся изомеризация сахарофосфатов (с. 138) и изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (с. 180).


А. Окислительно-восстановительные реакции
спирт
альдегид
гидрид-ион (2ē, H⁺)
Б. Взаимодействия кислот и оснований
ион гидроксония
кислота
основание
pKa = –7
pKa = +9,2
гидроксид-ион
В. Присоединение/элиминирование
алкен
ион карбения
спирт
Г. Нуклеофильное замещение
1а
1б
2б
2а
сложный эфир
переходное состояние
карбоновая кислота
спирт

ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

А. Окислительно-восстановительные реакции

Окислительно-восстановительными реакциями, или редокс-реакциями, называют реакции, в которых происходит перенос электронов между реагирующими веществами (с. 20). Как и при реакциях между кислотой и основанием, редокс-реакции тоже всегда проходят *между двумя* соединениями, которые в данном случае называются редокс-парой. Главное различие между двумя компонентами редокс-пары (A_{ox} и A_{red}) заключается в том, что они содержат разное число электронов. Компонент (A_{red}) у которого больше электронов, называется **восстановленной формой** соединения, а другой компонент (A_{ox}) называется **окисленной формой**.

Окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал, E) системы — это способность компонентов этой системы принимать и отдавать электроны. Уравнение Нернста связывает потенциал редокс-системы E со стандартным потенциалом E^0 (постоянная, которая определяется экспериментально) компонентов и с концентрациями обоих компонентов системы. Редокс-потенциал измеряется в вольтах (В) и может быть положительным или отрицательным.

В окислительно-восстановительных реакциях восстановленная форма одного соединения (**восстановитель, B_{red}**) передает электроны окисленной форме другого соединения (**окислитель, A_{ox}**). В результате восстановитель окисляется, а окислитель восстанавливается. Каждый восстановитель способен проявлять активность только в определенных окислительно-восстановительных реакциях. Разность потенциалов между двумя редокс-системами можно определить с помощью **гальванической ячейки**. На рисунке это показано на примере следующей реакции:

$$\text{пируват} + NADH + H^+ \rightarrow \text{лактат} + NAD^+$$

В нормальных условиях система $NAD^+/NADH + H^+$ обладает более высоким отрицательным потенциалом. По этой причине обратная реакция (лактат + NAD^+ → пируват + NADH + H^+) протекать не может. В соответствии со значением восстановительных потенциалов все редокс-пары можно расположить в **ряд**. Спонтанный перенос электронов (например, в дыхательной цепи, с. 130) возможен только в том случае, если редокс-потенциал донора *более отрицателен*, чем потенциал акцептора.

Б. Стандартный потенциал

В таблице представлены значения стандартных потенциалов важных биологических систем. Условились, что для редокс-пары $2H^+/H_2$ в стандартных условиях (когда концентрации всех компонентов системы, включая концентрацию H_3O^+, равны 1 моль/л) стандартный потенциал имеет нулевое значение, $E^0(2H^+/H_2) = 0$. В биохимии обычно считают, что при pH 7 $E^0(2H^+/H_2) = 0$.

В. Биологические редокс-системы

Большинство окислительно-восстановительных процессов в клетке протекает при участии ферментов и растворимых или связанных кофакторов.

В некоторых кофакторах содержатся активные редокс-компоненты — **ионы металлов**. Реакция обычно сопровождается переносом одного электрона (e^-), при этом металл изменяет свою степень окисления. В этих реакциях часто образуются неспаренные электроны, но они локализованы на *d*-орбиталях (с. 12) и поэтому менее опасны, чем неспаренные электроны в атомах неметаллов («свободные радикалы», см. ниже).

Среди других редокс-систем важное значение имеют **дисульфиды** (R—S—S—R) и соответствующие им **тиоспирты,** или **тиолы** (R—SH). Для восстановления дисульфида требуются $2e^-$ и $2H^+$. Реакция протекает в две стадии с образованием очень активного тиорадикала в качестве промежуточного соединения. В клетках существуют специальные защитные системы, предназначенные для обезвреживания свободных радикалов (с. 298).

Для полного восстановления **флавинов** (FMN и FAD, с. 96) требуются $2e^-$ и $2H^+$, промежуточный продукт реакции — *флавиновый радикал*.

В окислительно-восстановительных реакциях **хинонов и хинолов** также образуются свободные радикалы, например *семихиноновый радикал*, но они менее реакционноспособны, чем флавиновые радикалы.

Пиридиннуклеотиды NAD^+ и $NADP^+$ (с. 96) всегда действуют в растворимой форме. Окисленные коферменты содержат ароматическое никотинамидное кольцо, в котором делокализован положительный заряд. На схеме справа представлена *резонансная структура*, в которой обедненный электронами положительно заряженный атом углерода находится в *пара*-положении к атому азота. Если к этой структуре присоединяется гидрид-ион H^-, возникает восстановленная форма NADH или NADPH без образования промежуточного радикала. Поскольку процесс сопровождается высвобождением иона H^+, восстановленную форму пиридиннуклеотида правильно записывать как $NAD(P)H + H^+$, а не $NAD(P)H_2$.

А. Окислительно-восстановительные реакции

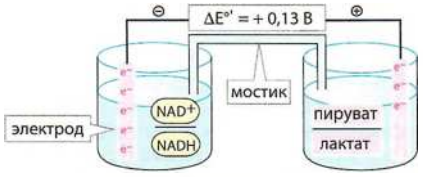
$$A_{ox} + n \cdot e^- \rightleftharpoons A_{red}$$

$$E = E^\circ + \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \cdot \ln \frac{[A_{ox}]}{[A_{red}]}$$

$$A_{ox} + B_{red} \rightleftharpoons A_{red} + B_{ox}$$

$$\Delta E = E_{акцептора} - E_{донора} \qquad \Delta G = -n \cdot F \cdot \Delta E$$

n — число электронов; F — число Фарадея



Б. Стандартный потенциал

Редокс-система	n	E°, В (pH 0)	E°', В (pH 7)
Ферредоксин Fe^{3+}/Fe^{2+}	1	−0,43	−0,43
$H^+/^1/_2H_2$	1	0	−0,41
NAD(P)+/NAD(P)H + H+	2	+0,09	−0,32
Липоамид$_{ox}$ + $2H^+$/липоамид$_{red}$	2	+0,21	−0,23
Пируват + $2H^+$/лактат	2	+0,24	−0,19
FAD(FMN)/$FADH_2$($FMNH_2$)	2	+0,22	−0,13[a]
GSSG/2GSH + $2H^+$	2	+0,31	−0,10
Фумарат/сукцинат + $2H^+$	2	+0,38	−0,03
Убихинон + $2H^+$/убихинол	2	+0,51	+0,13
Cyt *c* (Fe^{3+})/Cyt *c* (Fe^{2+})	1	+0,24	+0,24
$^1/_2O_2$ +2H+/H_2O	2	+1,23	+0,82

GSH — глутатион; GSSH — дисульфид глутатиона; Cyt *c* — цитохром *c*

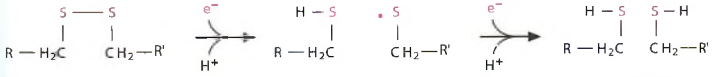
[a]Зависит от белкового окружения

В. Биологические редокс-системы

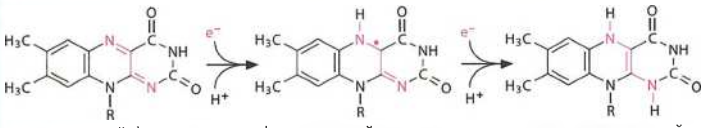
1e⁻ Комплексы металлов



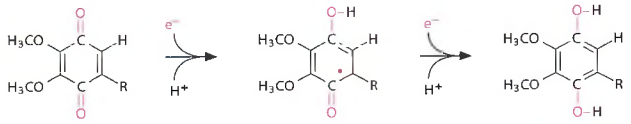
1e⁻ / 1H⁺ Дисульфид/2 тиола



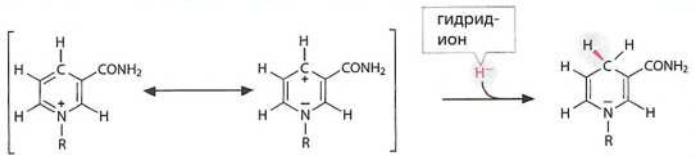
Флавин



Хинон/гидрохинон



1H⁻ NAD(P)⁺



КИСЛОТЫ И ОСНОВАНИЯ

А. Кислоты и основания: термины

В соответствии с определением Брёнстеда **кислотами** называют вещества, способные отдавать ионы водорода (протоны), а **основаниями** называют вещества, способные принимать протоны.

Вода усиливает кислотно-основные свойства растворенных веществ, поскольку сама может выступать в роли кислоты или основания. В водных растворах кислота HA отдает протон растворителю. В результате образуется анион кислоты A^- и протонированная молекула воды — **ион гидроксония** H_3O^+, который обычно упрощенно обозначают H^+. В свою очередь, основания принимают ионы H^+ от молекул воды, что приводит к образованию **гидроксид-ионов** OH^- и протонированных оснований (на схеме не показано; с. 20).

Если для реакции с участием кислот и оснований записать закон действующих масс, это равновесие удобно характеризовать **константой кислотной диссоциации K_a**. Если вместо концентрации протонов и K_a использовать натуральные логарифмы этих величин, получим **уравнение Гендерсона–Хассельбаха**. Это уравнение описывает уровень диссоциации кислоты в зависимости от pH. Если построить график соответствующей зависимости, можно получить **кривую диссоциации** кислоты (нижний рисунок). pH в точке перегиба будет соответствовать pK_a системы.

Б. Пары сопряженных кислот и оснований

В результате реакции между кислотой и основанием всегда образуются **сопряженные** с ними соответственно **основание** и **кислота**. Силу кислоты характеризует ее константа кислотной диссоциации K_a. Чем *меньше* pK_a, тем *сильнее* кислота. Сильным кислотам соответствуют слабые сопряженные основания, и наоборот. Например, очень сильной соляной кислоте соответствует слабое основание хлорид-ион, а слабой кислоте H_2O — очень сильное основание OH^-.

В. Шкала pH

Для воды pK_a равно 15,7 (**Б**), а произведение $[H^+]\cdot[OH^-]$ называется **ионным произведением воды.** $[H^+]\cdot[OH^-] = 10^{-14}$; это величина постоянная, не изменяется даже при растворении в воде других кислот или оснований. Это означает, что в чистой воде при 25 °C концентрации ионов H^+ и OH^- равны. $[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}$ моль/л. Чистая вода имеет **нейтральную кислотность pH 7**. Водные растворы с более высоким содержанием ионов H^+ ($0 < pH < 7$) **кислые**, а с более низким ($7 < pH < 14$) — **щелочные.**

Г. Физиологические значения pH

Значения pH в клетках и во внеклеточной жидкости варьируют лишь в узких пределах. В норме pH крови может изменяться от 7,35 до 7,45 (с. 302), при этом содержание протонов в крови изменяется не более чем на 30%. В цитоплазме pH чуть ниже, чем pH крови (примерно 7,0–7,3). В лизосомах (pH 4,5–5,5; с. 234) концентрация протонов в сотни раз выше, чем в цитоплазме. Экстремальные значения кислотности характерны для желудка (pH 2) и тонкой кишки (pH > 8). Поскольку почки способны выводить как кислоты, так и основания (с. 346), pH мочи может изменяться в широком интервале значений (от 4,8 до 7,5).

Д. Буферные растворы

Краткосрочные изменения кислотности в организме сглаживаются благодаря действию **буферных систем** (с. 302). Буферный раствор представляет собой смесь слабой кислоты (HA) и сопряженного с ней основания (A^-) или слабого основания с сопряженной кислотой. В буферной системе нейтрализуется влияние как протонов, так и гидроксид-ионов.

В первом случае (слева на схеме) основание A^- связывает значительное количество добавленных протонов H^+, в результате чего образуются кислота HA и вода. Если в буферный раствор добавляют гидроксид-ионы (OH^-), они взаимодействуют с HA и образуют основание A^- и воду (справа). В обоих случаях отношение $[HA]/[A^-]$ изменяется, тогда как pH изменяется очень мало. Как показывает **кривая диссоциации** (вверху), буферные системы наиболее эффективно действуют в диапазоне pH, близком к pK_a кислоты. Именно в этой области кривая поднимается наиболее резко, что соответствует наименьшему изменению pH (ΔpH) при соответствующем изменении концентрации (Δc) протонов или гидроксид-ионов. Другими словами, **буферная емкость** $\Delta c/\Delta pH$ данной системы максимальна вблизи значения pK_a.

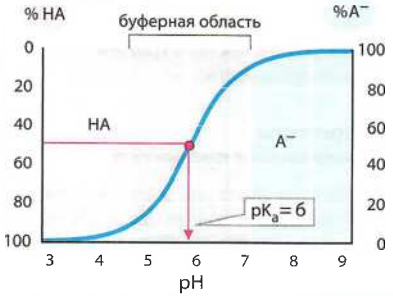
А. Кислоты и основания: термины

$HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$ (K_a)

кислота — основание

Закон действующих масс: $K_a = \frac{[A^-] \cdot [H_3O^+]}{[HA] \cdot [H_2O]}$

Уравнение Гендерсона–Хассельбаха: $pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$



Б. Пары сопряженных кислот и оснований

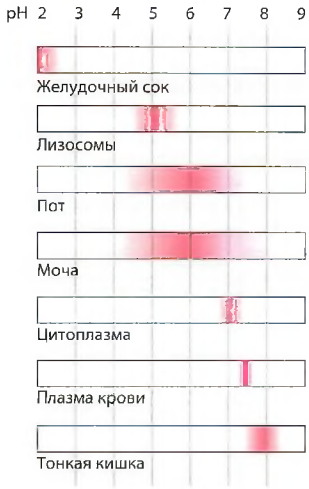
Кислота	Сопряженное основание	pK_a, моль/л	pK_a
HCl	Cl^-	$9{,}0 \cdot 10^{6}$	–7
H_3PO_4	$H_2PO_4^-$	$7{,}0 \cdot 10^{-3}$	2,2
CH_3COOH	CH_3COO^-	$1{,}7 \cdot 10^{-5}$	4,8
H_2CO_3	HCO_3^-	$4{,}3 \cdot 10^{-7}$	6,4
$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	$6{,}3 \cdot 10^{-8}$	7,2
NH_4^+	NH_3	$5{,}6 \cdot 10^{-10}$	9,2
HCO_3^-	CO_3^{2-}	$5{,}6 \cdot 10^{-11}$	10,2
HPO_4^{2-}	PO_4^{3-}	$2{,}2 \cdot 10^{-13}$	12,7
H_2O	OH^-	$2{,}0 \cdot 10^{-16}$	15,7

В. Шкала pH

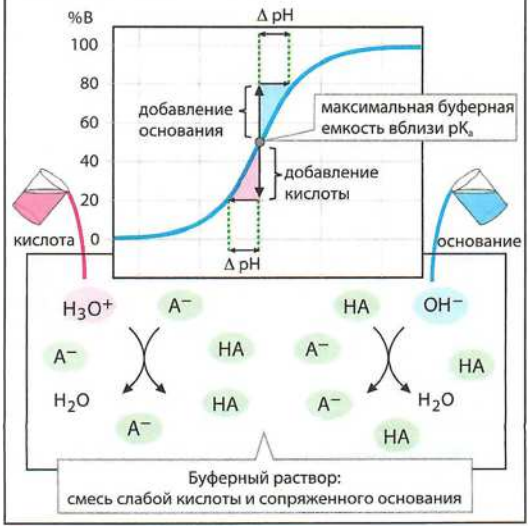
$[H_3O^+]$, моль/л	1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}	10^{-11}	10^{-12}	10^{-13}	10^{-14}
pH	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

кислая область — нейтральная область — щелочная область

Г. Физиологические значения pH



Д. Буферные растворы



ЭНЕРГЕТИКА

Чтобы лучше разобраться в процессах, связанных с запасанием и превращением энергии в живой клетке, полезно сначала вспомнить физические основы этих процессов.

А. Работа и энергия

Энергия и работа — связанные величины; обе измеряются в **джоулях** (1 Дж = 1 Н·м). Ранее в качестве единицы измерения энергии и работы использовали **калорию** (1 кал = 4,187 Дж). По определению, **энергия** — это способность системы совершать работу.

Совершение работы сопровождается изменением потенциала системы. Рассмотрим процесс совершения механической работы (**1**). Благодаря силе притяжения Земли потенциальная энергия любого тела (предмета) тем больше, чем дальше этот предмет находится от центра Земли. То есть предмет, находясь на разной высоте, будет обладать разной потенциальной энергией. Разность этих энергий называется **разностью потенциалов** (ΔP). В нашем примере с водопадом вода самопроизвольно падает вдоль градиента потенциала и в результате осуществляет механическую работу — крутит мельничное колесо.

Величина разных видов энергии и величина работы зависят от двух факторов. **Фактор интенсивности** характеризует напряжение или потенциал данного вида энергии (в в нашем примере он определяется разностью высот). **Фактор емкости** — это мера количества переносимого вещества (в нашем примере — масса воды). В случае электрической работы (**2**) роль фактора интенсивности играет напряжение (разность потенциалов между источником тока и «землей»), а роль фактора емкости — количество переносимых зарядов.

Химическую работу (**3**) и химическую энергию можно определить аналогичным образом. В данном случае в роли фактора интенсивности выступает **химический потенциал** молекулы или группы молекул. Этот потенциал называют **свободной энтальпией** (энергией Гиббса) и обозначают буквой G. При самопроизвольном взаимодействии молекул образуются продукты с более низким химическим потенциалом, чем у исходных веществ. Разность химических потенциалов реагирующих веществ и продуктов реакции (**изменение энергии Гиббса, ΔG**) и служит мерой движущей силы реакции. В роли емкостного фактора выступает количество реагирующих веществ (в молях).

Б. Сохранение и превращение энергии

Энергия может существовать в разных формах (например, механическая, электрическая, химическая энергия, энергия излучения). Энергию нельзя создать или уничтожить, но можно преобразовать из одной формы в другую. Например, в процессе **фотосинтеза** энергия света переходит в химическую энергию, а в органах некоторых животных химическая энергия, наоборот, превращается в свет. В **мышцах** (с. 350) химическая энергия превращается в механическую работу и тепло или при возникновении **электрохимического градиента** (с. 118) в электрическую энергию.

В. Энергетика биохимических процессов

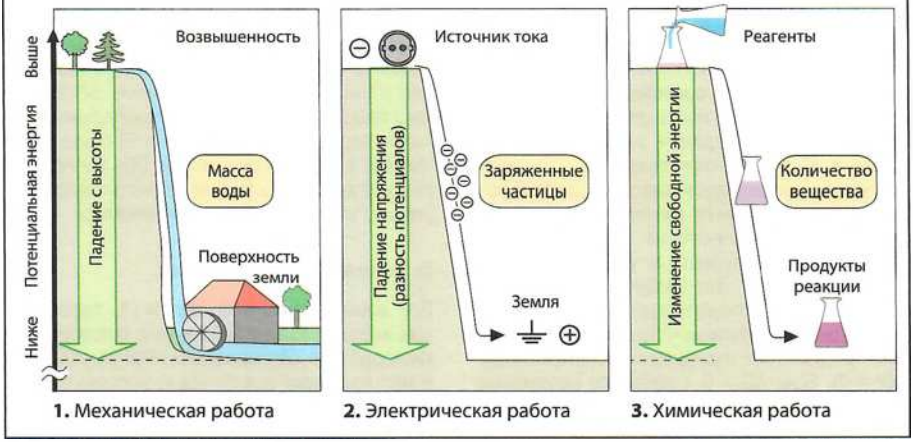
Из жизненного опыта мы знаем, что вода сама по себе никогда не потечет вверх. Возможность спонтанного протекания процесса зависит от того, положительное или отрицательное значение имеет разность потенциалов исходного и конечного состояний ($\Delta P = P_2 - P_1$). Если $P_2 < P_1$, то $\Delta P < 0$, данный процесс может происходить (может совершаться работа). Такие процессы называют **экзергоническими** (**1**).

Если $\Delta P = 0$, говорят, что система находится **в равновесии** (**2**). Если же $\Delta P > 0$, такой процесс называется **эндергоническим** (**3**) и самопроизвольно *не* протекает.

Для осуществления эндергонического процесса необходимо воспользоваться принципом **энергетического сопряжения**. Если тела с массами M_1 и M_2 подвешены на концах одного шнура, перекинутого через блок, тело с массой M_1 будет двигаться вверх, даже если эта часть процесса эндергоническая. Таким образом, при сопряженном процессе определяющим фактором становится *сумма* двух разностей потенциалов ($\Delta P_{эфф} = \Delta P_1 + \Delta P_2$). Если $\Delta P_{эфф} < 0$, такой процесс возможен.

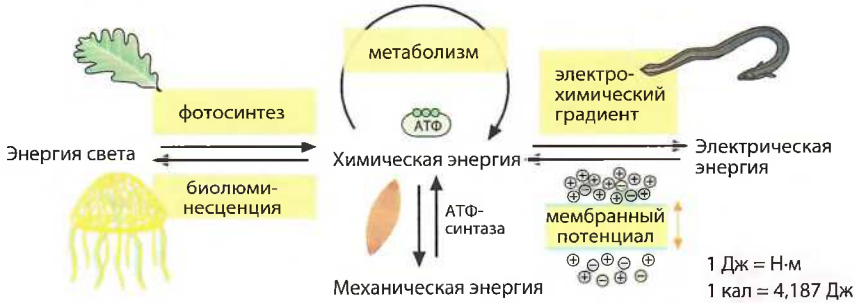
Во всех живых существах химическая энергия запасается в молекулах **аденозинтрифосфата** (**АТФ**; с. 114). Эндергонические процессы в живых организмах обычно протекают за счет экзергонического процесса расщепления АТФ (с. 116).

А. Работа и энергия

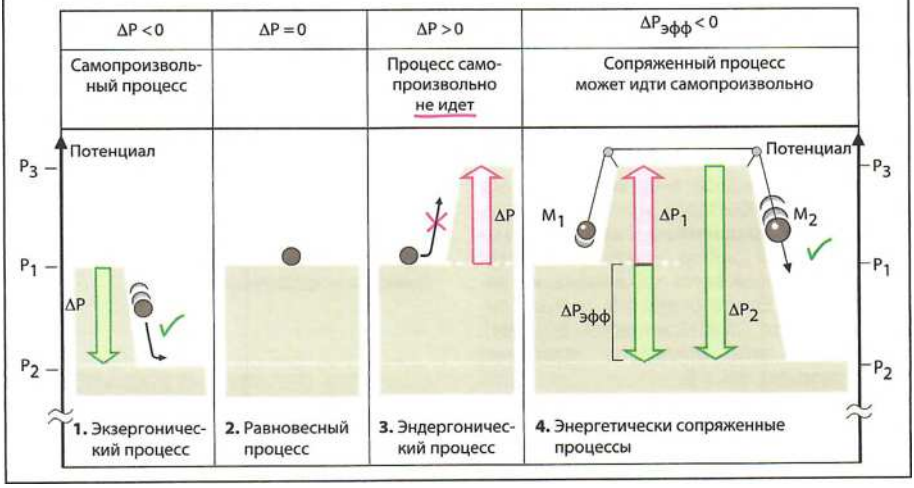


1. Механическая работа **2.** Электрическая работа **3.** Химическая работа

Б. Сохранение и превращение энергии



В. Энергетика биохимических процессов



ТЕРМОДИНАМИКА

А. ΔG и химическое равновесие

Со временем каждая химическая реакция приходит в **равновесное состояние**, когда прямая и обратная реакции протекают с одинаковой скоростью. Концентрации реагирующих веществ (A, B) и продуктов реакции (C, D) в этом состоянии описываются **законом действующих масс**. **Константа равновесия K** напрямую связана с изменением свободной энергии реакции в стандартных условиях (с. 26): $\Delta G^\circ = -RT \cdot \ln K$. Это уравнение справедливо для любых концентраций веществ. Если $\Delta G < 0$, реакция протекает спонтанно до тех пор, пока не достигает равновесного состояния (до $\Delta G^\circ = 0$). Если $\Delta G > 0$, *спонтанное* протекание реакции невозможно (эндергонический процесс; с. 26). В биохимии ΔG обычно соотносят с pH 7, используя символ ΔG′ или $\Delta G^{\circ\prime}$.

Рассмотрим два примера реакций с переносом групп. В молекуле АТФ (ATP; с. 114) концевая фосфатная группа обладает высоким химическим потенциалом, и ее перенос на молекулу воды (реакция **а**) является **экзергоническим** процессом. Равновесное состояние ($\Delta G = 0$) достигается лишь после гидролиза 99,5% исходного количества АТФ. АТФ и родственные соединения являются **эффективными переносчиками** фосфатных групп. Количественно это выражается высоким значением **ΔG гидролиза**: $\Delta G^{\circ\prime} = -32$ кДж/моль.

Напротив, в **эндергоническом** процессе переноса аммонийной группы (NH_4^+) на глутамат (Glu, реакция **б**; $\Delta G^{\circ\prime} = +14$ кДж/моль) равновесие достигается при превращении всего лишь 4% субстратов, так что в этой реакции образуется минимальное количество глутамина (Gln). Эффективный синтез глутамина из Glu и NH_4^+ возможен лишь за счет сопряженной реакции (с. 26, 116).

Б. Уравнение Гиббса–Гельмгольца

Изменение свободной энергии Гиббса, ΔG, зависит от трех факторов, и эта зависимость описывается **уравнением Гиббса–Гельмгольца**. Первый фактор — тепловой эффект реакции — определяется как **изменение энтальпии, ΔH**. Если в результате реакции выделяется тепло (экзотермическая реакция), $\Delta H < 0$, если тепло поглощается (эндотермическая реакция), $\Delta H > 0$.

Под влиянием таких факторов, как **изменение энтропии (ΔS)** и **температура реакции (T)**, эндотермические реакции тоже могут протекать спонтанно.

Энтропия является **мерой упорядоченности системы**. Чем выше энтропия, тем менее упорядочена система. Таким образом, если процесс приводит к увеличению беспорядка в системе (а опыт подсказывает, что это наиболее вероятный ход событий), значение ΔS для такого процесса — величина положительная. Усиление порядка в системе ($\Delta S < 0$) обязательно требует энергетических затрат. Оба эти положения являются следствиями важного закона природы — второго начала термодинамики.

В. Энтальпия и энтропия

При **взрыве гремучей смеси** (**1**) газообразный водород взаимодействует с газообразным кислородом с образованием жидкой воды. Как и многие другие окислительно-восстановительные реакции, эта реакция протекает с выделением большого количества тепла ($\Delta H << 0$). Однако в процессе реакции увеличивается степень упорядоченности системы, поскольку общее количество молекул снижается на одну треть и вместо хаотически движущихся молекул газов образуются более упорядоченно организованные молекулы воды. Из-за повышения упорядоченности системы ($\Delta S < 0$) член уравнения $-T\Delta S$ становится величиной положительной, но его вклад с избытком компенсируется высоким положительным тепловым эффектом реакции, так что реакция имеет выраженный экзергонический характер ($\Delta G << 0$).

Растворение соли в воде (**2**) — процесс эндотермический ($\Delta H > 0$), приводящий к охлаждению реакционной смеси. Тем не менее этот процесс тоже может происходить самопроизвольно, что объясняется *разупорядочением* системы. В кристалле соли ионы Na^+ и Cl^- занимают фиксированные положения в узлах кристаллической решетки, а при переходе в раствор они начинают совершать независимые хаотические движения. Снижение степени упорядоченности ($\Delta S > 0$) приводит к тому, что член уравнения $-T\Delta S$ становится отрицательным. Это компенсирует положительное значение ΔH и объясняет отрицательное итоговое значение ΔG. Образование упорядоченных структур жира в воде (с. 34) и формирование трехмерной структуры белка (с. 70) тоже в значительной степени определяются энтропийным фактором.

А. ΔG и химическое равновесие

$A + B \rightleftharpoons C + D$

Равновесная реакция:

Закон действующих масс $K = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$

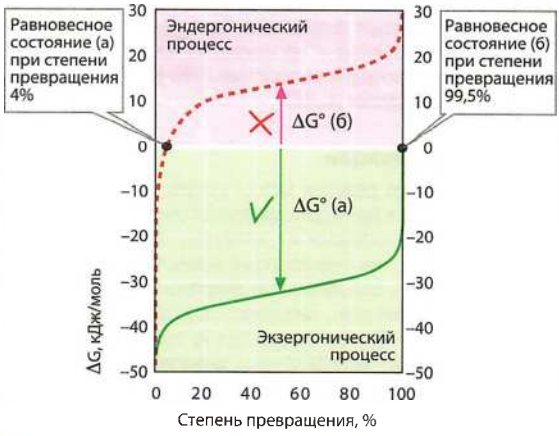
Связь между K и ΔG° в стандартных условиях:

$$\Delta G^\circ = -R \cdot T \cdot \ln K$$

Для любой концентрации реагирующих веществ:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + R \cdot T \cdot \ln \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

R = 8314 Дж/(моль · К) – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура, К



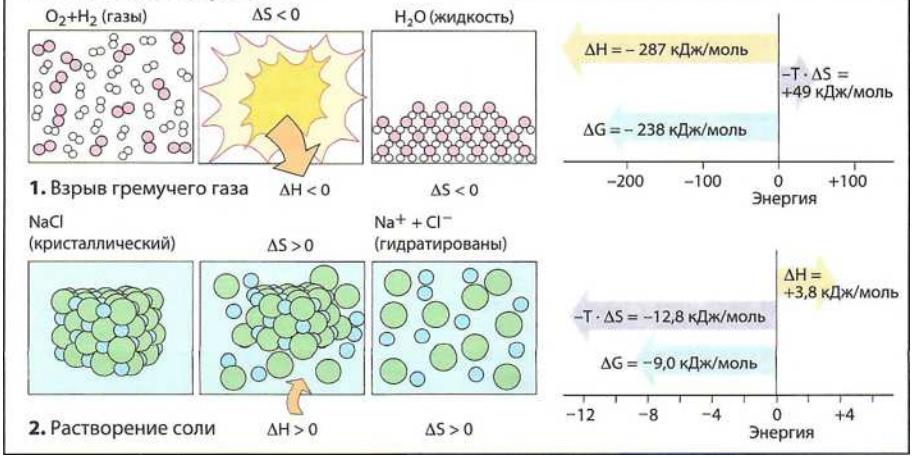
(б) $Glu + NH_4^+ \rightleftharpoons Gln + H_2O$

(а) $ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P_i$

Б. Уравнение Гиббса–Гельмгольца



В. Энтальпия и энтропия



КАТАЛИЗ

Катализаторами называют вещества, которые ускоряют химические реакции, но сами при этом не расходуются. В клетках роль катализаторов обычно играют **ферменты**. Некоторые химические превращения в организме катализируются специфическими молекулами РНК, называемыми *рибозимами* (с. 82).

А. Энергия активации

Многие химические реакции между органическими веществами в растворах протекают очень медленно вне зависимости от величины ΔG. Это связано с тем, что реагирующие вещества должны преодолеть определенный энергетический барьер. Рассмотрим, например, простейшую реакцию A → B (**1**). Как реагент A, так и продукт B обладают определенным **химическим потенциалом** (соответственно $P_{реаг}$ и $P_{пр}$). Изменение свободной энергии реакции (ΔG) соответствует разности этих потенциалов. Чтобы превратиться в B, A сначала должно преодолеть энергетический барьер, высота которого, P_a, больше высоты $P_{реаг}$. Разность потенциалов $P_a - P_{реаг}$ называется **энергией активации** ($\mathbf{E_a}$) и измеряется в кДж/моль. Принципиальная возможность превращения A в B объясняется тем, что некоторые молекулы могут иметь очень высокий потенциал, например, за счет соударений с другими молекулами. Если полученная молекулой энергия выше значения E_a, она может превратиться в B.

Распределение молекул по уровням энергии представлено на графиках (**2**) и (**3**). Отношение Δn/n описывает долю молекул с запасом энергии не ниже значения E. Например, при 27 °C около 10% молекул имеют энергию выше 6 кДж/моль. На графике (**3**) отражается количество молекул с энергией около 50 кДж/моль. По статистике, при температуре 27 °C лишь две из 10^9 молекул обладают таким уровнем энергии, а при температуре 37 °C их уже четыре.

Б. Принципы катализа

Катализатор создает новый путь для протекания реакции. Если у промежуточного соединения в реакции с катализатором (**2**) уровень энергии активации будет ниже, чем у промежуточного соединения в реакции без катализатора (**1**), реакция (**2**) будет протекать быстрее, даже при наличии нескольких промежуточных соединений. Так как исходные вещества и продукты в обеих реакциях одинаковы, наличие катализатора не влияет на величину ΔG. Катализаторы (и ферменты в том числе) в принципе *не способны* смещать равновесие катализируемой реакции.

Утверждать, что «катализатор снижает энергию активации реакции», некорректно, поскольку в присутствии катализатора протекает *совершенно другая реакция*.

В. Разложение пероксида водорода под действием иодид-ионов

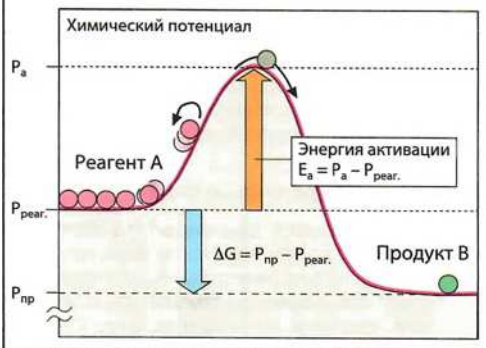
В качестве примера рассмотрим каталитическую реакцию разложения пероксида водорода (H_2O_2), приводящую к образованию кислорода и воды. Без катализатора (**1а**, **2а**) молекула H_2O_2 сначала распадается на молекулу воды и атомарный кислород [O], который взаимодействует с другой молекулой H_2O_2, в результате чего образуется еще одна молекула воды и молекула кислорода O_2. Энергия активации данной реакции достаточно высока (75 кДж/моль).

В присутствии **иодид-ионов** (I^-) в качестве промежуточного соединения вместо атомарного кислорода образуется гипоиодит (OI^-), который взаимодействует с новой молекулой H_2O_2, образуя воду и молекулярный кислород (**1б**, **2б**). На этой стадии иодид-ион высвобождается и может снова вступать в реакцию. Энергия активации этой реакции ниже (56 кДж/моль), что объясняет ускорение реакции в 2100 раз по сравнению с реакцией без катализатора, поскольку скорость реакции зависит от энергии активации экспоненциальным образом: $v \sim e^{-Ea/RT}$.

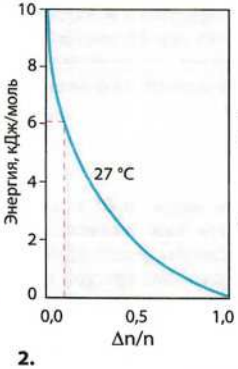
Фермент *каталаза*, защищающий клетки от токсического воздействия пероксида водорода (с. 298), обладает гораздо более высокой каталитической активностью. Энергия активации катализируемой этим ферментом реакции составляет всего 23 кДж/моль, что приводит к ускорению реакции в $1{,}3 \cdot 10^9$ раз по сравнению с реакцией без катализатора.

Каталаза — один из самых эффективных ферментов. Единственная молекула фермента может осуществить превращение 10^8 (т. е. сотни миллионов) молекул H_2O_2 за секунду.

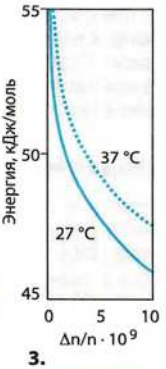
А. Энергия активации



1. Энергетический профиль реакции

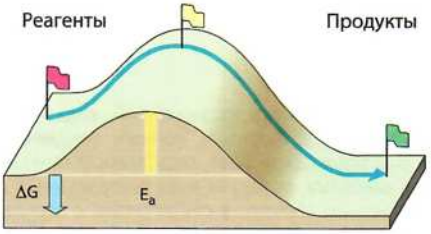


2.

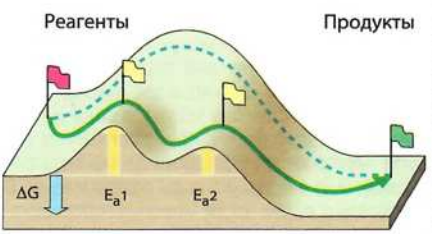


3.

Б. Принципы катализа



1. Энергетический профиль без катализатора



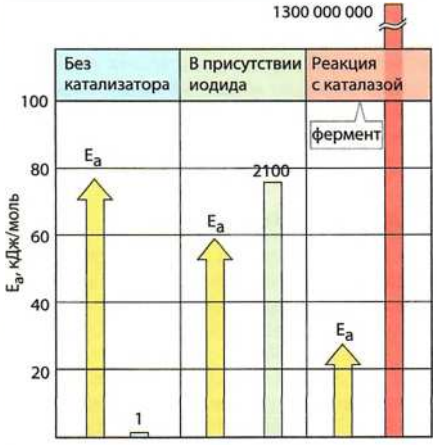
2. Энергетический профиль с катализатором

В. Разложение пероксида водорода под действием иодид-ионов

Без катализатора	
1а	$H_2O_2 \longrightarrow H_2O + [O]$
2а	$[O] + H_2O_2 \longrightarrow H_2O + O_2$
1а+2а	$H_2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow 2\,H_2O + O_2$

Иодид-ион как катализатор	
1б	$H_2O_2 + I^- \longrightarrow H_2O + O{-}I^-$
2б	$O{-}I^- + H_2O_2 \longrightarrow H_2O + O_2 + I^-$
1б+2б	$H_2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow 2\,H_2O + O_2$

1. Реакции



2. Энергия активации

ВОДА КАК РАСТВОРИТЕЛЬ

Как известно, жизнь зародилась и эволюционировала в воде и до сих пор во многом от нее зависит. Поэтому понятно, что свойства воды в значительной степени влияют на функционирование живых существ.

А. Вода и метан

Уникальные свойства **воды** (H_2O) становятся понятны, если сравнить воду, например, с **метаном** (CH_4). Обе молекулы имеют одинаковую массу и размер, однако температура кипения воды (+100 °C) намного выше температуры кипения метана (–162 °C). По этой причине на поверхности Земли вода находится в жидком состоянии, а метан — в газообразном. Высокая температура кипения воды связана с ее высокой энтальпией испарения, которая, в свою очередь, объясняется неравномерным распределением электронной плотности между атомами в молекуле воды. Молекула воды представляет собой тетраэдр, две вершины которого заняты свободными электронными парами кислорода (показаны зеленым цветом), а две другие — атомами водорода. Поэтому молекула воды H–O–H имеет v-образную форму. Кроме того, из-за высокой электроотрицательности атома кислорода связи O–H в молекуле воды поляризованы. В результате в одной части молекулы сосредоточен отрицательный заряд (δ) порядка –0,4, а в другой части — соответствующий положительный заряд. Пространственное разделение положительного и отрицательного зарядов придает молекуле свойства **электрического диполя**. По этой причине молекулы воды притягиваются друг к другу, как мельчайшие магниты. При испарении воды на разрушение этих взаимодействий затрачивается значительная энергия. Напротив, молекулы метана не имеют свойств диполя и поэтому весьма слабо взаимодействуют друг с другом. Поэтому жидкий метан испаряется при очень низкой температуре.

Б. Водородные связи

Кроме диполь-дипольных взаимодействий на поведение молекул воды значительное влияние оказывают **водородные связи**. Такой тип нековалентной связи возникает также в молекулах белков и ДНК (с. 66, 78). Образование водородных связей можно рассматривать как этап кислотно-основной реакции: протоны из групп –OH, –NH и –SH (доноры) взаимодействуют со свободными электронными парами (особенно атомов O, N и S), но не покидают своего исходного положения. Энергия водородной связи (10–40 кДж/моль) значительно ниже энергии ковалентной связи (около 400 кДж/моль). Однако ввиду множества водородных связей, возникающих между молекулами воды и макромолекулами, они вносят весьма существенный вклад в стабилизацию макромолекул.

В. Структура воды и льда

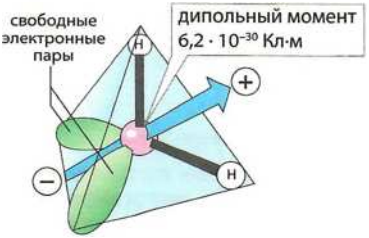
Молекулы жидкой воды находятся в постоянном движении, но при этом часто образуют тетраэдрическую сеть («кластеры» воды; слева на рисунке). При понижении температуры количество таких кластеров увеличивается, а при 0 °C вода начинает кристаллизоваться. Во **льду** большинство молекул воды зафиксировано в виде **гексагональной решетки** (справа на рисунке). Поскольку расстояния между молекулами воды в твердом состоянии в среднем больше, чем в жидкости, плотность льда меньше плотности воды.

Г. Гидратация

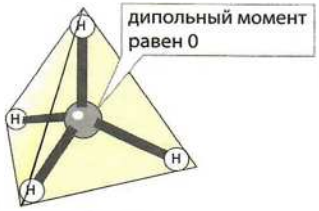
В отличие от других жидкостей, вода — прекрасный растворитель **ионных соединений**. В электрическом поле, создаваемом катионами и анионами, молекулы воды выстраиваются регулярным образом в соответствии с зарядами этих ионов. Они образуют **гидратную оболочку**, экранирующую центральный ион от других заряженных ионов. Поэтому ионы металлов в водных средах часто изображают в виде гексагидратов ($[Me(H_2O)_6^{2+}]$, справа на рисунке). В части оболочки, непосредственно прилегающей к иону металла, молекулы воды практически иммобилизованы и сопровождают ион при всех его перемещениях. Диэлектрическая проницаемость воды достаточно высока (ε = 78*); это означает, что электростатическое притяжение между ионами в воде уменьшается в 78 раз. Заряженные группы органических соединений (карбоксильные, фосфатные, аммонийные) также сильно гидратированы и помогают этим соединениям растворяться в воде. Незаряженные молекулы с несколькими гидроксильными группами, такие, как глицерин (слева) или сахара, тоже хорошо растворяются в воде, поскольку образуют с молекулами воды водородные связи. Такие молекулы называют **гидрофильными**.

* В отечественной литературе диэлектрическая проницаемость воды считается равной 81. — *Прим. ред.*

А. Вода и метан

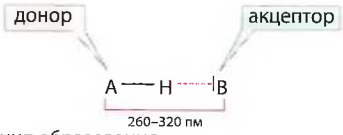


Вода, мол. масса 18

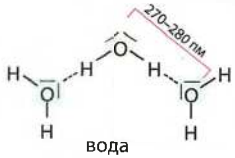


Метан, мол. масса 16

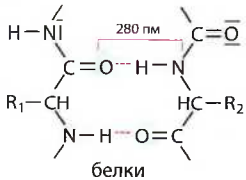
Б. Водородные связи



1. Принцип образования



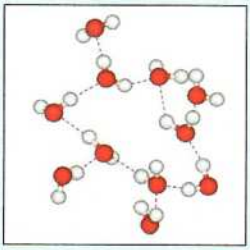
вода



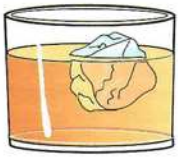
2. Примеры

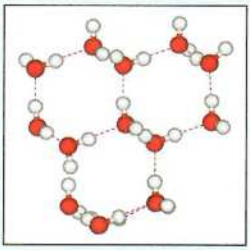
белки

В. Структура воды и льда



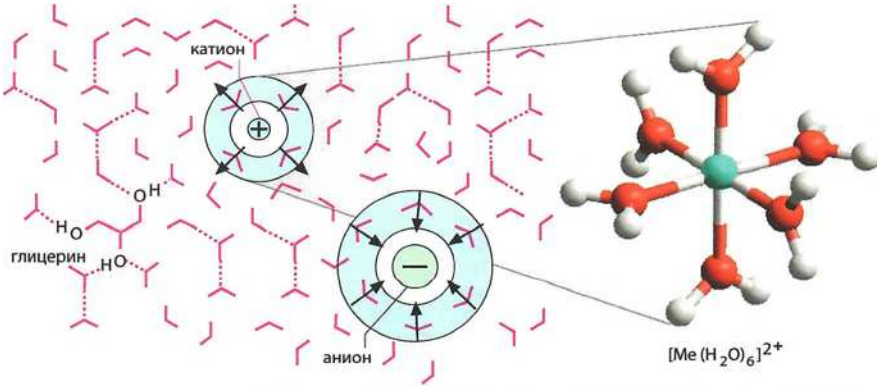
Жидкая вода:
плотность 1,0 г/см³,
короткоживущие кластеры





Лед:
плотность 0,92 г/см³,
гексагональная решетка

Г. Гидратация



ГИДРОФОБНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Вода — прекрасный растворитель для ионных соединений и соединений с поляризованными связями (с. 32). Соединения такого типа называют **полярными**, или **гидрофильными**. Напротив, соединения, состоящие в основном из углеводородных фрагментов, растворяются в воде очень плохо, их называют **неполярными**, или **гидрофобными**.

А. Растворимость метана

Для объяснения гидрофобных свойств углеводородов полезно рассмотреть энергетические закономерности (с. 26) процесса растворения. На верхней диаграмме представлены энергетические параметры для самого простого углеводорода — **метана**, которые связаны между собой уравнением Гиббса–Гельмгольца (с. 28). Как видно, переход газообразного метана в водный раствор является экзотермическим процессом ($\Delta H < 0$). Тем не менее в ходе этого процесса свободная энергия ΔG° увеличивается (эндергонический процесс), поскольку энтропийный фактор $T\Delta S^\circ > 0$. Понятно, что в данном процессе изменение энтропии $\Delta S^\circ < 0$, т. е. раствор метана в воде имеет *более упорядоченную* структуру, чем чистая вода и газообразный метан. Одна из причин этого состоит в том, что молекулы метана в воде в значительной степени теряют свою подвижность. Но важнее здесь то, что вода образует вокруг неполярных молекул сетчатую структуру (типа **«клатратов»**), которая, как и в случае льда, стабилизирована водородными связями. Это сильно повышает упорядоченность молекул воды, причем эффект тем значительнее, чем больше площадь контакта водной и неполярной фаз.

Б. Гидрофобный эффект

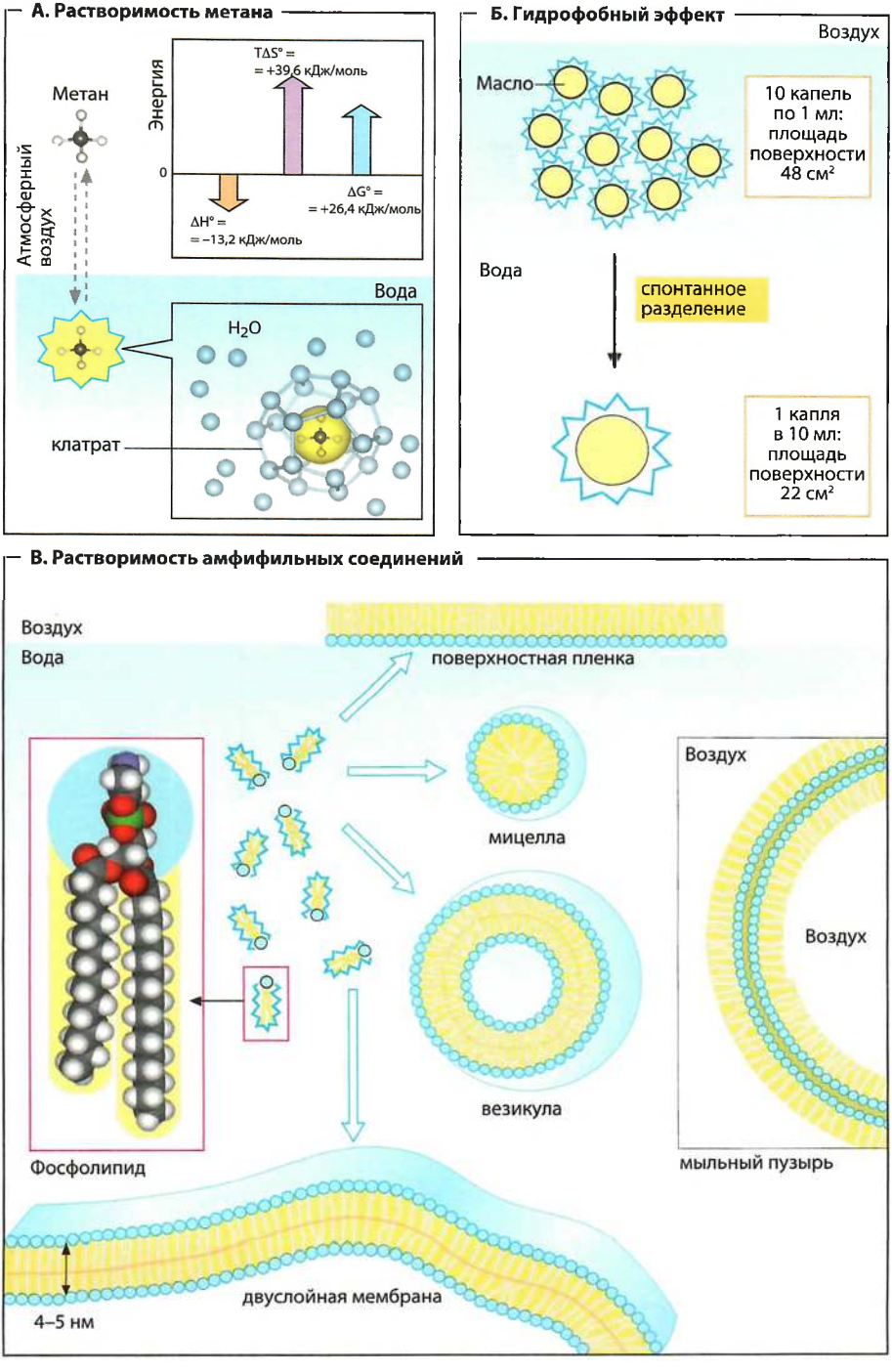
Привычная картина — самопроизвольное разделение водной и масляной фаз — объясняется тем, что образование клатратных структур энергетически невыгодно. Если смесь воды и масла энергично встряхнуть, сначала образуется взвесь мельчайших капелек масла в воде, но затем они спонтанно сливаются, образуя более крупные капли, и, наконец, две фазы разделяются полностью. При одном и том же общем объеме крупная капля имеет меньшую площадь поверхности, чем несколько мелких капель. Таким образом, при разделении фаз происходит уменьшение площади поверхности контакта между водой и маслом и, следовательно, уменьшение количества клатратных комплексов. Поэтому для данного процесса $\Delta S > 0$ (степень упорядоченности *снижается*), и отрицательное значение выражения $-T\Delta S$ приводит к тому, что процесс является экзергоническим ($\Delta G < 0$) и протекает самопроизвольно.

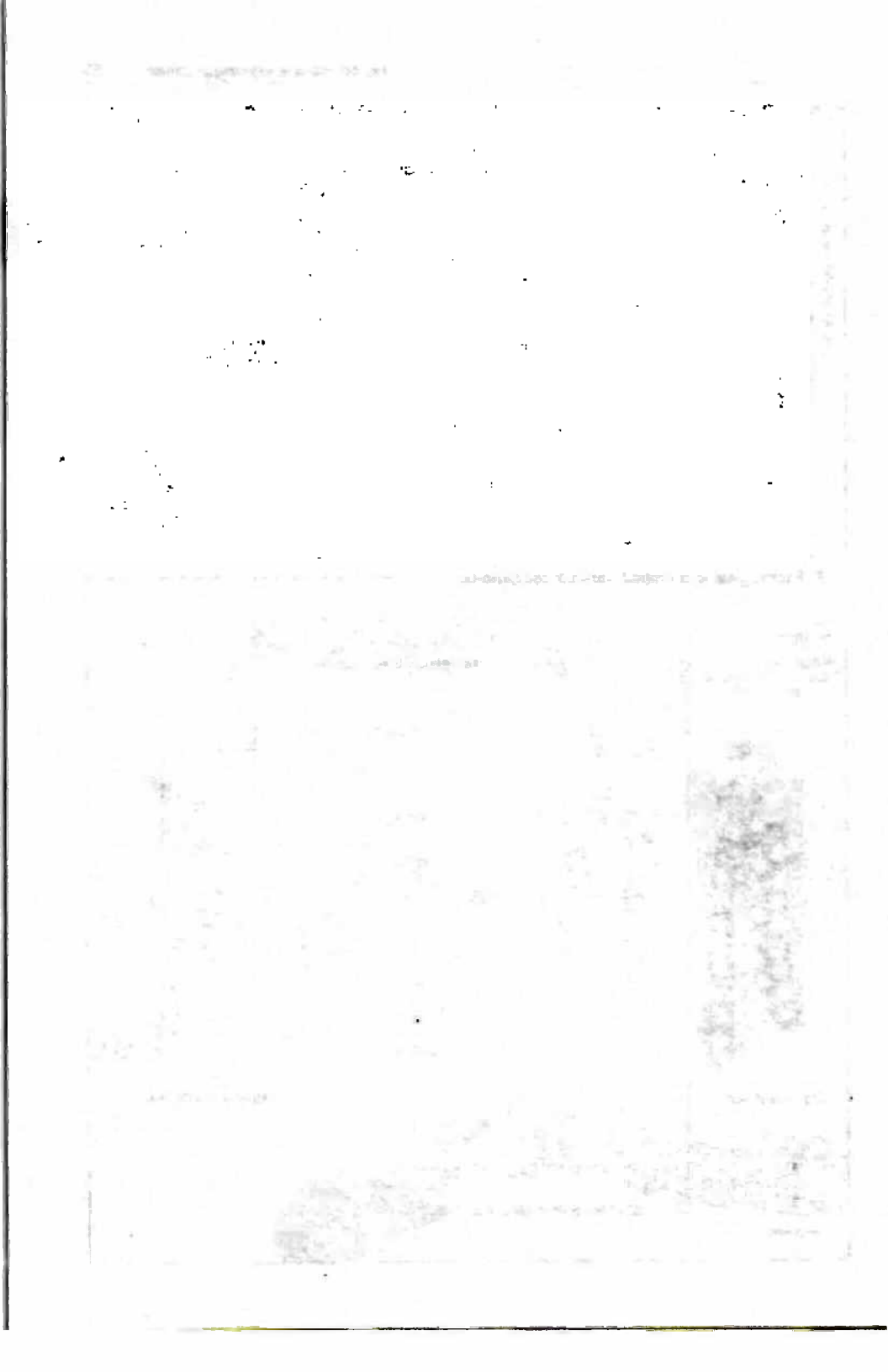
В. Растворимость амфифильных соединений

Соединения, содержащие как полярные, так и неполярные группы, называются **амфифильными**. К этой группе соединений относятся мыло (с. 48), фосфолипиды (с. 50) и желчные кислоты (с. 330).

В результате «гидрофобного эффекта» амфифильные соединения самопроизвольно организуются в воде таким образом, чтобы уменьшить поверхность контакта неполярных участков молекул и воды. На поверхности воды они обычно образуют однослойные **поверхностные пленки** (вверху на рисунке), так что полярные «головки» молекул находятся в воде. **Мыльные пузыри** (справа) представляют собой **двойной слой** молекул мыла с тонким слоем воды посередине. В зависимости от концентрации амфифильные соединения образуют в воде либо **мицеллы** (сферы с направленными наружу полярными головками молекул), либо протяженные **двуслойные мембраны**. Большинство биологических мембран построено именно по такому принципу (с. 218). Полые мембранные пузырьки называют **везикулами**. Такие структуры служат для переноса веществ в клетках и в крови (с. 224).

Разделение водной и масляной фаз можно предотвратить, добавив к раствору вещество с выраженными амфифильными свойствами. В таком случае при взбалтывании смеси образуется достаточно стабильная **эмульсия**. В эмульсии на поверхности капелек масла находятся амфифильные молекулы, обеспечивающие полярность поверхности (не показано). Образование эмульсий жиров в крови с помощью желчных кислот и фосфолипидов — необходимое условие для переваривания жиров (с. 284).


А. Растворимость метана
Энергия
TΔS° =
= +39,6 кДж/моль
Метан
Атмосферный воздух
0
ΔG° =
= +26,4 кДж/моль
ΔH° =
= –13,2 кДж/моль
Вода
H2O
клатрат
Б. Гидрофобный эффект
Воздух
Масло
10 капель по 1 мл: площадь поверхности 48 см²
Вода
спонтанное разделение
1 капля в 10 мл: площадь поверхности 22 см²
В. Растворимость амфифильных соединений
Воздух
Вода
поверхностная пленка
мицелла
везикула
Фосфолипид
Воздух
Воздух
мыльный пузырь
двуслойная мембрана
4–5 нм



Биомолекулы

ХИМИЯ САХАРОВ

Углеводами называют природные карбонильные соединения (альдегиды и кетоны), содержащие несколько гидроксильных групп. К этому классу соединений относятся **простые сахара** (**моносахариды**) и их полимеры — **олигосахариды** и **полисахариды**.

А. Структура моносахаридов

Очень важный природный моносахарид **D-глюкоза** представляет собой алифатический альдегид, состоящий из шести атомов углерода, пять из которых связаны с гидроксильной группой (**1**). Атомы углерода C2–C5 являются хиральными центрами (с. 14), поэтому, кроме D-глюкозы, существует еще 15 других изомерных *альдогексоз*, хотя не все они важны в природе (с. 40). Большинство природных моносахаридов имеют такую же конфигурацию атома C5, как в D-глицеральдегиде (они принадлежат к **D-ряду**).

В нейтральных водных растворах менее 0,1% молекул глюкозы находится в линейной форме (**1**). Объясняется это внутримолекулярной перестройкой, в результате которой одна из гидроксильных групп молекулы присоединяется к альдегидной группе *той же* молекулы (**2**). В результате образуется циклический **полуацеталь** (с. 16). В альдогексозах чаще всего в эту реакцию вступает гидроксильная группа при атоме C5, что приводит к образованию шестичленного пиранозного кольца. Сахара с такой структурой называют **пиранозами**. Если же в реакцию вступает гидроксильная группа при атоме C4, образуется пятичленное **фуранозное кольцо**.

Циклические моносахариды обычно изображают с помощью **проекционных формул Хеуорса** (**2**). При таком способе изображения на кольцо как бы смотрят сверху. В зависимости от конфигурации молекулы заместители при хиральных атомах углерода могут оказаться как над кольцом, так и под ним. Те OH-группы, что в проекциях Фишера (**1**) изображены *справа*, в проекциях Хеуорса оказываются *под* плоскостью кольца, а те, что были *слева*, оказываются *над* этой плоскостью.

Но на самом деле пиранозное кольцо не плоское, а имеет форму *кресла*. На схеме (**3**) представлены две обычные конформации D-глюкопиранозы. В конформации $^1C_4$ (нижняя формула) большинство OH-групп расположено перпендикулярно к поверхности кольца, как в проекции Хеуорса (**аксиальное**, или **a**-положение). В более стабильной конформации $^4C_1$ (верхняя формула) OH-группы находятся в **экваториальном**, или **e**-положении.

Б. Реакции моносахаридов

В обмене веществ задействованы многие формы (производные) моносахаридов. Ниже на примере D-глюкозы обсуждаются только некоторые самые важные реакции.

1. Мутаротация. Альдозы в циклической форме, в отличие от линейной формы, имеют дополнительный хиральный центр у атома C1 (схема **A**, в центре). Соответствующие изомерные формы называют **аномерами**. В молекуле β-аномера (в центре слева) OH-группа у атома C1 (аномерная OH-группа) и CH_2OH-группа у атома C6 находятся *по одну сторону* плоскости кольца. В молекуле α-аномера (в центре справа) они расположены *по разные стороны* плоскости кольца. Реакции взаимного превращения аномеров называются *реакциями мутаротации*.

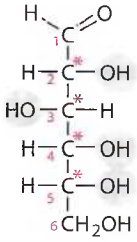
2. Окисление и восстановление. Восстановление аномерного центра C1 приводит к образованию сахароспирта *сорбитола* (*сорбита*). При окислении альдегидной группы у атома C1 образуется глюконолактон — внутримолекулярный сложный эфир (лактон) *глюконовой кислоты*. При окислении глюкозы по атому C6 образуется высокополярная *глюкуроновая кислота*. Это вещество играет важную роль в процессах биотрансформации в печени (с. 332).

3. Образование гликозидов. При взаимодействии аномерной OH-группы сахара со спиртом выделяется молекула воды и образуется *O-гликозид* (на рисунке — α-метилглюкозид). Гликозидная связь отличается от обычной эфирной связи, поскольку OH-группа у атома C1 принадлежит полуацеталю. В олигосахаридах и полисахаридах тоже встречаются O-гликозидные связи. Реакция аномерной OH-группы с NH_2- или NH-группой приводит к образованию *N-гликозида* (не показано).

4. Эпимеризация. В слабощелочных растворах глюкоза находится в равновесии с *D-фруктозой* и *D-маннозой* (через промежуточное образование эндиола; не показано). Глюкоза и манноза различаются расположением групп при атоме C2. Такие пары сахаров называют *эпимерами*, а их взаимные превращения — *эпимеризацией*.

5. Этерификация. Гидроксильные группы моносахаридов могут реагировать с кислотами с образованием эфиров. В метаболизме особо важную роль играют эфиры фосфорной кислоты *глюкозо-6-фосфат* и *глюкозо-1-фосфат* (с. 140).

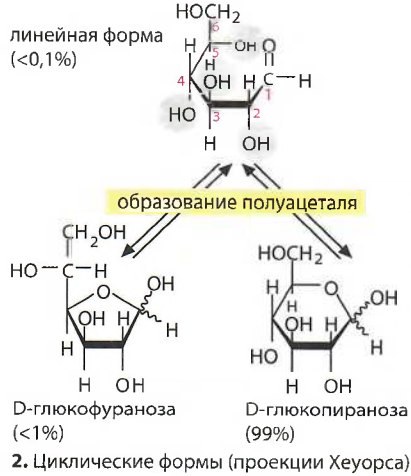
А. Структура моносахаридов



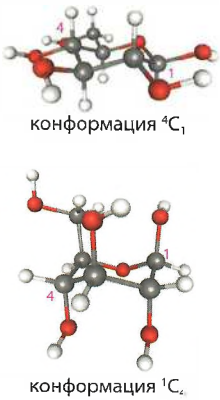
линейная форма молекулы глюкозы

* хиральный центр

1. Проекция Фишера

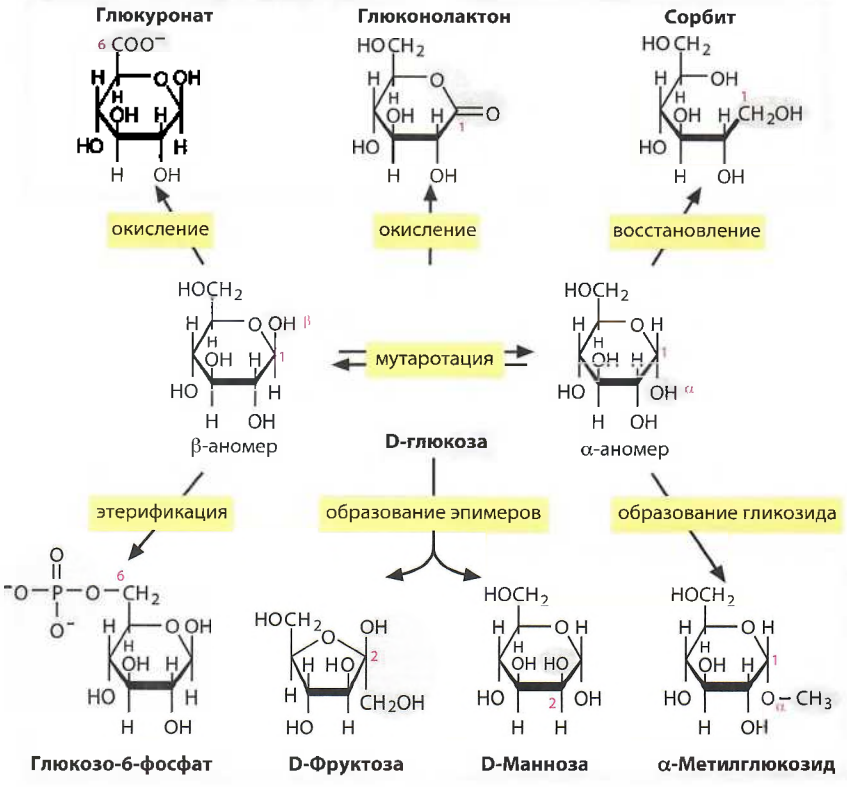


2. Циклические формы (проекции Хеуорса)



3. Конформации

Б. Реакции моносахаридов



МОНОСАХАРИДЫ И ДИСАХАРИДЫ

Речь пойдет о наиболее важных **моносахаридах** из огромного множества этих соединений, встречающихся в природе. Классификация моносахаридов основана на количестве атомов углерода в молекуле (пентозы, гексозы и т. д.), а также на химической природе карбонильной группы (альдозы и кетозы). Лишь немногие **дисахариды** играют важную роль в жизни человека.

А. Важные моносахариды

Широко распространенная в природе **альдопентоза** (**1**) D-*рибоза* входит в состав РНК и коферментов нуклеотидной природы. В этих соединениях рибоза всегда находится в форме фуранозы (с. 74). D-*Ксилоза* и L-*арабиноза* входят в состав полисахаридов клеточной стенки растений.

Самой важной **альдогексозой** (**1**) является D-*глюкоза*. Полимеры глюкозы, в первую очередь целлюлоза и крахмал, составляют значительную часть всей растительной биомассы. В свободном виде D-глюкоза содержится во фруктовых соках («виноградный сахар»), а также в крови человека и животных («сахар крови»). В молекуле лактозы (молочного сахара) содержится D-*галактоза*, важный компонент пищи человека. Наряду с D-*маннозой* она входит в состав многих гликолипидов и гликопротеинов (с. 44).

Фосфоэфиры **кетопентозы** D-*рибулозы* (**2**) — промежуточные продукты пентозофосфатного пути (с. 142) и фотосинтеза. Среди **кетогексоз** чаще всего встречается D-*фруктоза*. В свободной форме она содержится во фруктовых соках и меде, а в связанном виде входит в состав сахарозы (**Б**) и растительных полисахаридов, например инулина.

В **дезоксиальдозах** (**3**) ОН-группа заменена атомом водорода. К этой группе веществ относятся, в частности, *2-дезокси*-D-*рибоза* (входит в состав ДНК; с. 78), восстановленная по атому С2, и сахар L-*фукоза*, восстановленная по атому С6.

Ацетилированные аминосахара *N-ацетил*-D-*глюкозамин* и *N-ацетил*-D-*галактозамин* (**4**) часто встречаются в составе гликопротеинов.

N-Ацетилнейраминовая кислота (сиаловая кислота, **5**) также обычный компонент гликопротеинов. Другие **кислые моносахариды**, такие, как D-*глюкуроновая кислота*, D-*галактуроновая кислота* и L-*идуроновая кислота*, — характерные компоненты глюкозаминогликанов соединительной ткани.

Сахароспирты (**6**) *сорбит* и *маннит* не играют заметной роли в метаболизме животных.

Б. Дисахариды

При образовании гликозидной связи между аномерной гидроксильной группой одного моносахарида и гидроксильной группой другого моносахарида образуется молекула **дисахарида**. Поскольку в природе эта реакция осуществляется ферментативным путем, в каждом случае возникает лишь одна из двух возможных конфигураций (α или β). Как и во всех гликозидах, *мутаротация* в дисахаридах невозможна.

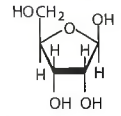
Мальтоза (**1**) образуется при расщеплении крахмала (например, при получении солода или в кишечнике). В этом соединении аномерная ОН-группа одного остатка глюкозы соединена α-гликозидной связью с атомом С4 другого остатка глюкозы. **Трегалоза** (**2**), встречающаяся в тканях растений, грибов и насекомых, возникает в результате образования связи $\alpha(1\rightarrow1)$ между двумя молекулами глюкозы. Напротив, в молекуле **целлобиозы** (**3**), входящей в состав целлюлозы (с. 42), реализуется $\beta(1\rightarrow4)$ связь между остатками глюкозы.

Сахароза (**5**) используется растениями для транспортировки и запасания углеводов в растворимой форме. Люди ценят сахарозу за ее выраженный сладкий вкус. Богаты сахарозой сахарный тростник и сахарная свекла (*тростниковый* и *свекловичный сахара*). Благодаря гидролизу сахарозы из цветочного нектара с помощью фермента *инвертазы* пчелы производят **мед**, представляющий собой смесь глюкозы и фруктозы. В молекуле сахарозы гликозидная связь образована между аномерными ОН-группами глюкозы и фруктозы, поэтому сахароза относится к невосстанавливающим сахарам.

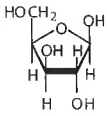
А. Важные моносахариды

1. Альдозы

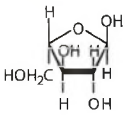
D-рибоза (Rib)



D-ксилоза (Xyl)

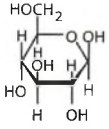


L-арабиноза (Ara)

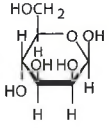


Пентозы

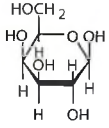
D-глюкоза (Glc)



D-манноза (Man)



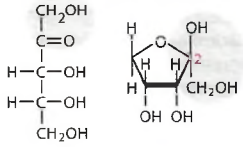
D-галактоза (Gal)



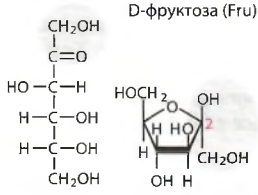
Гексозы

2. Кетозы

D-рибулоза (Ru)

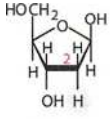


D-фруктоза (Fru)

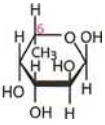


3. Дезоксиальдозы

2-дезоксирибоза (dRib)

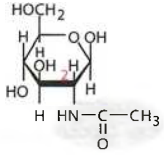


L-фукоза (Fuc)

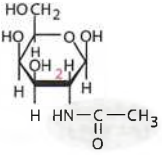


4. Ацетилированные аминосахара

N-ацетилглюкозамин (GlcNAc)

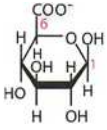


N-ацетилгалактозамин (GalNAc)

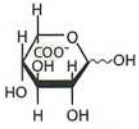


5. Кислые моносахариды

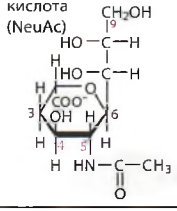
D-глюкуроновая кислота (GlcUA)



L-идуроновая кислота (IduUA)

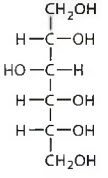


N-ацетилнейраминовая кислота (NeuAc)

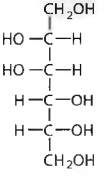


6. Сахароспирты

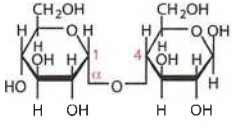
D-сорбит



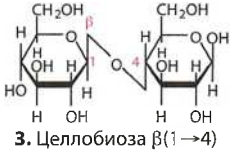
D-маннит



Б. Дисахариды

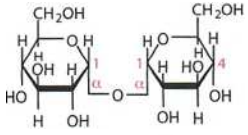


1. Мальтоза α(1→4)

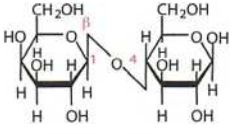


3. Целлобиоза β(1→4)

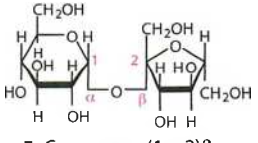




2. Трегалоза α(1→1)



4. Лактоза β(1→4)



5. Сахароза α(1→2)β

ПОЛИСАХАРИДЫ

Полисахариды присутствуют в природе повсеместно. Полисахариды на основании их *функции* можно разделить на три группы. **Структурные полисахариды** обеспечивают клеткам, тканям и организмам в целом механическую целостность. **Водорастворимые полисахариды** активно связывают воду и предохраняют клетки и ткани от высыхания. Наконец, **резервные полисахариды** выполняют функцию хранения углеводов, высвобождая по мере необходимости нужные организму моносахариды. Благодаря полимерной структуре резервные полисахариды мало влияют на осмотическое давление в клетках и могут запасаться в больших количествах.

А. Структура полисахаридов

Полисахариды, образованные из моносахаридов одного вида, называют **гомогликанами**, а построенные из разных моносахаридных звеньев — **гетерогликанами**. И те и другие полисахариды могут существовать как в линейной, так и в разветвленной форме.

Структура разветвленного гомогликана изображена на примере участка молекулы **гликогена**. Разветвленный компонент крахмала — амилопектин имеет очень похожее строение. Обе молекулы состоят главным образом из остатков глюкозы, связанных между собой $\alpha(1\rightarrow4)$-гликозидными связями. В молекуле гликогена через каждые 8–10 остатков с помощью связи $\alpha(1\rightarrow6)$ ответвляется новая цепь глюкозных звеньев, связанных 1,4-связями. В результате образуются разветвленные древовидные структуры, которые в организме животных ковалентно связаны с белком *гликогенином* (с. 146).

Самым распространенным в природе органическим веществом является **целлюлоза** — линейный гомогликан, состоящий из связанных $\beta(1\rightarrow4)$-связью остатков глюкозы. Почти половина всей биомассы на планете состоит из целлюлозы, на ее долю приходится 40–50% вещества в составе клеточной стенки растений. Например, такое важное сырье, как *хлопковое волокно*, на 98% состоит из целлюлозы. Молекула целлюлозы может содержать более 10^4 глюкозных звеньев (масса молекулы примерно $1 \cdot 10^6$–$2 \cdot 10^6$ Да) и достигать в длину 6–8 мкм. Высшие животные, включая человека, не переваривают целлюлозу, но она тем не менее является важным пищевым волокном (с. 276).

Б. Важные полисахариды

В таблице указаны состав и структура упомянутых выше и некоторых других полисахаридов.

Наряду со структурным полисахаридом **муреином** в бактериях также содержатся **декстраны**, состоящие из звеньев глюкозы, соединенных $\alpha(1\rightarrow6)$-связями с разветвлениями по типу $\alpha(1\rightarrow3)$. В воде декстраны образуют вязкие гели, которые (после химической обработки) используют для хроматографического разделения макромолекул. Кроме того, декстраны входят в состав заменителей плазмы крови и в состав пищевых продуктов.

Агароза и **каррагинан**, получаемые из красных водорослей, применяются для приготовления гелей. Уже более 100 лет агароза применяется в микробиологической практике для создания твердых культуральных сред (агар-агар). Полисахариды из водорослей добавляют в косметические средства и полуфабрикаты для изменения их консистенции.

Широко распространенный запасной полисахарид растений **крахмал** — *самый важный углевод в рационе питания человека*. Крахмал построен из двух компонентов — водорастворимой амилозы и нерастворимого амилопектина. Крахмал содержится в листьях, плодах, семенах и клубнях растений. Особенно много крахмала в зернах злаков (до 75% сухой массы), клубнях картофеля (около 65%) и в тех частях растений, где запасаются питательные вещества.

Полимер фруктозы **инулин** применяют в качестве заменителя крахмала при изготовлении продуктов для диабетиков. Кроме того, он используется в качестве контрольного вещества для определения почечного клиренса (с. 344).

Гомополимер **хитин** состоит из остатков N-ацетилглюкозамина, соединенных $\beta(1\rightarrow4)$-связями. Он является самым важным структурным веществом в организме насекомых, ракообразных и пауков и, следовательно, самым распространенным полисахаридом животного происхождения. Он также входит в состав клеточной стенки грибов.

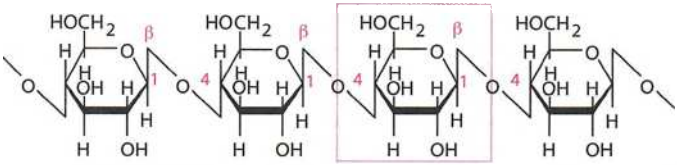
Гликоген — запасной углевод высших животных (**А**), который содержится главным образом в печени и мышечной ткани (с. 146). Образование и расщепление гликогена — сложный процесс, регулируемый гормонами и другими факторами (с. 150).

А. Структура полисахаридов

Гликоген — разветвленный гомополимер (животные)



Целлюлоза — неразветвленный гомополимер (растения)



Б. Важные полисахариды

Полисахарид	Звено 1	Звено 2	Тип связи	Ветвление	Где встречается	Функция
Бактерии						
Муреин	D-GlcNAc	D-MurNAc[1]	β1→4	—	клеточная стенка	СУ
Декстран	D-Glc	—	α1→6	α1→3	слизь	СВУ
Растения						
Агароза	D-Gal	L-aGal[2]	β1→4	α1→3	красные водоросли (агар)	СВУ
Каррагинан	D-Gal	—	β1→3	α1→4	красные водоросли	СВУ
Целлюлоза	D-Glc	—	β1→4	—	клеточная стенка	СУ
Ксилоглюкан	D-Glc	D-Xyl (D-Gal, L-Fuc)	β1→4	β1→6 (β1→2)	клеточная стенка (гемицеллюлоза)	СУ
Арабинан	L-Ara	—	α1→5	α1→3	клеточная стенка (пектин)	СУ
Амилоза	D-Glc	—	α1→4	—	амилопласты	РУ
Амилопектин	D-Glc	—	α1→4	α1→6	амилопласты	РУ
Инулин	D-Fru	—	β2→1	—	запасающие клетки	РУ
Животные						
Хитин	D-GlcNAc	—	β1→4	—	насекомые, ракообразные	СУ
Гликоген	G-Glc	—	α1→4	α1→6	печень, мышцы	РУ
Гиалуроновая кислота	D-GlcUA	D-GlcNAc	β1→4 β1→3	—	соединительная ткань	СУ, СВУ

СУ — структурный углевод; РУ — резервный углевод; СВУ — связывающий воду углевод;
[1] N-ацетилмурамовая кислота, [2] 3,6-ангидрогалактоза

ГЛИКОПРОТЕИНЫ И ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ

А. Виды гликопротеинов

Многие белки, локализованные на внешней поверхности плазматической мембраны, а также большинство секретируемых белков имеют в составе молекулы олигосахаридные последовательности, которые присоединяются к белковой части молекулы в ходе посттрансляционной модификации в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и аппарате Гольджи (с. 232). Белки же цитоплазмы редко бывают гликозилированы. Углеводы (гликаны) могут составлять свыше 70% массы молекулы **гликопротеина** (гликоконъюгата), однако чаще основную часть молекулы все же составляет белковая последовательность. В соответствии со способом соединения белковой и углеводной частей гликопротеины можно разделить на две группы: N-гликозилированные и O-гликозилированные. **N-Гликозидные** олигосахариды, в свою очередь, бывают двух типов, образующихся на разных путях биосинтеза. На начальных этапах гликозилирования в ЭПР белок связывается с олигосахаридом, содержащим шесть дополнительных остатков маннозы и три концевых остатка глюкозы (с. 232). Более простые олигосахариды (так называемые **богатые маннозой** олигосахариды) образуются в результате отщепления остатков глюкозы без дальнейших модификаций. В другом варианте от основной углеводной части отщепляются еще и остатки маннозы, место которых занимают другие сахара. В результате образуются **олигосахариды сложного типа**. На концах последовательности таких гликопротеинов часто содержатся остатки N-ацетилнейраминовой кислоты; здесь сосредоточен отрицательный заряд олигосахаридной части гликопротеина.

В некоторых гликопротеинах, локализованных на внешней поверхности клетки, а также в крупных секретируемых гликопротеинах, углеводная часть молекулы связана с остатками серина или треонина **O-гликозидной** связью (N-гликозидная связь обычно осуществляется через остаток аспарагина). Такой тип связи встречается реже, чем N-гликозидная связь. O-гликозидные связи характерны, например, для мукопротеинов (с. 278), которые на 50–80% состоят из углеводов, а также для юкстамембранного участка рецептора липопротеина низкой плотности (ЛПНП; с. 294). В молекуле коллагена (с. 360) дисахаридные остатки связаны с остатками гидроксилизина O-гликозидной связью.

Б. Олигосахарид иммуноглобулина G

В качестве примера углеводного компонента гликопротеина здесь представлена одна из олигосахаридных цепей иммуноглобулина G (IgG; с. 320). Этот олигосахарид связан N-гликозидной связью с амидной группой остатка аспарагина в Fc-фрагменте белка.

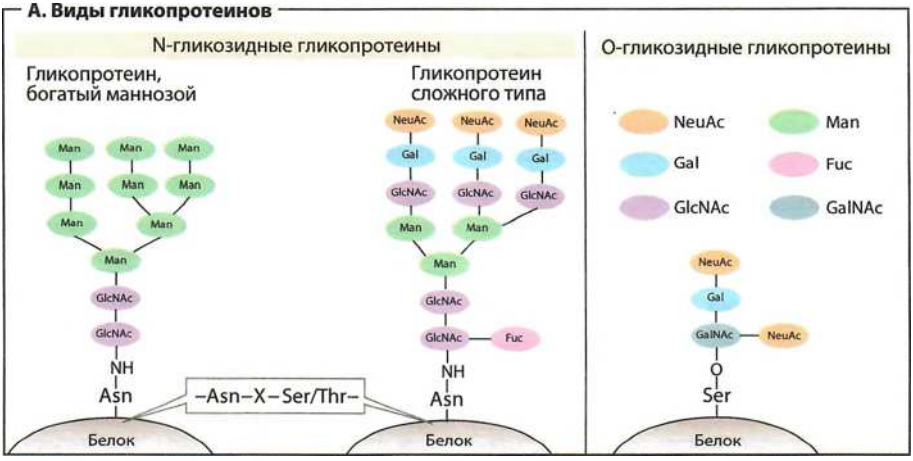
Как все углеводы с N-гликозидной связью, олигосахарид из IgG содержит **центральную Т-образную структуру**, состоящую из двух остатков *N-ацетилглюкозамина* и трех остатков *маннозы* (выделены фиолетовым и зеленым цветом). Кроме того, данная молекула содержит два дополнительных остатка *N-ацетилглюкозамина*, а также по одному остатку *фукозы* и *галактозы*. В гликопротеинах встречаются разные типы ветвления. В данном случае здесь имеют место не только связи $\beta(1\rightarrow4)$, но также $\beta(1\rightarrow2)$, $\alpha(1\rightarrow3)$ и $\alpha(1\rightarrow6)$.

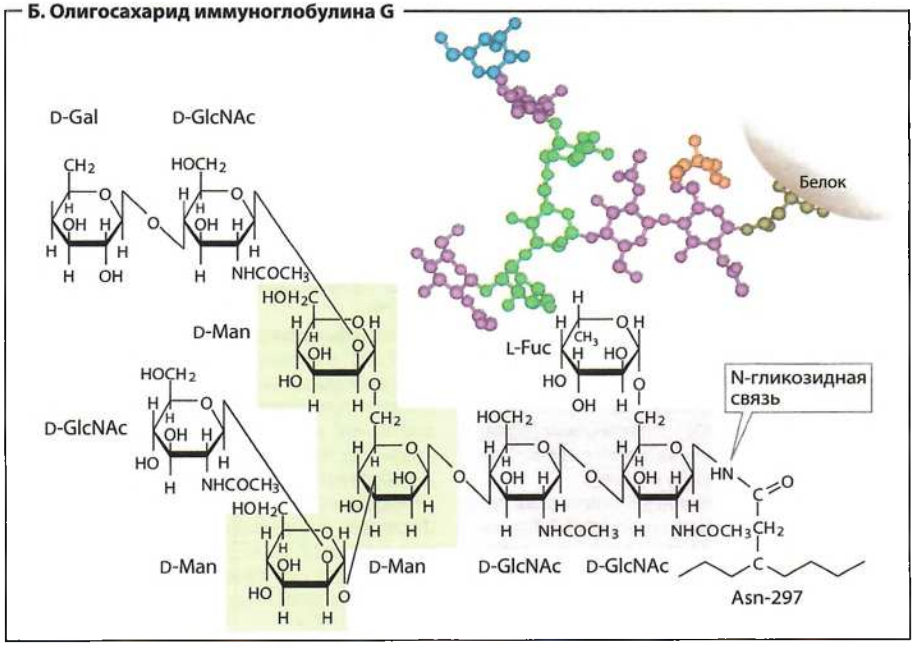
В. Гиалуроновая кислота

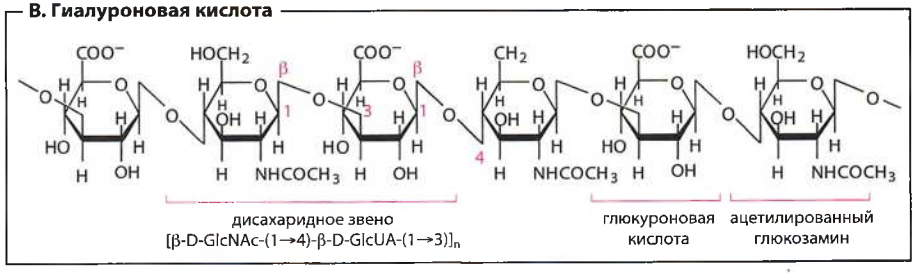
Как составная часть протеогликанов гликозаминогликаны (группа кислых гетерополисахаридов) служат важными структурными элементами внеклеточного матрикса (с. 362).

Характерными компонентами **гликозаминогликанов** являются *аминосахара*, а также *глюкуроновая* и *идуроновая кислоты* (с. 40). Кроме того, многие полисахариды из этой группы в разной степени этерифицированы остатками серной кислоты, что усиливает их кислотные свойства. В организме животных гликозаминогликаны встречаются в свободном виде и в составе протеогликанов.

Гиалуроновая кислота — сравнительно простой по структуре неэтерифицированный гликозаминогликан. Молекула состоит из дисахаридных звеньев, в которых остатки *N-ацетилглюкозамина* и *глюкуроновой кислоты* связаны поочередно $\beta(1\rightarrow4)$- и $\beta(1\rightarrow3)$-связями. Из-за необычной $\beta(1\rightarrow3)$-связи молекулы гиалуроновой кислоты, состоящие из нескольких тысяч остатков, имеют спиральную структуру. Каждый виток спирали образован тремя дисахаридными звеньями. Находящиеся на поверхности гидрофильные карбоксильные группы гиалуроновой кислоты способны связывать ионы Ca^{2+}. За счет **сильной гидратации** этих групп гиалуроновая кислота и другие гликозаминогликаны способны образовывать гели, связывая 10 000-кратный объем воды. Именно эту функцию гиалуроновая кислота выполняет в *стекловидном теле глаза*, где ее содержится около 1%, а 98% составляет вода.


А. Виды гликопротеинов
N-гликозидные гликопротеины
Гликопротеин, богатый маннозой
Гликопротеин сложного типа
O-гликозидные гликопротеины
NeuAc
Gal
GlcNAc
Man
Fuc
GalNAc
Asn
Ser
–Asn–X–Ser/Thr–
Белок


Б. Олигосахарид иммуноглобулина G
D-Gal
D-GlcNAc
D-Man
L-Fuc
Белок
N-гликозидная связь
Asn-297


В. Гиалуроновая кислота
дисахаридное звено
[β-D-GlcNAc-(1→4)-β-D-GlcUA-(1→3)]n
глюкуроновая кислота
ацетилированный глюкозамин

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Липиды — большая гетерогенная группа веществ биологического происхождения, которые легко растворяются в органических растворителях: метаноле, ацетоне, хлороформе и бензоле. В то же время эти вещества практически не растворяются или очень слабо растворяются в воде. Их низкая растворимость в воде связана с отсутствием в их структуре таких поляризуемых атомов, как O, N, S и P (с. 16).

А. Классификация

Липиды можно подразделить на *гидролизуемые* (*омыляемые*) и *негидролизуемые* (*неомыляемые*). Ниже перечислены лишь некоторые представители этой большой группы соединений. Отдельные классы липидов подробнее обсуждаются в следующих разделах.

1. Омыляемые липиды. К **простым эфирам** относятся *жиры* (триацилглицерины; глицерин + + 3 жирных кислоты), *воски* (жирный спирт + + жирная кислота) и *эфиры стеринов* (стерин + + жирная кислота). **Фосфолипиды** — эфиры с более сложной структурой. Их характерным компонентом является фосфатная группа. К фосфолипидам относятся *фосфатидовые кислоты* (глицерин + 2 жирные кислоты + фосфат) и *фосфатиды* (глицерин + 2 жирные кислоты + фосфат + + аминоспирт). В **сфинголипидах** место глицерина и одного остатка жирной кислоты занято сфингозином. **Гликолипиды** отличаются от сфинголипидов тем, что место фосфатной группы занимает один или несколько остатков сахара (сфингозин + + жирная кислота + сахар). Представителями данной группы являются *цереброзиды* (сфингозин + + жирная кислота + сахар) и *ганглиозиды* (сфингозин + жирная кислота + несколько разных сахаров, включая нейраминовую кислоту).

Другой способ классификации омыляемых липидов основан на природе основного компонента их молекул; в соответствии с этой классификацией омыляемые липиды можно разделить на **глицеролипиды** (с. 50) и **сфинголипиды** (с. 52). Отдельные части этих молекул связаны между собой эфирными связями, которые легко разрушаются под действием ферментов или химических агентов.

2. Неомыляемые липиды. К этой группе относятся **углеводороды**, включая *алканы* и *каротиноиды*, а также **спирты**. Это *длинноцепочечные алифатические спирты* и *стеролы* (холестерин), а также такие *стероиды*, как эстрадиол и тестостерон. Важную группу **кислот** среди липидов образуют *жирные кислоты*. К этой же группе относятся *эйкозаноиды* — производные полиненасыщенной арахидоновой кислоты (с. 48).

Б. Биологические функции

1. Энергетическая функция. Жиры — важный источник энергии, основной энергетический ресурс организма животного (с. 342). Нейтральные жиры запасаются в специализированных клетках — *адипоцитах*. По мере необходимости эти клетки высвобождают жирные кислоты, которые транспортируются к соответствующим органам, где окисляются в митохондриях под действием кислорода с образованием воды и углекислого газа. В результате этого процесса также образуются восстановленные формы коферментов, которые используются для образования АТФ.

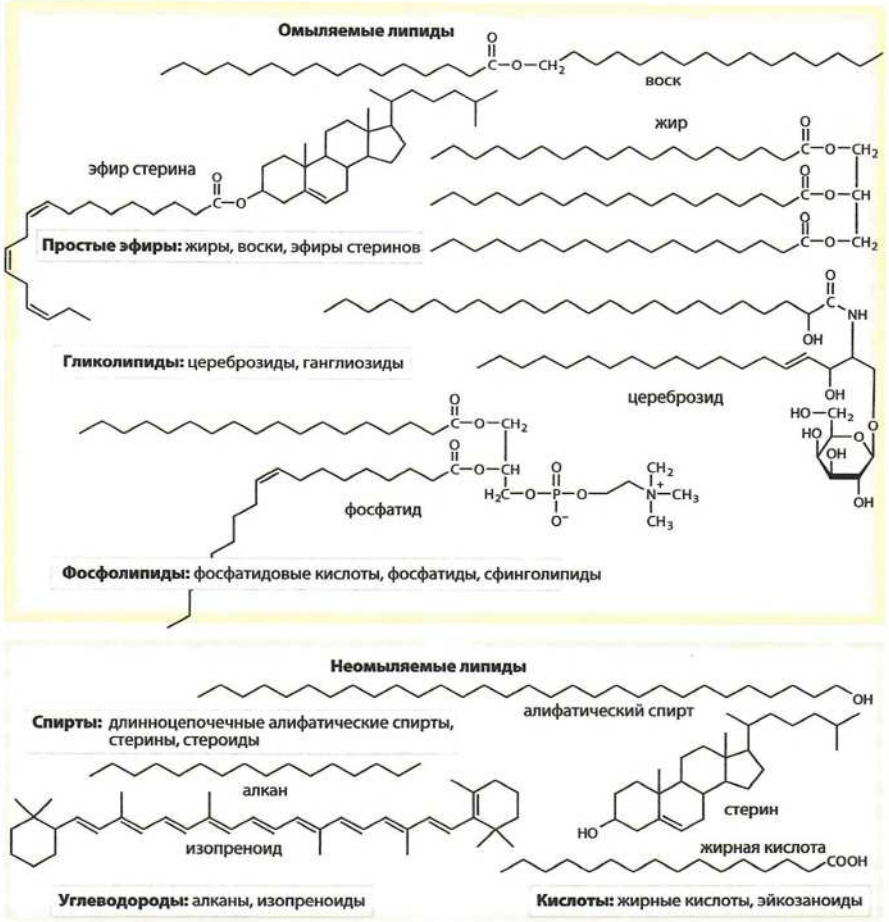
2. Компоненты клетки. Амфифильные липиды используются клетками для построения мембран (с. 218). К типичным мембранным липидам относятся фосфолипиды, гликолипиды и холестерин. У жиров амфифильная природа выражена слабо, поэтому они непригодны для построения мембран.

3. Защитная функция. Липиды — прекрасные изоляторы. У высших животных нейтральные жиры концентрируются в подкожной ткани и окружают различные органы, обеспечивая механическую защиту и тепловую изоляцию. Будучи основным компонентом клеточных мембран, липиды защищают клетки от внешнего механического и электрического воздействия. Непроницаемость мембран для ионов является причиной возникновения мембранного потенциала (с. 370).

4. Специфические функции. Некоторые липиды играют в организме особую роль. Стероиды, эйкозаноиды и некоторые метаболиты фосфолипидов выполняют *сигнальную функцию*. Они выступают в роли гормонов, медиаторов и вторичных посредников (с. 424). Другие липиды образуют якоря для прикрепления белков к мембранам (с. 220). Липиды также являются *кофакторами в ферментативных реакциях* (например, витамин K (с. 402) и убихинон (с. 96). Светочувствительный каротиноид ретиналь играет важнейшую роль в осуществлении *зрительной функции* (с. 378).

Некоторые липиды не синтезируются в организме человека, и поэтому **незаменимые жирные кислоты** и **жирорастворимые витамины** (с. 392, 402) человек обязательно должен получать с пищей.

А. Классификация



Б. Биологические функции

	Вещество	Функция
Топливо	Жиры, жирные кислоты	Хранение и производство энергии
Компоненты клетки	Фосфолипиды, сфинголипиды, холестерин	Компоненты мембран
Защита	Жиры Фосфолипиды, сфинголипиды и холестерин	Механическая защита и теплоизоляция Электрическая изоляция
Специфические функции	Стероидные гормоны, глицеролипиды, жирные кислоты, эйкозаноиды Жирные кислоты, изопреноиды Изопреноиды Ретиналь	Сигнальная функция: гормоны, медиаторы, вторичные посредники Мембранные якоря Кофакторы ферментов Зрительный пигмент

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ЖИРЫ

Жирные кислоты — важный компонент многих липидов. Они синтезируются всеми видами организмов.

А. Жирные кислоты

Существующие в природе **жирные кислоты** представляют собой карбоновые кислоты с неразветвленной углеводородной цепью, состоящей из 3–24 атомов углерода. В жирах и мембранных липидах они образуют эфиры с такими спиртами, как глицерин, сфингозин или холестерин. Небольшое количество жирных кислот содержится в организме и в неэтерифицированной форме. В таком случае их называют *свободными жирными кислотами* (СЖК). СЖК имеют выраженные амфифильные свойства (с. 34) и обычно связаны с белками (с. 290).

В таблице перечислены все алифатические карбоновые кислоты, обнаруженные в клетках животных и растений (карбоновые кислоты с 1 и 2 атомами углерода не относятся к жирным кислотам). В клетках животных и растений чаще встречаются неразветвленные длинноцепочечные жирные кислоты из 16 или 18 атомов углерода, например **пальмитиновая** и **стеариновая**. В природных жирных кислотах обычно четное число атомов углерода, поскольку строительными блоками для их биосинтеза служат звенья C_2 (с. 160).

В некоторых жирных кислотах имеется одна или несколько двойных связей; такие кислоты называют *ненасыщенными*. К наиболее распространенным ненасыщенным жирным кислотам относятся **олеиновая** и **линолевая** кислоты. В природе чаще встречаются *цис*-изомеры (с. 14) жирных кислот. Разветвленные жирные кислоты обнаружены только у бактерий. Для обозначения жирных кислот используют сокращенные названия; например, линолевую кислоту обозначают 18:2; 9, 12. Первое число указывает на количество атомов углерода в молекуле, второе — на количество двойных связей, а цифры после точки с запятой определяют положение этих двойных связей. Обычно нумерация начинается с атома углерода, имеющего наивысшую степень окисления, т. е. С1 — это углерод карбоксильной группы. Иногда вместо номеров используют греческие буквы: α = С2, β = С3, а ω — это последний атом углерода, например, ω3 означает, что третий атом углерода последний.

Ввиду различия их функций жирные кислоты часто подразделяют на **короткоцепочечные** (C_3–C_6), **среднецепочечные** (C_8–C_{10}), **длинноцепочечные** (C_{12}–C_{18}) и жирные кислоты с **очень длинной цепью** >C_{18}.

Незаменимыми жирными кислотами называют те, которые не синтезируются в организме и которые человек должен получать с пищей. К этой группе относятся следующие полиненасыщенные кислоты: **арахидоновая кислота** (20:4; 5, 8, 11, 14), **линолевая кислота** (18:2; 9, 12) и **линоленовая кислота** (18:3; 9, 12, 15). Арахидоновая кислота нужна животным для синтеза эйкозаноидов (с. 448). Организм человека способен удлинять жирные кислоты путем присоединения блоков C_2, но не способен вводить в последовательность двойные связи, начиная с углерода С9, так что арахидоновая кислота обязательно должна поступать в организм с пищей. Линолевая и линоленовая кислоты могут превращаться в арахидоновую кислоту и поэтому могут ее заменить.

Б. Структура жиров

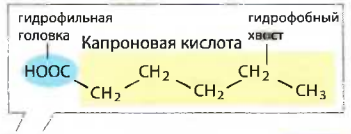
Жиры представляют собой эфиры трехатомного спирта глицерина и трех жирных кислот. Если молекула глицерина взаимодействует с одной молекулой жирной кислоты, образуется **моноацилглицерин** (ацильный остаток — это остаток жирной кислоты). Дальнейшая этерификация приводит к образованию **диацилглицеринов** и **триацилглицеринов**, или жиров (устаревшее название — *триглицериды*). Поскольку триацилглицерины являются незаряженными соединениями, их также называют *нейтральными жирами*.

Три остатка жирной кислоты в молекуле жира могут различаться как по длине, так и по количеству двойных связей. Таким образом, существует чрезвычайно большое разнообразие жиров. Жиры, экстрагируемые из тканей животных, всегда представляют собой смеси аналогичных соединений, различающихся типом жирных кислот. В пищевых жирах часто содержатся пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и линолевая кислоты. Ненасыщенные жирные кислоты обычно располагаются у центрального атома углерода глицерина.

Длина остатков жирной кислоты и количество двойных связей в них влияют на температуру плавления жира. Чем короче остатки и чем больше в них двойных связей, тем ниже температура плавления. Жидкие при комнатной температуре жиры называют **маслами** (например, оливковое масло).

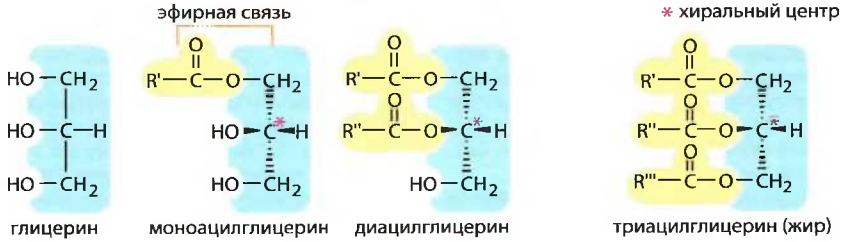
А. Жирные кислоты

Название	Число атомов C	Число двойных связей	Положение двойных связей	
Муравьиная	1	0		В липидах не встречается
Уксусная	2	0		
Пропионовая	3	0		Коротко-цепочечные кислоты
Масляная	4	0		
Валериановая	5	0		
Капроновая	6	0		
Каприловая	8	0		Средне-цепочечные кислоты
Каприновая	10	0		
Лауриновая	12	0		
Миристиновая	14	0		
Пальмитиновая	16	0		Длинно-цепочечные кислоты
Стеариновая	18	0		
Олеиновая	18	1	9	
▶ Линолевая	18	2	9, 12	
▶ Линоленовая	18	3	9, 12, 15	
Арахиновая	20	0		
▶ Арахидоновая	20	4	5, 8, 11, 14	
Бегеновая	22	0		Кислоты с очень длинной цепью
Эруковая	22	1	13	
Лигноцериновая	24	0		
Нервоновая	24	1	15	



▶ Жирные кислоты, незаменимые для человека

Б. Структура жиров







ГЛИЦЕРОЛИПИДЫ

Большинство липидов в организме человека присутствует в виде эфиров жирных кислот и спиртов. Названия липидов определяются структурой этих компонентов. Таким образом, все липиды, содержащие трехатомный спирт глицерин, называют **глицеролипидами**. Если основным компонентом структуры является не глицерин, а сфингозин, такие липиды называют **сфинголипидами** (с. 52). К глицерину и сфингозину могут присоединяться не только остатки жирных кислот, но и фосфатные или углеводные группы. В таком случае липиды называют соответственно **фосфолипидами** или **гликолипидами**.

А. Структура глицеролипидов

Жиры (триацилглицерины, **1**) — это эфиры глицерина и трех жирных кислот. Они являются важным источником энергии и запасаются в клетках главным образом в виде жировых капелек. Транспортируются неполярные жиры в виде комплексов с белками; например, в крови они переносятся в гидрофобной полости липопротеиновых комплексов (с. 292). Фосфолипиды являются основными компонентами биологических мембран (с. 218). Их общая особенность — наличие фосфатной группы, связанной эфирной связью с гидроксильной группой у С3 атома диацилглицерина или ацилсфингозина. Благодаря наличию фосфатной группы при pH 7 молекула фосфолипида несет на себе как минимум один отрицательный заряд. К фосфолипидам относятся перечисленные ниже глицерофосфолипиды, а также сфингофосфолипиды, которые обсуждаются в следующем разделе.

Простейшие фосфолипиды — это фосфомоноэфиры диацилглицерина, **фосфатидовые кислоты** (или их анионы, **2**). Они являются важными промежуточными продуктами в биосинтезе жирных кислот и фосфолипидов (с. 164). Фосфатидовые кислоты также выделяются из фосфолипидов под действием *фосфолипаз*.

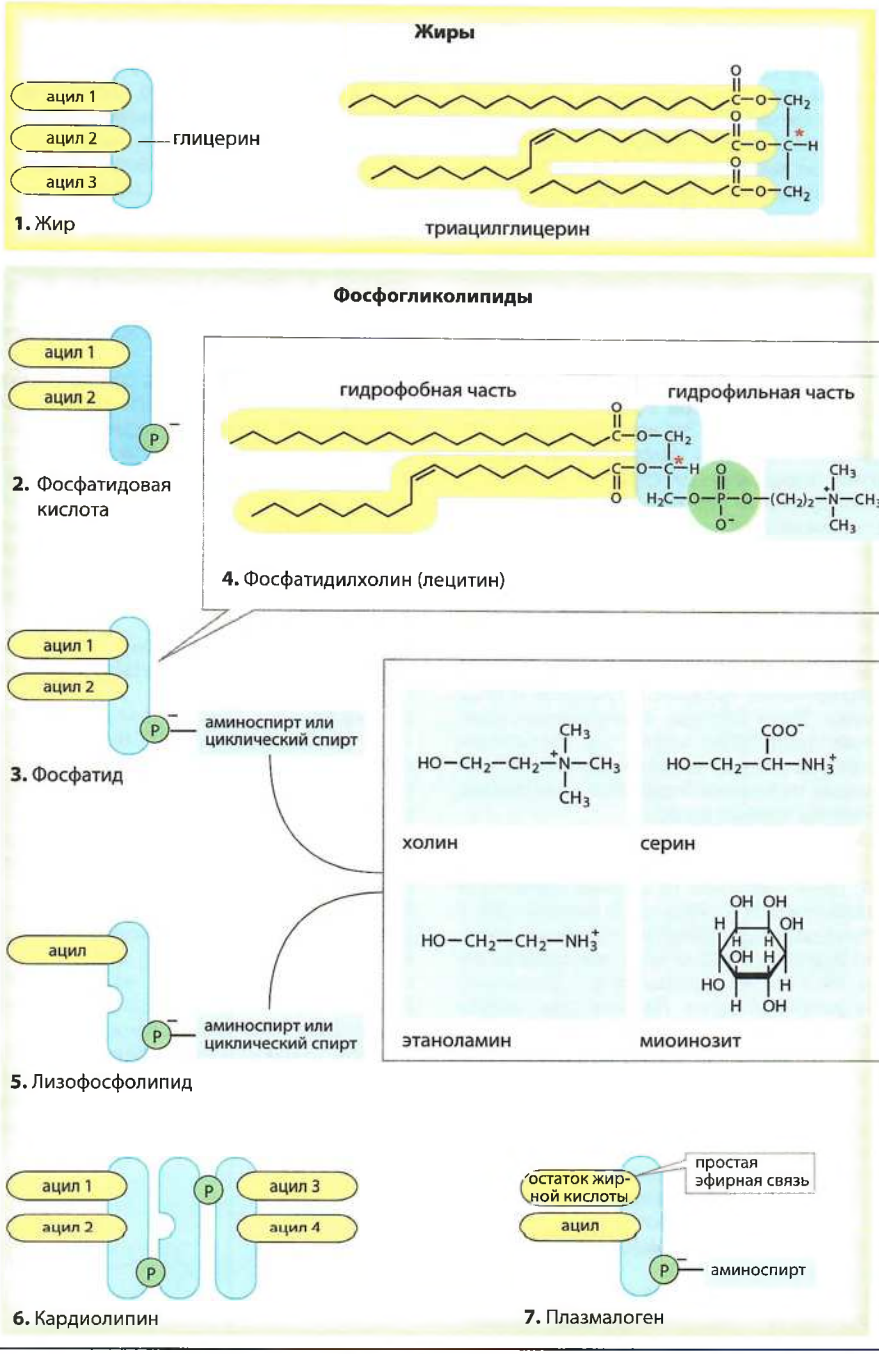
Из фосфатидовых кислот могут образовываться **фосфатиды** (**3**) и другие фосфолипиды. В молекулах фосфатидов спиртовая группа присоединена к остатку фосфата сложноэфирной связью. Остаток фосфата может быть этерифицирован аминоспиртом (холин, этаноламин, серин) или производным циклогексана **миоинозитом**. В качестве примера на рисунке представлена молекула самого важного представителя этой группы веществ — **фосфатидилхолина** (**лецитина**, **4**). Если два фосфатидильных остатка связаны с одной молекулой глицерина, образуется **кардиолипин** (дифосфатидилглицерин, **6**), который обнаружен только во внутренней митохондриальной мембране. Более амфифильные **лизофосфолипиды** (**5**) образуются из фосфолипидов путем ферментативного отщепления ацильной группы. Гемолитический эффект от укуса пчел и змей отчасти связан с этой реакцией.

Фосфатидилхолин — наиболее распространенный фосфолипидный компонент клеточных мембран. Из-за своих амфифильных свойств он является важным элементом легочного сурфактанта, необходимого для развития и функционирования легких. В молекуле **фосфатидилэтаноламина** (*цефалина*) место холина занимает остаток этаноламина, а в молекуле **фосфатидилсерина** — остаток серина. В молекуле **фосфатидилинозита** остаток фосфатидовой кислоты этерифицирован циклическим полиспиртом миоинозитом. Дважды фосфорилированное производное этого фосфолипида — **фосфатидилинозит-4,5-дифосфат** — важный компонент мембран; в результате ферментативного расщепления из него образуются два *вторичных посредника* — **диацилглицерин** (ДАГ) и **инозит-1,4,5-трифосфат** ($ИФ_3$; с. 416).

Плазмалогены (**7**) — особая группа фосфолипидов. По структуре они напоминают лецитин и цефалин, но у атома глицерина С1 вместо остатка жирной кислоты в этих молекулах располагается *ненасыщенный жирный спирт*, присоединенный *простой эфирной связью*. Плазмалогены и **простые эфиры фосфолипидов** и *насыщенных жирных спиртов* составляют до 18% всех фосфолипидов в организме человека. Они сосредоточены в специфических тканях, например в миелиновой оболочке. Некоторые плазмалогены являются *факторами активации тромбоцитов*.

В молекулах некоторых фосфолипидов кроме отрицательно заряженной фосфатной группы имеются и другие заряженные группы. В фосфатидилхолине и фосфатидилэтаноламине атом азота аминоспирта несет на себе положительный заряд. Таким образом, в целом эти две молекулы являются нейтральными. Напротив, фосфатидилсерин имеет один дополнительный положительный и один дополнительный отрицательный заряд на остатке серина, а фосфатидилинозит не имеет дополнительного заряда, и поэтому эти две молекулы в целом имеют отрицательный заряд, связанный с наличием фосфатной группы. Этот факт определяет локализацию данных соединений внутри клеточной мембраны (с. 218).

А. Структура глицеролипидов



СФИНГОЛИПИДЫ

Кроме фосфоглицеролипидов (см. предыдущий раздел), среди мембранных липидов важную группу составляют *сфинголипиды*. Они в большом количестве содержатся в оболочках нервных клеток головного мозга и нервных тканей. Сфинголипиды отличаются по структуре от описанных выше мембранных липидов: вместо остатка глицерина и одного остатка жирной кислоты в их молекулах присутствует *сфингозин* — аминоспирт с длинной ненасыщенной алкильной группой в боковой цепи. Таким образом, сфингозин в некоторой степени напоминает моноацилглицерин.

А. Структура сфинголипидов

Основным компонентом сфинголипидов является **сфингозин** (**1**). Это ненасыщенное C_{18}-соединение с длинной алифатической цепью и двумя гидроксильными группами. Сфингозин синтезируется из серина и пальмитил-КоА.

В результате образования амидной связи между сфингозином и одной молекулой жирной кислоты получается **церамид** (**2**) — предшественник всех сфинголипидов.

Самым распространенным **сфингофосфолипидом** (**3**) в составе мембран является **сфингомиелин** (**4**). Он образуется из церамида путем присоединения фосфатной группы и остатка холина. Таким образом, сфингомиелин напоминает фосфолипид лецитин (см. предыдущий раздел). Его название объясняется тем, что он в больших количествах содержится в миелиновых оболочках нервных волокон.

Гликолипиды, как следует из названия, содержат остатки сахаров. Они встречаются во всех тканях, преимущественно на внешней поверхности плазматической мембраны. В гликолипидах к остатку церамида (сфингозин + жирная кислота) присоединяются остатки моно- или олигосахаридов. Но в них нет характерной для фосфолипидов фосфатной группы. Простые представители этой группы — *галактозилцерамид* и *глюкозилцерамид*, называемые **цереброзидами** (**5**).

Цереброзиды, в которых остаток сахара этерифицирован серной кислотой, называют **сульфатидами** (**6**). Они синтезируются главным образом в ЦНС.

Самые сложные гликолипиды с разветвленными олигосахаридными цепями — **ганглиозиды** (**7**). Характерный компонент этих соединений — *N-ацетилнейраминовая кислота* (NeuAc; она же сиаловая кислота, с. 40).

На поверхности клеточной мембраны гликолипиды образуют гидрофильный слой, называемый *гликокаликсом*. Этот слой защищает клетки от разрушения и нежелательного проникновения липофильных веществ. Разнообразие гликолипидов на плазматической мембране необходимо для распознавания клеток и является основой разделения людей по *группам крови* (*A*, *B* и *0*, с. 308). Кроме того, гликолипиды на клеточной поверхности используются *вирусами* и бактериальными *токсинами*, такими, как *холерный токсин*, как специфические центры связывания для проникновения в клетку.

Не существует болезней, вызванных нарушениями метаболизма фосфолипидов, возможно, благодаря их важной роли в функционировании мембран. А нарушение метаболизма сфинголипидов приводит к **сфинголипидозам** — накоплению этих липидов, особенно в нервных клетках.

Расщепление сфинголипидов специфическими гидролазами происходит в лизосомах (с. 234). Сначала последовательно укорачивается углеводная цепь гликолипида. В этом процессе кроме ферментов участвуют **белки-активаторы** (**s**phingolipid **a**ctivator **p**roteins, SAP), без которых гликозидазы остаются неактивными. *Сфингомиелиназа* отщепляет остаток фосфохолина от сфингомиелина. Образующийся церамид под действием *церамидазы* расщепляется на сфингозин и жирную кислоту.

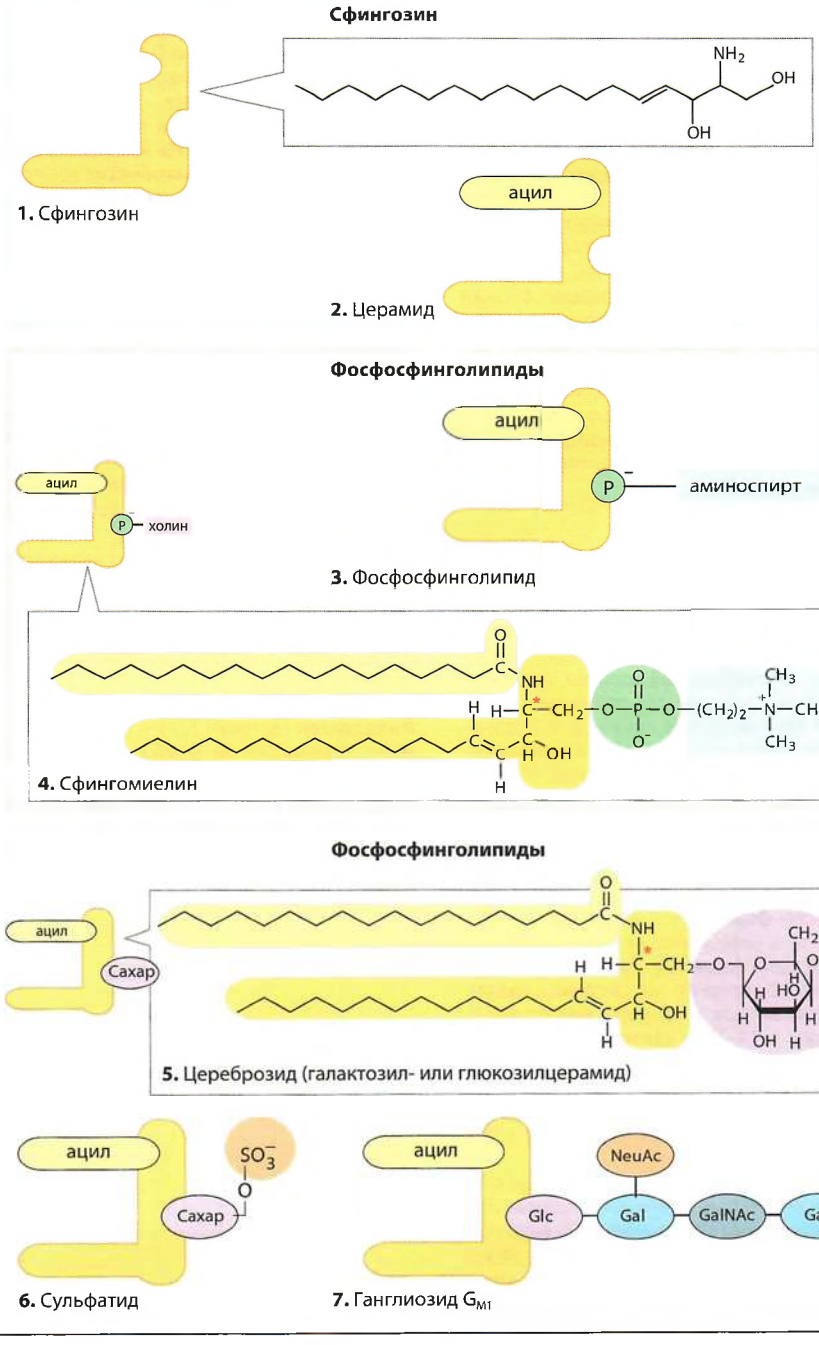
Ниже перечислены некоторые заболевания, связанные с нарушением метаболизма сфинголипидов.

При **болезни Тея–Сакса** (она же *болезнь Сандхофа*, или *ганглиозидоз GM2-типа*) снижается или полностью теряется активность *гексозаминидазы*. Этот фермент расщепляет гликозидные связи между N-ацетилглюкозамином или N-ацетилгалактозамином и ганглиозидами. В результате отложения ганглиозидов происходит дегенерация нервных тканей.

Болезнь Гоше (*цереброзидоз*) характеризуется нарушением активности β-глюкозидазы, расщепляющей глюкозилцерамид на церамид и глюкозу. Этому ферменту нужен активатор SAP-C. В результате нарушения глюкозилцерамиды накапливаются в моноцитах и макрофагах.

Болезнь Ниманна–Пика связана с нарушением активности *сфингомиелиназы* или ее активатора SAP-C; в результате происходит накопление сфингомиелина в моноцитах, макрофагах и гистиоцитах.

A. Структура сфинголипидов



ИЗОПРЕНОИДЫ

А. Ацетил-КоА как предшественник липидов

Хотя существует множество различных форм растительных и животных липидов, все они связаны между собой «биогенетически» — все образованы из **ацетил-кофермента А** (ацетил-КоА, ацетил-СоА), активированной формы уксусной кислоты (с. 18).

1. Основной путь биосинтеза ведет от ацетил-КоА к активированным жирным кислотам (**ацил-КоА**; подробнее см. с. 154). Из них образуются *жиры*, *фосфолипиды* и *гликолипиды*, а также производные жирных кислот. В количественном отношении этот путь биосинтеза главный у животных и большинства растений.

2. Второй путь ведет от ацетил-КоА к изопентенилдифосфату («активированному изопрену») — основному компоненту **изопреноидов**. Их биосинтез обсуждается в разделе, посвященном холестерину (с. 166).

Б. Изопреноиды

Формально изопреноиды можно рассматривать как производные одного общего предшественника — изопрена (2-метил-1,3-бутадиена), разветвленного углеводорода из пяти атомов углерода. Активированный изопрен, изопентенилдифосфат, используется растениями и животными для биосинтеза линейных и циклических олигомеров и полимеров. Ниже перечислены некоторые представители этой большой группы соединений с указанием числа изопреновых звеньев (I).

От активированного изопрена один метаболический путь ведет через димеризацию к активированному **гераниолу** (I = 2), а затем к активированному **фарнезолу** (I = 3). Далее метаболический путь разделяется на два направления. Удлинение цепи фарнезола приводит к последовательному образованию производных с различным числом звеньев, например к **фитолу** (I = 4), **долихолу** (I = 14–21) и **каучуку** (I = 700–5000). Другой путь состоит в связывании двух молекул фарнезола «голова к голове», в результате чего образуется **сквален** (I = 6), который, в свою очередь, превращается в **холестерин** (I = 6) и другие **стероиды**.

Синтезировать те или иные изопреноиды способны лишь немногие растения и животные. Так, каучук синтезируют только некоторые виды растений, например каучуконосное дерево *Hevea brasiliensis*. Некоторые необходимые для жизни изопреноиды не синтезируются в организме животных. К их числу относятся **витамины А**, **D**, **E** и **K**. Структурные и функциональные особенности витамина D (кальцитриола) позволяют отнести его к группе стероидных гормонов (с. 434), поскольку биосинтез его предшественника холекальциферола (витамина D_3) может протекать в организме человека только при достаточном воздействии ультрафиолета.

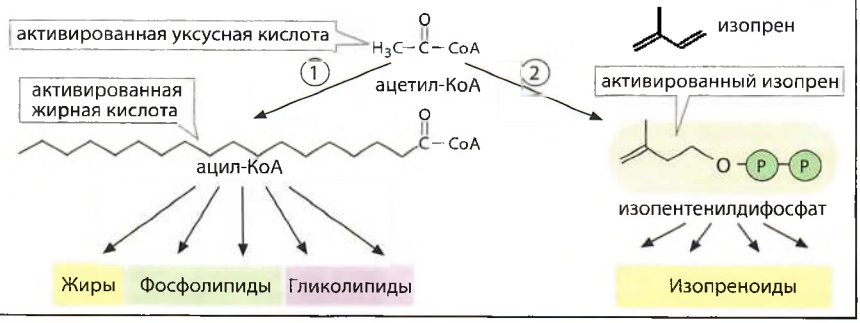
Пути метаболизма изопрена в растениях чрезвычайно многообразны. Из изопреноидов образуется множество ароматических веществ и эфирных масел, например **ментол** (I = 2), **камфора** (I = 2), **цитронеллол** (I = 2). Эти вещества из десяти атомов углерода иначе называют *монотерпенами*. Соединения, состоящие из трех изопреновых единиц (I = 3), называют *сесквитерпенами*, а стероиды (I = 6) — *тритерпенами*.

Важную группу изопреноидов образуют соединения, выполняющие гормональную или сигнальную функцию. Сюда относятся **стероидные гормоны** (I = 6) и производные **ретиноевой кислоты** (I = 3) у позвоночных животных, а также **ювенильный гормон** (I = 3) насекомых. Некоторые растительные гормоны также относятся к изопреноидам, например *цитокины*, *абсцизовая кислота* и *брассиностероиды*.

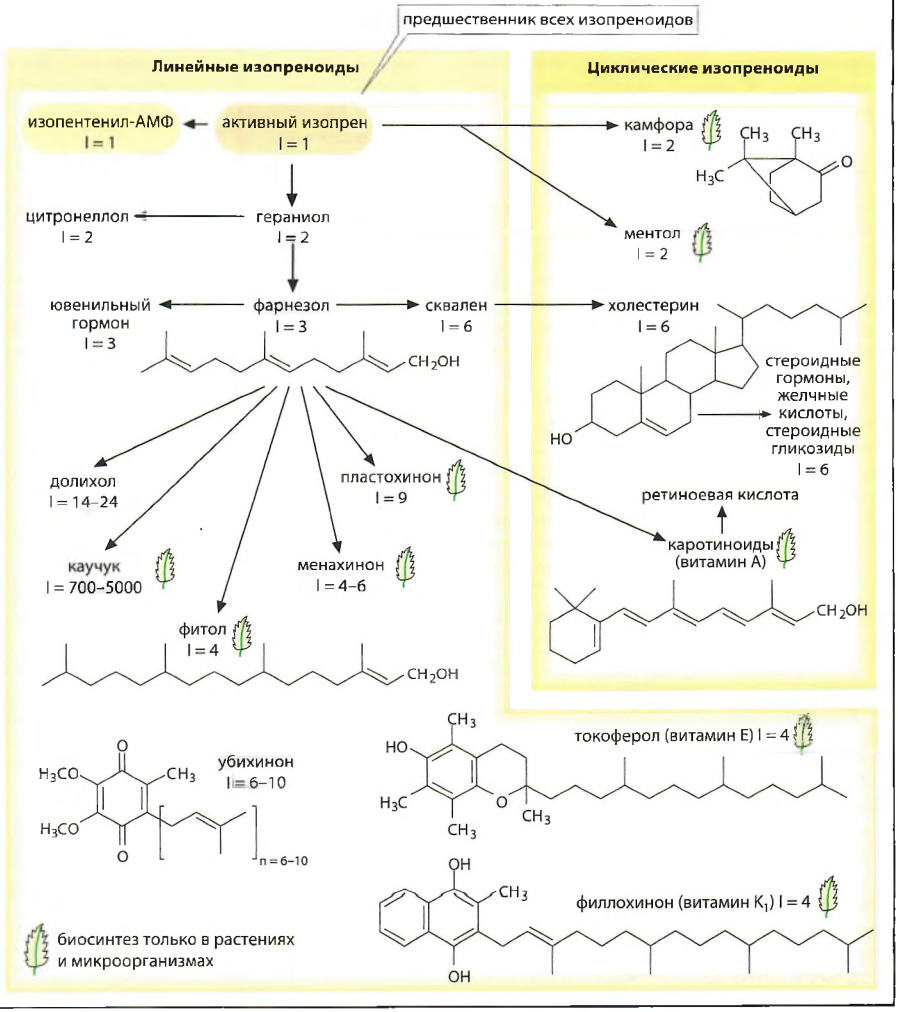
Цепи изопрена иногда служат *«липидными якорями»*, связывающими различные соединения с клеточной мембраной. В молекуле хлорофилла таким липидным якорем служит остаток *фитила* (I = 4). Среди коферментов с изопреноидными якорями разной длины можно назвать **убихинон** (кофермент Q; I = 6–10), *пластохинон* (I = 9) и **филлохинон** (витамин K_1; I = 4). Белки также могут заякориться на мембранах с помощью *изопренилирования* (с. 220).

Изопреновая группа может использоваться для химической модификации различных молекул. Один из примеров — **N′-изопренил-АМФ**, который встречается в некоторых видах тРНК (с. 76).

А. Ацетил-КоА как предшественник липидов



Б. Изопреноиды



СТЕРОИДЫ

Три наиболее важные группы стероидов — *стероидные спирты*, *желчные кислоты* и *стероидные гормоны*. В природе (особенно в растениях) существуют соединения со структурой стероидов, обладающие выраженным фармакологическим действием: *стероидные спирты*, *дигиталоиды* и *сапонины*.

А. Структурные единицы стероидов

Все стероиды имеют в своей структуре центральное ядро, состоящее из четырех насыщенных углеродных колец *стерана* (стераны, в которых кольца B и C и кольца C и D находятся в *транс*-положении, называют *гонанами*). У многих стероидов к этому центральному ядру присоединена боковая цепь, например в молекуле **холестана** — основного элемента стероидных спиртов (*стеринов*).

Б. Стероиды

Стерины (**стеролы**) — это стероидные спирты. Они имеют расположенную по β-типу (в пространственной модели обращены к наблюдателю) гидроксильную группу у C3 атома и одну или несколько двойных связей в кольце B и в боковой цепи. Дополнительных кислородсодержащих остатков, таких, как карбоксильные группы, в этих молекулах нет.

У животных самым важным соединением из группы стеринов является **холестерин**. У растений и микроорганизмов имеется широкое разнообразие близкородственных соединений: *эргостерин*, *β-ситостерин* и *стигмастерин*.

Холестерин присутствует во всех тканях животных, но особенно много его в нервной ткани. Это основной компонент клеточных мембран, текучесть которых он регулирует (с. 218). Запасная и транспортная форма холестерина — его эфиры с жирными кислотами. В липопротеинах холестерин и его эфиры связаны с другими липидами (с. 292). Холестерин входит в состав желчи и поэтому часто присутствует в желчных камнях. Биосинтез, метаболизм и транспорт холестерина обсуждаются в других разделах (с. 166, 292, 330).

Богатые холестерином *липопротеины* (липопротеины низкой плотности; ЛПНП) играют важную роль в развитии атеросклероза. Из-за повышенного содержания холестерина в плазме крови стенки артерий повреждаются. Для предотвращения этого заболевания нужно употреблять в пищу продукты растительного происхождения, поскольку в них мало холестерина. В продуктах животного происхождения (сливочное масло, яичный желток, мясо, печень, мозги) холестерина много.

Желчные кислоты синтезируются из холестерина в печени (с. 330). Поэтому их структура близка к структуре холестерина. Их характерная особенность — укороченная на три атома углерода боковая цепь с карбоксильной группой на конце. Двойная связь в кольце B отсутствует, а кольца A и B находятся в *цис*-положении по отношению друг к другу (с. 330). В положениях 3, 7 и 12 могут находиться α-гидроксильные группы. Желчные кислоты поддерживают холестерин в растворимом состоянии (в виде мицелл) и способствуют расщеплению липидов в кишечнике (с. 284).

Сначала в печени образуются *первичные желчные кислоты* — **холевая** и **хенодезоксихолевая**. В результате отщепления гидроксильной группы у атома C7 под действием микрофлоры кишечника образуются *вторичные желчные кислоты* — **литохолевая** и **дезоксихолевая**.

Небольшая часть холестерина превращается в **стероидные гормоны** (с. 434), но в физиологии этот процесс чрезвычайно важен. Стероидные гормоны — это липофильные сигнальные молекулы, которые, среди прочего, участвуют в регуляции метаболизма, роста и размножения.

Стероидные гормоны человека подразделяют на шесть семейств, важнейшими представителями которых являются **прогестерон**, **кортизол**, **альдостерон**, **тестостерон**, **эстрадиол** и **кальцитриол** (старое название — кальциферол, или витамин D). Все эти молекулы, за исключением кальцитриола, либо вовсе не имеют боковой цепи, либо она состоит всего из двух атомов углерода. Характерным признаком этих молекул является наличие оксо-группы (>C=O) у атома C3, которая сопряжена с двойной связью между атомами C4 и C5 в кольце A. Различаются молекулы структурой колец C и D. В эстрадиоле кольцо A ароматическое, и поэтому гидроксильная группа у атома C3 обладает свойствами фенольной группы. Кальцитриол отличается от «истинных» стероидных гормонов: он сохраняет основную структуру холестерина, но в результате светочувствительной реакции раскрытия кольца B превращается в так называемый «секостероид» — стероид с раскрытым кольцом.

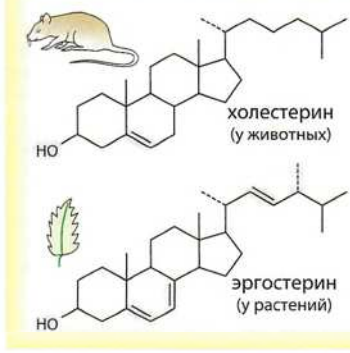
Экдизон — стероидный гормон членистоногих. В эволюционном плане его можно рассматривать как раннюю версию стероидного гормона. В растениях тоже существуют гормоны, выполняющие сигнальную функцию.

А. Структурные единицы стероидов



Б. Стероиды

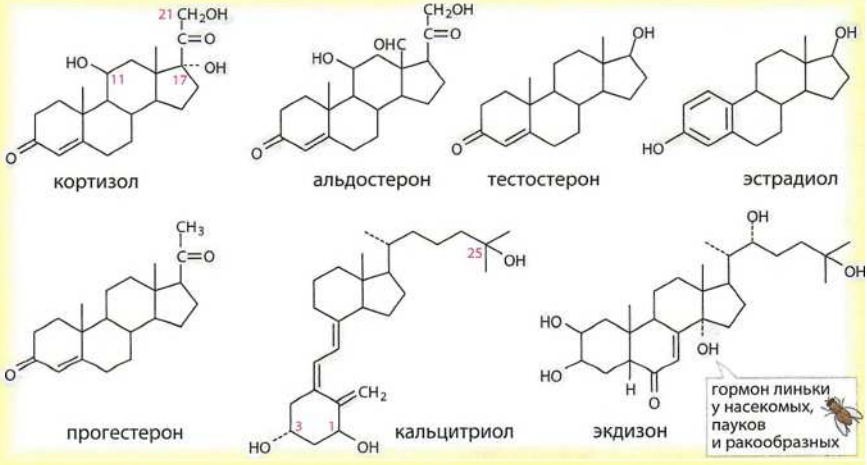
Стерины



Желчные кислоты



Стероидные гормоны



АМИНОКИСЛОТЫ: СВОЙСТВА

А. Определение

Аминокислоты (аминокарбоновые кислоты) — важная группа биологических молекул, выполняющих различные функции (**Б**). В зависимости от положения аминогруппы различают α-, β- и γ-аминокислоты (**А**). Большинство природных аминокислот — α-кислоты (2-аминокарбоновые кислоты). Из них строятся все белки и пептиды. β-Аминокислоты (например, β-аланин) и γ-аминокислоты (например, γ-аминомасляная кислота, ГАМК, с. 372) встречаются гораздо реже. Они выполняют особые функции, например являются частью некоторых биологических молекул или выступают в роли нейромедиаторов.

Б. Функции

Во-первых, α-аминокислоты являются **структурными элементами белков и пептидов**. Генетический код (с. 256) определяет структуру 20 основных аминокислот; именно эти *протеиногенные аминокислоты* (с. 60) обычно содержатся в белках. Некоторые аминокислоты после встраивания в белки подвергаются дальнейшей (посттрансляционной) модификации (с. 62).
Во-вторых, аминокислоты и их производные входят в состав некоторых **липидов**, например, серин содержится в фосфолипидах, а глицин — в солях желчных кислот. В-третьих, некоторые аминокислоты сами выполняют функцию **нейромедиаторов** (с. 372), а также служат предшественниками нейромедиаторов, посредников и гормонов (с. 376, 444). Аминокислоты — важный и даже незаменимый компонент пищи (с. 392). Некоторые аминокислоты являются **предшественниками** других метаболитов: глюкозы в глюконеогенезе, пуриновых и пиримидиновых оснований, гема и других молекул. Некоторые непротеиногенные аминокислоты являются промежуточными соединениями в синтезе и расщеплении протеиногенных аминокислот (с. 184) и других метаболитов (с. 126).

В. Энантиомеры

У атома С2 в молекуле α-аминокислоты (Cα) четыре разных заместителя. То есть этот атом является хиральным центром, и, следовательно, молекула может существовать в виде двух **энантиомерных** форм — L-аминокислоты и D-аминокислоты (с. 14). Среди протеиногенных аминокислот только молекула глицина *не является* хиральной (R = H). В природе встречаются почти исключительно **L-аминокислоты**, а D-аминокислоты обнаружены лишь у бактерий, например в составе муреина (компонент клеточной стенки) или *пептидных антибиотиков* (с. 262).
Для изображения конфигурации хиральных центров в биологических молекулах пользуются **проекциями Фишера** (в центре). Переход от трехмерной структуры к проекции Фишера осуществляется следующим образом: сначала тетраэдр поворачивают так, чтобы наиболее сильно окисленная группа (карбоксильная группа в данном случае) оказалась вверху. Затем молекулу продолжают поворачивать, пока линия (показана красным цветом), соединяющая группы COO^- и R, не совпадет с плоскостью стола. В таком положении у L-аминокислот NH_3^+-группа оказывается слева, а у D-аминокислот — справа.

Г. Кривая титрования гистидина

Все аминокислоты содержат как минимум две ионизируемые группы, и поэтому их суммарный заряд зависит от pH среды (с. 24). Значения pK_a карбоксильной группы у атома Cα находятся в диапазоне от 1,8 до 2,8, т. е. эта группа в аминокислотах более кислая, чем в незамещенной монокарбоновой кислоте. Значения pK_a α-аминогрупп разных аминокислот колеблются от 8,8 до 10,6. Кислые и основные аминокислоты имеют в боковой цепи дополнительные ионизируемые группы. Значения pK_a для боковых цепей аминокислот представлены на с. 61. Электрический заряд пептидов и белков определяется главным образом именно боковыми группами аминокислот, поскольку α-карбоксильные и α-аминогруппы задействованы в образовании пептидных связей. Зависимость суммарного заряда аминокислоты от pH представлена на примере протеиногенной аминокислоты **гистидина**. Кроме α-карбоксильной группы с pK_a 1,8 и α-аминогруппы с pK_a 9,2, в боковой цепи гистидина имеется *имидазольная группа* с pK_a 6,0. При повышении pH суммарный заряд молекулы изменяется от +2 до −1. При pH 7,6 суммарный заряд равен нулю, хотя молекула в этих условиях имеет две практически полностью ионизованные группы. Это значение pH называют **изоэлектрической точкой**.
В изоэлектрической точке гистидин является **цвиттер-ионом** — он *одновременно* обладает свойствами катиона и аниона. Большинство других аминокислот также являются цвиттер-ионами при нейтральных значениях pH. Белки и пептиды тоже характеризуются значениями изоэлектрических точек, которые зависят от их аминокислотного состава.

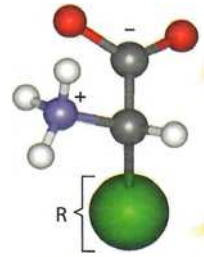
А. Определение

α-аминокислота
2-аминокарбоновая
кислота (L-аланин)

β-аминокислота
3-аминокарбоновая
кислота (β-аланин)

γ-аминокислота
4-аминокарбоновая
кислота (ГАМК)

Б. Функции



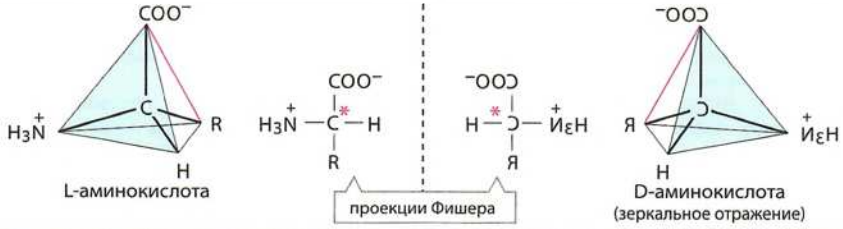
Предшественники:
кетокислот
биогенных аминов
глюкозы
нуклеотидов
гема, креатина
гормонов
нейромедиаторов
посредников

Переносчики
NH_2-групп

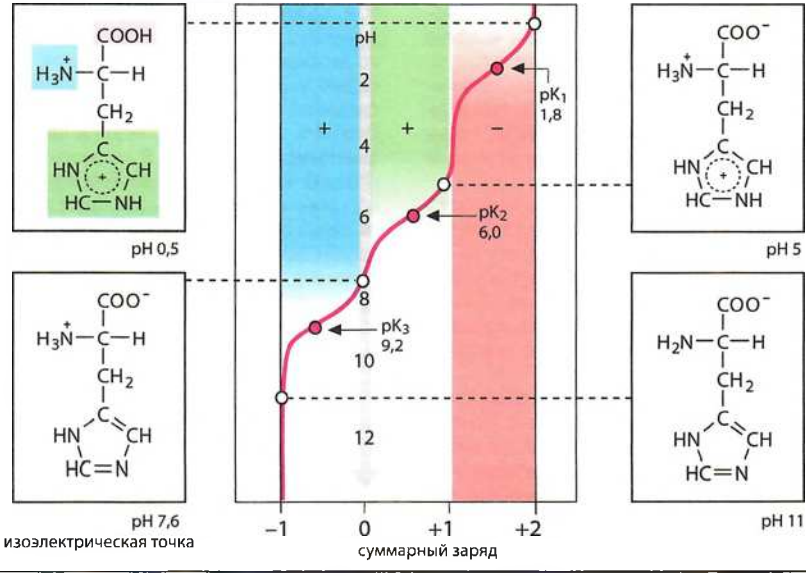
Нейромедиаторы:
глутамат
аспартат
глицин

Компоненты:
пептидов
белков
фосфолипидов

В. Энантиомеры



Г. Кривая титрования гистидина



ПРОТЕИНОГЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

А. Классификация и номенклатура

Аминокислоты, кодируемые генетическим кодом (с. 256), называются протеиногенными аминокислотами. С небольшим исключением (с. 62) лишь эти аминокислоты включаются в белковые последовательности в процессе *трансляции* (с. 258). Классификация 20 протеиногенных аминокислот основана, во-первых, на химической **структуре их боковых цепей** и, во-вторых, на их **полярности**. В литературе встречается несколько систем классификации, которые могут немного различаться в деталях.

На иллюстрации для каждой аминокислоты представлена следующая информация:

- *принадлежность кислоты к классу соединений* (алифатическая, серосодержащая, ароматическая, циклическая, нейтральная, кислая или основная);
- *полное и сокращенное название* (образованное по трем первым буквам полного названия, например, His для гистидина);
- *однобуквенное обозначение*, используемое для экономии места при описании пептидных последовательностей (H для гистидина);
- *полярность боковой цепи* (показана цветом: с ростом полярности цвет меняется от оранжевого через желтый к зеленому);
- *значение pK_a функциональной группы* в боковой цепи (цифры красного цвета).

Около половины всех протеиногенных аминокислот не синтезируются в организме человека и, следовательно, должны поступать с пищей. **Незаменимые** для взрослого человека аминокислоты (с. 184) отмечены красным треугольником. Новорожденные и маленькие дети, кроме того, нуждаются в дополнительном источнике *цистеина* и, возможно, *аргинина*.

К **алифатическим** аминокислотам относятся *глицин*, *аланин*, *валин*, *лейцин* и *изолейцин*. В боковых цепях этих аминокислот нет ни гетероатомов (N, O или S), ни кольцевых структур. Боковые цепи неполярные. Валин, лейцин и изолейцин относятся к группе аминокислот с *разветвленной боковой цепью*. Все они являются незаменимыми.

Глицин — единственная протеиногенная аминокислота, не имеющая хирального центра. В свою очередь, треонин и изолейцин имеют по два таких центра, однако из четырех стереоизомеров, теоретически возможных для каждой из этих аминокислот, в природе встречаются лишь две формы — (2*S*,3*R*)-треонин и (2*S*,3*S*)-изолейцин.

Серосодержащие аминокислоты *цистеин* и *метионин* тоже неполярные. Однако у цистеина это относится лишь к недиссоциированной форме молекулы. Благодаря способности образовывать дисульфидные связи цистеин играет важную роль в стабилизации белков (с. 70). Два остатка цистеина, связанные дисульфидным мостиком, называют *цистином* (с. 184).

Ароматические аминокислоты содержат резонансно стабилизированные кольцевые структуры. Среди аминокислот этой группы неполярным является только *фенилаланин*. *Тирозин* и *триптофан* — умеренно полярные молекулы, а *гистидин* отличается сильно выраженной полярностью. Имидазольное кольцо гистидина протонировано даже в слабокислых средах. Поэтому гистидин, обладающий ароматическими свойствами только в протонированной форме, можно также классифицировать как основную аминокислоту.

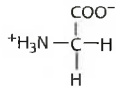
Нейтральные аминокислоты имеют в боковой цепи гидроксильную (*серин*, *треонин*) или амидную (*аспарагин*, *глутамин*) группу. Несмотря на неионную природу, амидные группы аспарагина и глутамина отличаются выраженной полярностью.

Карбоксильные группы в боковой цепи **кислых аминокислот** (*аспарагиновой* и *глутаминовой*) практически полностью ионизированы при физиологических значениях pH. Поэтому эти аминокислоты часто называют *аспартатом* и *глутаматом*. Функциональные группы в боковых цепях **основных аминокислот** (*лизина* и *аргинина*) также полностью протонированы (т. е. положительно заряжены) при нейтральных значениях pH. Аргинин, имеющий положительно заряженную гуанидиновую группу, обладает сильно выраженными основными свойствами и, следовательно, очень сильной полярностью.

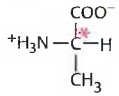
Особыми свойствами отличается **циклическая аминокислота** *пролин*. В пятичленное кольцо пролина входит не только его боковая цепь, но также α-C атом и α-NH_2-группа. Благодаря такой структуре остатки пролина вызывают изгибы полипептидной цепи (что очень важно, например, для формирования структуры коллагена, с. 68).

А. Классификация и номенклатура

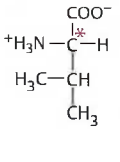
Алифатические



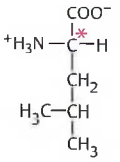
глицин (Gly, G)



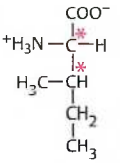
аланин (Ala, A)



▶ валин (Val, V)

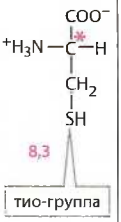


▶ лейцин (Leu, L)

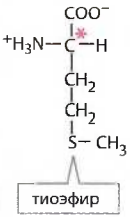


▶ изолейцин (Ile, I)

Серосодержащие

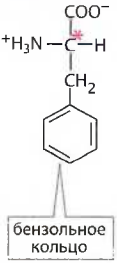


цистеин (Cys, C)

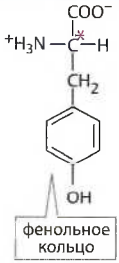


▶ метионин (Met, M)

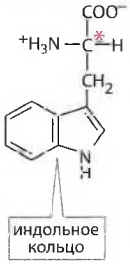
Ароматические



▶ фенилаланин (Phe, F)

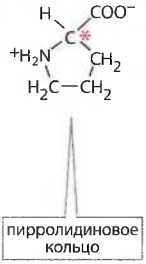


тирозин (Tyr, Y)



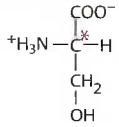
▶ триптофан (Trp, W)

Циклические

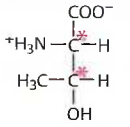


пролин (Pro, P)

Нейтральные

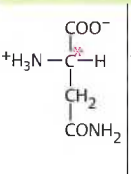


серин (Ser, S)

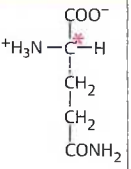


▶ треонин (Thr, T)

Нейтральные

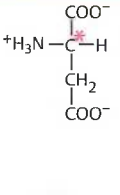


аспарагин (Asn, N)

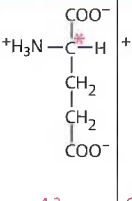


глутамин (Gln, Q)

Кислые

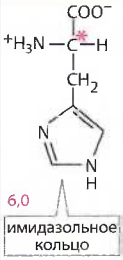


аспарагиновая кислота (Asp, D)

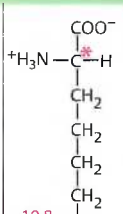


глутаминовая кислота (Glu, E)

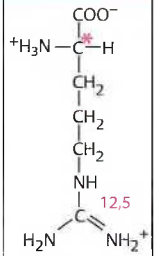
Основные



▶ гистидин (His, H)



▶ лизин (Lys, K)



аргинин (Arg, R)

неполярные — полярные

4,0 pKa ⁎ хиральный центр

▶ незаменимые аминокислоты

СЕЛЕНОЦИСТЕИН И НЕПРОТЕИНОГЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Кроме протеиногенных аминокислот (с. 60) существует еще множество других соединений сходной природы. Они образуются, например, в процессе метаболизма (**Б**) или как результат ферментативных модификаций аминокислотных остатков в пептидах и белках (с. 72). Так называемые «биогенные амины» (**В**) синтезируются из α-аминокислот путем декарбоксилирования.

А. Селеноцистеин

Небольшое число белков (около десяти в организме человека), кроме 20 «классических» аминокислот, содержат дополнительную 21-ю протеиногенную кислоту **селеноцистеин** (Sec). В этом аналоге цистеина место атома серы занимает более реакционноспособный микроэлемент селен. Значение pK_a для SeH-группы значительно ниже значения для SH-группы, и поэтому SeH-группа присутствует в клетке в основном в диссоциированной форме. Сначала в процессе трансляции белков, содержащих Sec, из специфической тРНК серина образуется $тРНК^{Sec}$ (с. 256). Затем $тРНК^{Sec}$ связывается с кодоном УГА в мРНК, который, вообще говоря, является стоп-кодоном, но в данном случае интерпретируется как сигнал встраивания Sec. Белки, содержащие эту аминокислоту, обычно задействованы в окислительно-восстановительных процессах. К ним относятся ферменты: *глутатионпероксидаза*, участвующая в детоксикации перекисей липидов (с. 300), *дейодиназа* (с. 436) и *тиоредоксинредуктаза*, необходимая для синтеза предшественников ДНК (с. 194).

Б. Непротеиногенные аминокислоты

Ниже перечислены лишь некоторые представители непротеиногенных α-аминокислот. **Гомоцистеин** — промежуточный продукт распада метионина (с. 186). Боковая цепь этой молекулы на одну CH_2-группу длиннее, чем боковая цепь цистеина. **ДОФА** (3,4-дигидроксифенилаланин, Dopa) образуется при гидроксилировании тирозина. Это соединение является промежуточным продуктом в биосинтезе катехоламинов (с. 444) и пигмента меланина (с. 180). Основная аминокислота **орнитин** и образующийся из нее **цитруллин** — промежуточные продукты *цикла мочевины* (с. 182).

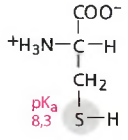
В. Биогенные амины

Многие аминокислоты расщепляются в процессе *декарбоксилирования*. В результате этой реакции, катализируемой декарбоксилазами аминокислот (**1**), образуются первичные амины, называемые биогенными аминами. Вещества этой группы выполняют в организме различные функции. Некоторые из них являются **компонентами биологических молекул**, например, *этаноламин* входит в состав некоторых мембранных липидов (с. 50). *Цистамин* и *β-аланин* — компоненты кофермента А (с. 18) и пантетеина (с. 160). β-Аланин образуется не только в результате декарбоксилирования аспартата, но и при расщеплении пиримидинового основания урацила (с. 190). Некоторые биогенные амины выступают в роли **нейромедиаторов**, например *4-аминобутират* (γ-аминомасляная кислота, ГАМК), образующийся из глутамата (с. 372). ГАМК — самый важный нейромедиатор торможения в головном мозге. Его седативное и анксиолитическое (противотревожное) действие усиливается небольшим количеством алкоголя и бензодиазепинами (с. 332). Дофамин, образующийся при декарбоксилировании ДОФА (**Б**), сам является нейромедиатором, а также предшественником катехоламинов адреналина и норадреналина (с. 444).

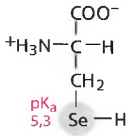
Нарушение синтеза дофамина в *черной субстанции* (*substantia nigra*) в среднем мозге приводит к развитию болезни Паркинсона (с. 380). Некоторые другие психические нарушения также связаны с изменением уровня дофамина в мозге. Биогенный амин *серотонин*, выполняющий множество сигнальных функций, синтезируется из триптофана через стадию образования 5-гидрокситриптофана. Серотонин, кроме того, регулирует тонус сосудов и, следовательно, кровяное давление, стимулирует перистальтику кишечника и агрегацию тромбоцитов (с. 304) и выполняет функцию нейрогормона (с. 368) в головном мозге. *Гистамин* играет ключевую роль в развитии аллергических реакций (с. 322, 446).

Некоторые важные биогенные амины расщепляются с образованием альдегидов и инактивируются под действием *аминоксидазы* (моноаминоксидазы, МАО, **2**) в процессе дезаминирования и окисления. Последующее окисление альдегидов дегидрогеназами (**3**) приводит к образованию карбоновых кислот (с. 444). Ингибиторы МАО — важные фармакологические средства, применяемые при нарушениях метаболизма нейромедиаторов.

А. Селеноцистеин



цистеин (Cys)



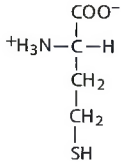
селеноцистеин (Sec)

1. Свойства

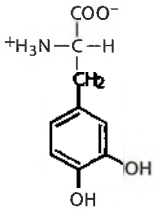
2. Где встречаются

Фермент	Функция
Глутатион-пероксидаза	расщепление гидроперекисей липидов (R–O–O–H)
Дейодиназы	превращение тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3)
Тиоредоксин-редуктаза	защита от окисления, синтез дезоксирибонуклеотидов

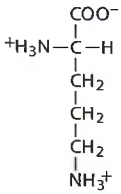
Б. Непротеиногенные аминокислоты



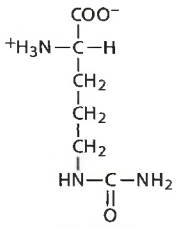
L-гомоцистеин (метаболизм метионина)



L-ДОФА (синтез катехоламинов)



орнитин (цикл мочевины)

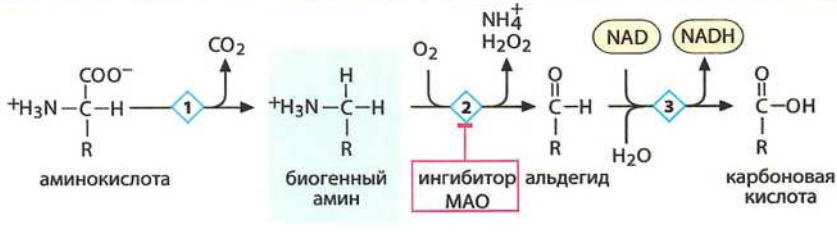


цитруллин (цикл мочевины)

В. Биогенные амины

Аминокислота	Амин	Функция
Серин	Этаноламин	компонент фосфолипидов
Цистеин	Цистамин	компонент КоА
Треонин	Амино-пропанол	компонент витамина B_{12}
Аспартат	β-Аланин	компонент КоА
Орнитин	Путресцин	предшественник полиамина

Аминокислота	Амин	Функция
Глутамат	γ-Амино-бутират	нейромедиатор (ГАМК)
Гистидин	Гистамин	посредник, нейромедиатор
ДОФА	Дофамин	нейромедиатор
5-Гидрокси-триптофан	Серотонин	посредник, нейромедиатор
Аргинин	Агматин	нейромодулятор



1. Декарбоксилаза аминокислот

2. Моноаминоксидаза

3. Альдегиддегидрогеназа

ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ: ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

При соединении аминокислот друг с другом посредством амидной (пептидной) связи образуются длинные линейные молекулы. Полимерные цепочки с длиной цепи до 100 аминокислотных остатков называют **пептидами** (олиго- или полипептидами), а более длинные — **белками**.

А. Белки

В каждом организме содержатся тысячи белков, выполняющих различные функции. На рисунке изображена структура нескольких внутриклеточных и внеклеточных белков (условное увеличение примерно в 1,5 млн раз). Видно, насколько сильно они различаются по структуре. Ниже представлена классификация белков, основанная на их функциях.

Структурные белки отвечают за поддержание формы и структуры клеток и тканей. В качестве примера представлен фрагмент молекулы **тропоколлагена** (тройной спирали коллагена; с. 68). Молекула целиком имеет размер 1,5 × 300 нм и в данном увеличении заняла бы три страницы книги. **Гистоны** (справа вверху) отвечают за упаковку ДНК в клеточном ядре и регулируют транскрипцию. Основные компоненты хроматина (с. 244) *нуклеосомы* представляют собой комплексы гистонов, вокруг которых сворачивается ДНК.

Транспортные белки. Самый известный пример транспортного белка — **гемоглобин** эритроцитов (слева внизу). Он облегчает перенос кислорода и углекислого газа между легкими и другими тканями (с. 296). В плазме крови содержатся и другие белки с транспортными функциями. Например, **преальбумин** (транстиреин, в центре) переносит гормоны щитовидной железы тироксин и трийодтиронин. **Ионные каналы** (в центре) и другие интегральные мембранные белки облегчают транспорт ионов и метаболитов через биологические мембраны (с. 222).

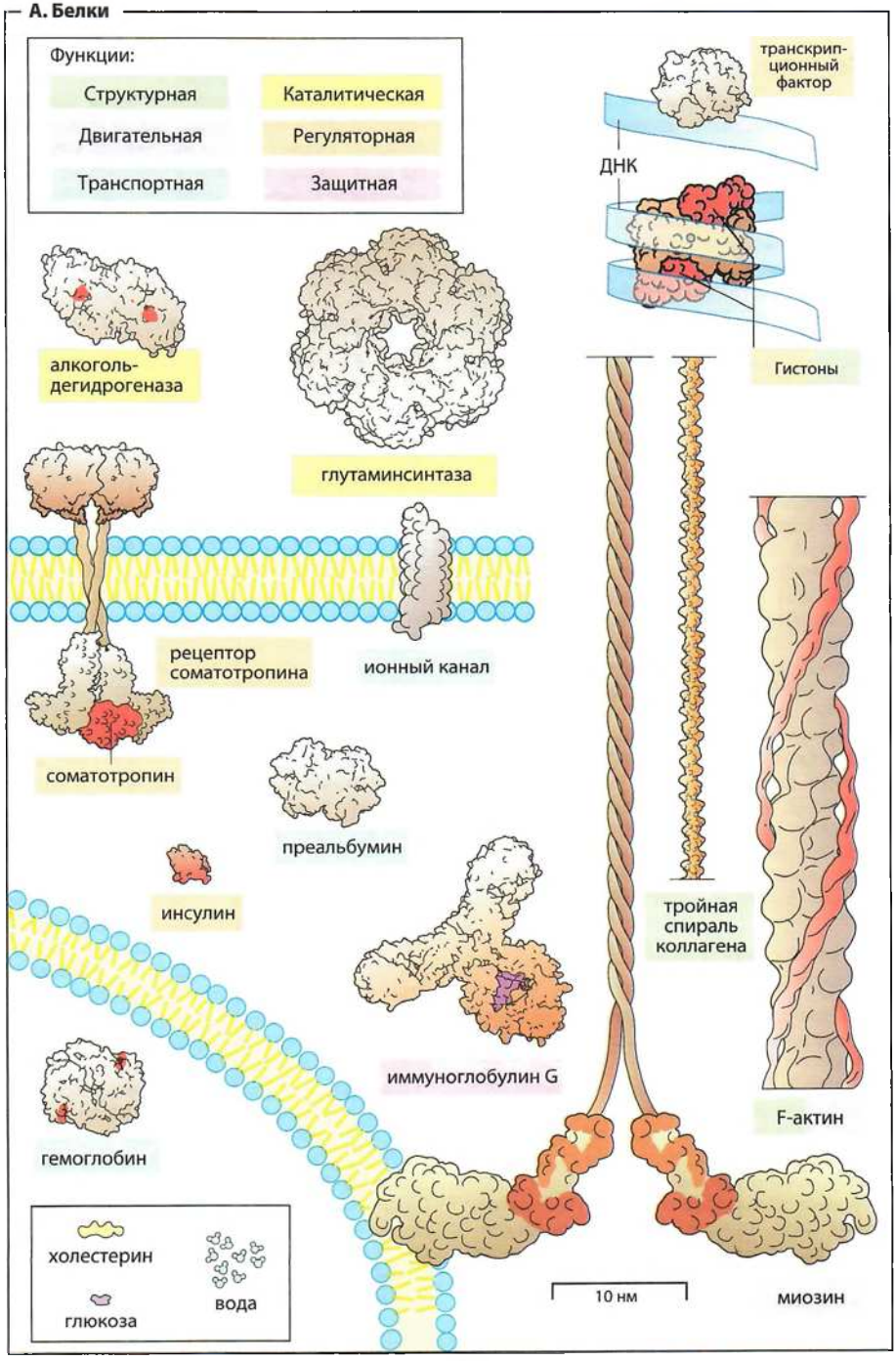
Белки с защитной функцией. Иммунная система защищает организм от патогенов и чужеродных веществ. Важным элементом иммунной системы является **иммуноглобулин G**, выступающий в роли антитела (с. 320) при формировании специфического иммунного ответа.

Регуляторные белки. В биологических сигнальных путях белки выступают в роли сигнальных веществ (гормоны) и их рецепторов. В качестве примера представлен комплекс гормона роста **соматотропина** (с. 442) и его **рецептора** (слева в центре). В данном случае молекула гормона связана с двумя внеклеточными доменами рецептора. В результате этого связывания происходит активация цитоплазматических доменов комплекса с последующей передачей сигнала внутрь клетки (с. 408). Гормон **инсулин** (ниже слева) подробнее описан в другом разделе (с. 438). ДНК-связывающие белки (транскрипционные факторы, с. 250) вовлечены в регуляцию метаболизма и дифференцировки. Наиболее подробно изучены структура и функции **белка-активатора катаболизма** и аналогичных транскрипционных факторов бактерий (справа вверху).

Ферменты. К этой самой многочисленной группе относится свыше 2000 белков (с. 82). Самые маленькие ферменты имеют молекулярную массу не более 10–15 кДа. Ферменты промежуточного размера, такие, как **алкогольдегидрогеназа** (слева вверху), имеют массу около 100–200 кДа, а самые крупные, например **глутаминсинтаза**, состоящая из 12 мономеров (в центре вверху), могут достигать размера свыше 500 кДа.

Двигательные белки. Взаимодействие между миозином и актином обеспечивает сокращение мышц и перемещение клеток (с. 212, 350). **Миозин** (справа) имеет длину свыше 150 нм и относится к самым крупным белкам. Нити актина (**F-актин**) образуются в результате полимеризации сравнительно небольших субъединиц G-актина. Связанный с F-актином **тропомиозин** в комплексе с другими белками контролирует мышечные сокращения.

Запасные белки (не показаны). В растениях содержатся специфические запасные белки, которые также являются важной составляющей человеческой пищи, например глютен в злаковых культурах. У животных *мышечные белки* служат резервом питательных веществ и используются в случае крайней необходимости. В частности, при длительном голодании человек может получать глюкозу путем расщепления почти 6 кг мышечных белков (с. 388).


А. Белки
Функции:
Структурная
Каталитическая
Двигательная
Регуляторная
Транспортная
Защитная
транскрип-
ционный
фактор
ДНК
Гистоны
алкоголь-
дегидрогеназа
глутаминсинтаза
рецептор
соматотропина
ионный канал
соматотропин
преальбумин
инсулин
тройная
спираль
коллагена
иммуноглобулин G
F-актин
гемоглобин
холестерин
вода
глюкоза
10 нм
миозин

СТРУКТУРА БЕЛКОВ И ПЕПТИДОВ

А. Пептиды

Аминокислотные остатки в пептидах и белках соединены *амидными* связями (с. 16) между α-карбоксильной группой одной аминокислоты и α-аминогруппой следующей аминокислоты. Такая связь носит название **пептидной связи**. В представленном на рисунке **дипептиде** (**1**) остаток серина имеет свободную аммонийную группу, а аланин — свободную карбоксильную группу. При обозначении пептидов первым называют аминокислотный остаток со свободной аминогруппой (см. ниже), и поэтому такой пептид правильно назвать **серилаланином** (сокращенно Ser-Ala, или SA).

Как любая связь между карбоксильной и аминной группами, пептидная связь стабилизируется за счет образования **резонансной структуры** и является *планарной*. Вращение вокруг связи C–N *затруднено* (возможно только при значительных энергетических затратах).

Пептидные последовательности имеют *направленность* и, следовательно, два различимых конца (**2**). На **N-конце** полипептидной цепи находится свободная аминогруппа, а на **C-конце** — свободная карбоксильная группа. В пептидах и белках аминокислоты обычно образуют линейные последовательности. Таким образом, для однозначной идентификации пептида нужно просто последовательно перечислить трехбуквенные или однобуквенные обозначения соответствующих аминокислотных остатков (с. 61). Последовательность всегда записывают слева направо, начиная с N-конца. Например, пептидный гормон *ангиотензин II* (с. 348) имеет последовательность Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe, или DRVYIHPF.

Б. Уровни структурной организации белков

Белки имеют несколько уровней структурной организации, что показано на примере гемоглобина.

Первичной структурой белка называют его аминокислотную последовательность (**Б**). На рисунке представлен фрагмент последовательности α-субъединицы гемоглобина между аминокислотными остатками 53 и 74.

Вторичной структурой называют *участки пептидной цепи, имеющие определенную конформацию*, стабилизированную водородными связями. Упомянутый выше фрагмент 53–74 имеет структуру α-спирали (см. **В**). Трехмерную конформацию белка, состоящую из элементов вторичной структуры и неструктурированных фрагментов, называют **третичной структурой**. В частности, третичная структура α-субъединицы гемоглобина имеет компактную, почти прямоугольную форму.

Четвертичная структура. Благодаря наличию нековалентных взаимодействий многие белки образуют между собой симметричные комплексы (олигомеры). Отдельные компоненты таких комплексов (обычно их бывает от 2 до 12) называют *субъединицами*, или *мономерами*. В состав тетрамера гемоглобина входят две α- (серо-коричневые) и две β-субъединицы (зеленые).

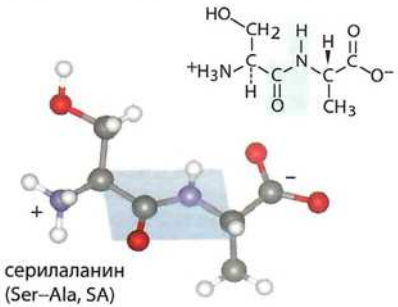
В. Вторичная структура

Один из наиболее распространенных вариантов вторичной структуры белков — **правая α-спираль** (α_R). В такой конформации пептидная цепь свернута винтом. На каждый виток спирали (ось спирали изображена оранжевым цветом) приходится примерно 3,6 аминокислотных остатка. *Шаг спирали* (т. е. минимальное расстояние между двумя эквивалентными точками) составляет 0,54 нм. α-Спирали стабилизированы почти линейными водородными связями между NH- и CO-группами аминокислотных остатков, разделенных тремя другими остатками последовательности (зеленые пунктирные линии).

Две другие, практически вытянутые конформации пептидной цепи называют **β-слоями**, **β-листами** или **β-складками**, поскольку плоскости пептидных связей расположены подобно регулярным складкам листа бумаги. При такой конформации водородные связи могут возникать лишь между *соседними цепями* (нитями). Если две полипептидные цепи идут в противоположных направлениях, образуются **антипараллельные β-листы** (β_a), а если они идут в одном направлении, то это **параллельные β-листы** (β_p). В обоих случаях αC-атомы располагаются в самых верхних и в самых нижних точках структуры, а боковые цепи ориентированы поочередно вверх и вниз, перпендикулярно поверхности листа. Энергетически более предпочтительна структура β_a, в которой водородные связи имеют почти линейное расположение.

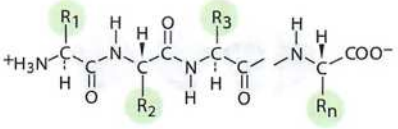
В тех участках, где пептидная цепь изменяет направление, часто встречаются **β-петли**. В этих коротких фрагментах, состоящих из четырех аминокислотных остатков, происходит смена направления белковой цепи на противоположное. Петли стабилизируются водородными связями между первым и четвертым аминокислотными остатками. Такие структуры возникают между отдельными β-листами или между β-листами и α-спиралями.

А. Пептиды



серилаланин
(Ser–Ala, SA)

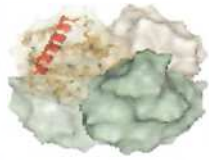
1. Пептидные связи



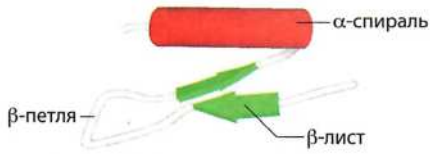
N-конец → С-конец
направление чтения

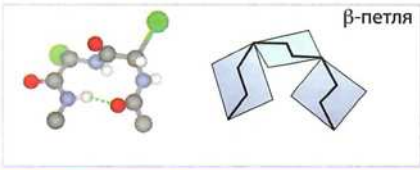
2. Номенклатура пептидов

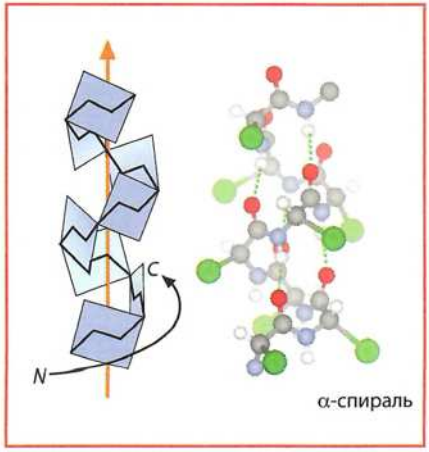
Б. Уровни структурной организации белков

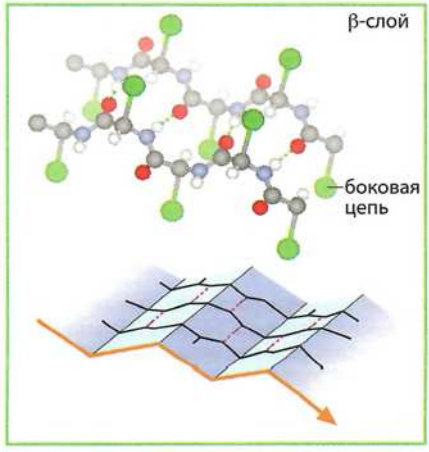
Первичная структура	–Ala–Gln–Val–Lys–Gly–His–Gly– Lys–Lys–Val–Ala–Asp–Ala–Leu– –Thr–Asn–Ala–Val–Ala–His–Val–
Вторичная структура	спираль 53–74 
Третичная структура	α1-субъединица гемоглобина 
Четвертичная структура	тетрамер гемоглобина 

В. Вторичная структура









СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ

Фибриллярные белки и белковые комплексы выполняют в организме **структурную функцию**. Они обеспечивают механическую прочность внеклеточных структур и участвуют в образовании цитоскелета (с. 208). Большинство структурных белков содержит много вторичных структур (с. 66) с характерными аминокислотными последовательностями (см. ниже).

А. α-Кератин

Структурный белок **α-кератин** состоит в основном из α-спиральных участков. Он является основным компонентом волос (шерсти), перьев, ногтей, когтей и копыт животных. Он также является важным элементом цитоскелета (*цитокератин*), входя в состав промежуточных филаментов (с. 208).

Значительная часть пептидной цепи кератинов организована в виде правой α-спирали. Пара таких цепей образует левозакрученную *суперспираль*, подобную спирали миозина (с. 350). Затем димеры кератина соединяются друг с другом, образуя тетрамеры, которые, в свою очередь, агрегируют с образованием **протофиламентов** (**протофибрилл**) диаметром 3 нм. Наконец, восемь протофиламентов объединяются друг с другом, образуя **промежуточные филаменты** диаметром 10 нм.

Из таких филаментов кератина состоят **волосы**. В одном волосе (одной шерстинке) диаметром 20 мкм внутри мертвых клеток собраны миллионы филаментов. Отдельные спирали кератина скреплены многочисленными поперечными сшивками дисульфидных связей (с. 70). Химические свойства дисульфидных связей используются при *химической завивке* волос. Сначала дисульфидные мостики между нитями кератина разрываются в результате восстанавливающего действия тиоспиртов (с. 22). Затем волосам придают желаемую форму и сушат при нагревании. При этом в результате окисления образуются новые дисульфидные мостики, позволяющие на какое-то время сохранить форму прически.

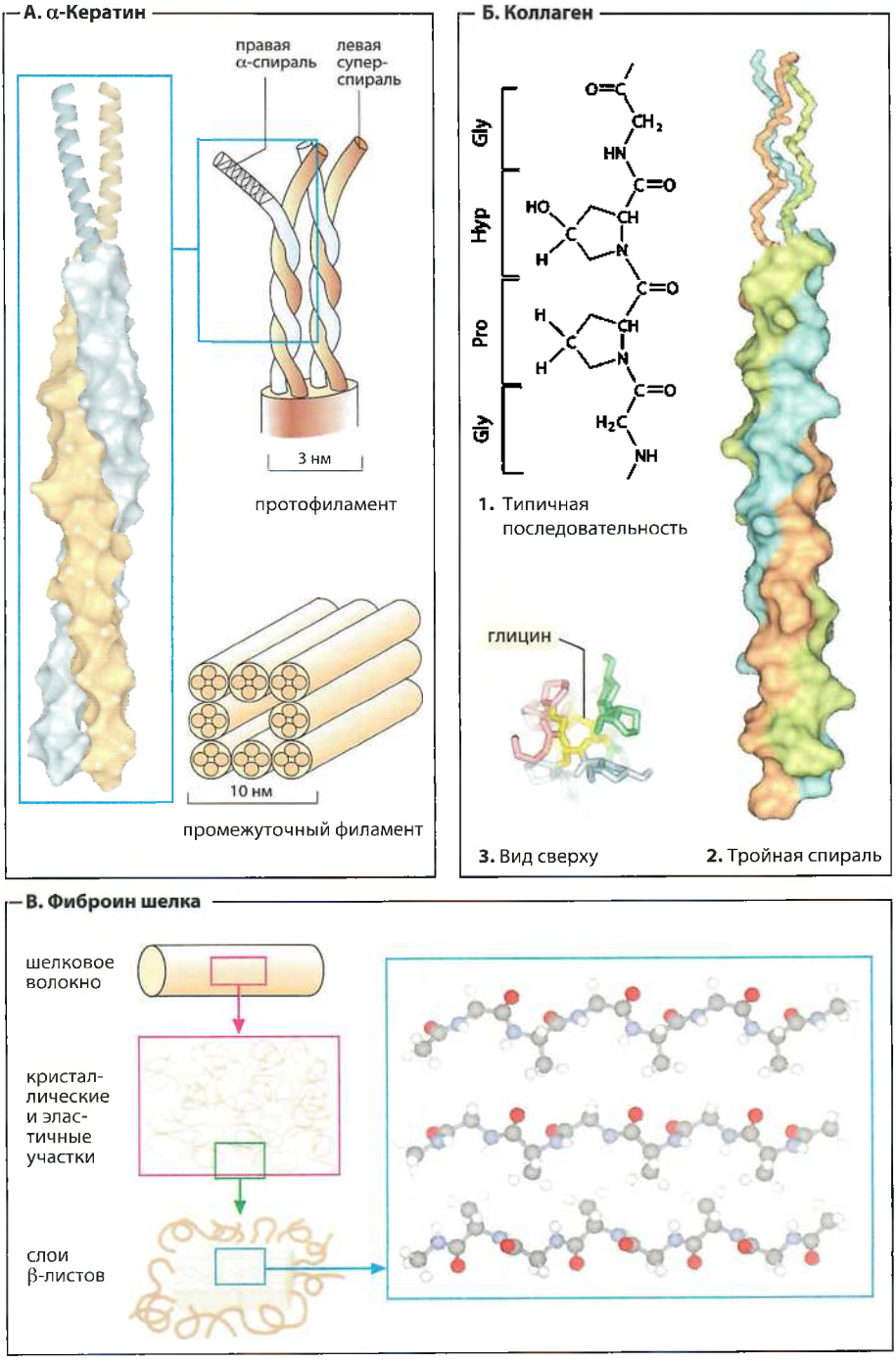
Б. Коллаген

Коллаген — самый распространенный в количественном отношении белок млекопитающих: на его долю приходится около 25% всего белка в организме. Коллаген в различных формах содержится преимущественно в соединительной ткани (с. 360). Он отличается необычным аминокислотным составом: примерно на 1/3 состоит из *глицина* (Gly) и содержит примерно по 10% пролина (Pro), *гидроксипролина* (Hyp) и *гидроксилизина* (Hyl). Две последние аминокислоты образуются только при биосинтезе коллагена в ходе *посттрансляционной модификации* (с. 72). Последовательность коллагена состоит из многократных повторов триплета Gly-X-Y: в позиции X часто находится Pro, а в позиции Y — Hyp (**1**). Это объясняет, почему коллаген обычно находится в виде **тройной спирали**, составленной из трех отдельных спиралей, удерживаемых вместе с помощью водородных связей (**2**). В тройной спирали каждый третий остаток находится во внутренней полости молекулы, где есть место только для маленького остатка глицина (**3**; остатки глицина изображены желтым цветом). На рисунке представлен лишь небольшой участок тройной спирали. Длина целой молекулы составляет около 300 нм.

В. Фиброин шелка

Натуральный шелк получают из коконов гусениц шелковичных червей (*Bombyx mori* и родственных видов). Шелковое волокно содержит эластичные и высокоупорядоченные (кристаллические) участки и на 80% состоит из белка **фиброина**.

Фиброин построен из уложенных ровными слоями антипараллельных β-*листов* (справа). Поскольку боковые цепи аминокислотных остатков направлены либо вертикально вверх, либо вертикально вниз (с. 66), это должны быть очень компактные группы. Именно поэтому фиброин на 80% состоит из глицина, аланина и серина (аминокислот с самой короткой боковой цепью) и представляет собой многократно повторяющиеся последовательности $(Gly\text{-}Ala\text{-}Gly\text{-}Ala\text{-}Gly\text{-}Ser)_n$. Промежутки между слоями фиброина составляют поочередно то 0,35, то 0,57 нм. В первом случае в промежутках расположены только боковые цепи глицина (R=H). Увеличение промежутка во втором случае связано с силами отталкивания между боковыми цепями остатков аланина и серина.


А. α-Кератин
правая α-спираль
левая супер-спираль
3 нм
протофиламент
10 нм
промежуточный филамент
Б. Коллаген
Gly
Hyp
Pro
Gly
1. Типичная последовательность
глицин
3. Вид сверху
2. Тройная спираль
В. Фиброин шелка
шелковое волокно
кристал-лические и элас-тичные участки
слои β-листов

РАСТВОРИМЫЕ БЕЛКИ

Растворимые белки отличаются от нерастворимых фибриллярных белков (с. 68) гораздо более сложной организацией. Обычно растворимые белки имеют сферическую (глобулярную) форму. В биологически активном состоянии **глобулярные белки** характеризуются специфической трехмерной структурой (**нативной конформацией**). Если эта структура нарушается в процессе **денатурации** (см. ниже), белок теряет биологическую активность, переходит обычно в нерастворимую форму и осаждается. Это происходит, например, при варке яиц: при нагревании жидкий яичный белок переходит в нерастворимую форму и затвердевает.

Для изображения конформации белка (в очень упрощенном виде) часто используют *ленточные диаграммы* (диаграммы Ричардсон; см., например, внизу справа). Здесь α-спирали изображены в виде красных цилиндров, а складчатые структуры — в виде зеленых стрелок. Участки с менее выраженной структурой, включая β-петли, представлены в виде серых трубочек.

А. Растворимые белки

Нативная конформация белка стабилизирована за счет множества различных взаимодействий (**1**). Во всех белках в ее поддержании участвуют многочисленные **водородные связи** (с. 32). Они возникают не только внутри вторичных структур (с. 66), но и между боковыми цепями отдаленных друг от друга остатков. Многие белки стабилизируются за счет образования **комплексов с ионами металлов** (с. 88). Кроме того, чрезвычайно важную роль в стабилизации белков играют **гидрофобные взаимодействия** (с. 34). В глобулярных белках большинство гидрофобных аминокислотных остатков сосредоточено во внутренней полости, а полярные остатки экспонированы наружу и контактируют с водой (см. ниже). Единственный вид ковалентных взаимодействий, участвующих в стабилизации белков, — **дисульфидные связи** между остатками цистеина. Чаще всего они встречаются во внеклеточных белках, поскольку во внутриклеточном пространстве обычно поддерживаются восстанавливающие условия, при которых дисульфидные мостики расщепляются (с. 22).

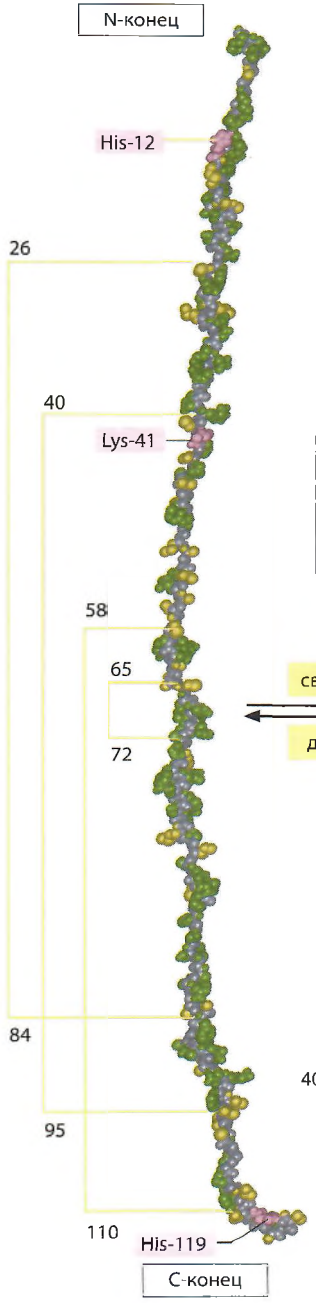
В физиологических условиях белки самопроизвольно сворачиваются, переходя в нативную конформацию (**фолдинг**). **Денатурация** (потеря нативной конформации) происходит при экстремальных значениях pH, высокой температуре или под действием органических растворителей, детергентов и других денатурирующих веществ (например, мочевины).

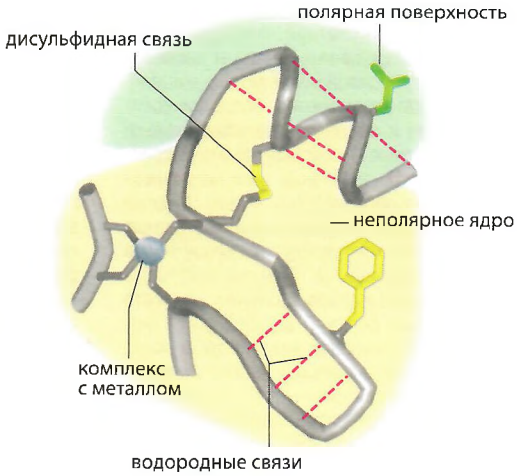
Способность белка самопроизвольно возвращаться в нативную конформацию впервые была продемонстрирована в эксперименте с **рибонуклеазой** (**2**) — пищеварительным ферментом, состоящим из 124 аминокислотных остатков (с. 278). Нативный белок (внизу справа) имеет протяженные участки β-структуры и три α-спирали. Восемь остатков цистеина образуют четыре дисульфидных мостика. Наиболее важную роль в катализе играют остатки His-12, Lys-41 и His-119 (выделены розовым цветом). Вместе с другими аминокислотными остатками они формируют *активный центр* фермента.

Дисульфидные мостики рибонуклеазы можно расщепить с помощью *тиоспиртов*. Если, кроме того, к раствору белка добавить концентрированный раствор *мочевины*, белковая глобула полностью разворачивается. В такой форме (слева) молекула имеет длину 35 нм. В денатурированном белке полярные (зеленые) и неполярные (желтые) аминокислотные остатки расположены случайным образом. Важные для катализа аминокислотные остатки (розовые) разнесены на значительное расстояние и не могут взаимодействовать друг с другом и с субстратом. Поэтому в денатурированной форме белок полностью теряет ферментативную активность.

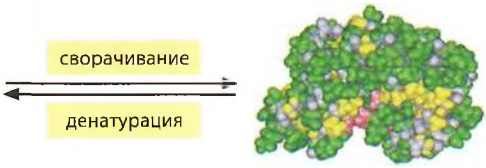
При удалении из раствора тиоспирта и мочевины белковая молекула самопроизвольно восстанавливает вторичную и третичную структуры. Остатки цистеина сближаются и под действием кислорода воздуха окисляются, вновь образуя дисульфидные мостики. Восстанавливается активный центр. По сравнению с денатурированной формой нативная форма белка выглядит удивительно компактной: глобула имеет размер 4,5 × 2,5 нм. В этом состоянии неполярные боковые цепи (желтые) в основном спрятаны внутрь глобулы, а полярные (зеленые) располагаются на поверхности. Как уже упоминалось выше, это объясняется гидрофобными взаимодействиями (с. 34), которые играют важную роль в стабилизации нативной конформации белка.

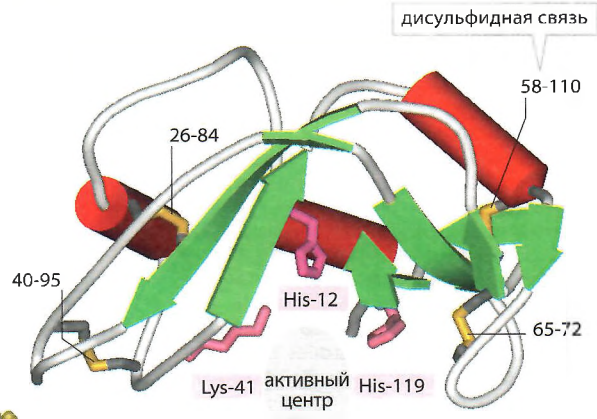
А. Растворимые белки





1. Стабилизация конформации белка





2. Фолдинг и денатурация рибонуклеазы

МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

А. Посттрансляционная модификация

Изменение аминокислотной последовательности уже синтезированных белков и пептидов называют *посттрансляционной модификацией*. Эти реакции катализируются специфическими ферментами и обычно затрагивают только наиболее активные полярные аминокислотные остатки. Предназначение этих модификаций самое разнообразное (см. ниже). Многие посттрансляционные модификации происходят в эндоплазматическом ретикулуме сразу после завершения трансляции (с. 226), но некоторые протекают позднее непосредственно на месте функционирования белка. В верхней части схемы перечислены наиболее важные типы посттрансляционных модификаций белков эукариот («П» означает «производное», а «С» — «связь с аминокислотой»). Ниже представлены формулы некоторых продуктов модификации.

Свободная α-аминогруппа на *N-конце* многих белков часто блокируется ацетильной или другой ацильной группой, например остатком миристиновой кислоты (с. 48; реакция **ацилирования**). Примерно 80% всех белков животных ацилированы по N-концу, особенно растворимые белки. N-концевой остаток глутамата может подвергаться циклизации с образованием остатка пироглутамата, а С-концевая *карбоксильная группа* некоторых пептидов и белков может превращаться в амидную группу.

Боковые цепи *аспарагина* и *серина* часто связываются с олигосахаридами (реакция **гликозилирования**, с. 44, 230). Особенно часто гликозилированию подвергаются внеклеточные белки, причем углеводная часть молекулы может быть больше исходного белка. Функциональная роль гликозилирования еще не полностью изучена. В некоторых случаях гликозилирование необходимо для правильного сворачивания белка в эндоплазматическом ретикулуме (с. 230). Все белки плазмы крови, за исключением альбумина, гликозилированы; их углеводные остатки распознаются рецепторами в печени (с. 290), кроме того, гликозилирование усиливает способность муцинов (с. 278) и протеогликанов (с. 362) связывать воду. Углеводная часть обычно не оказывает влияния на биологическую (каталитическую) активность белка.

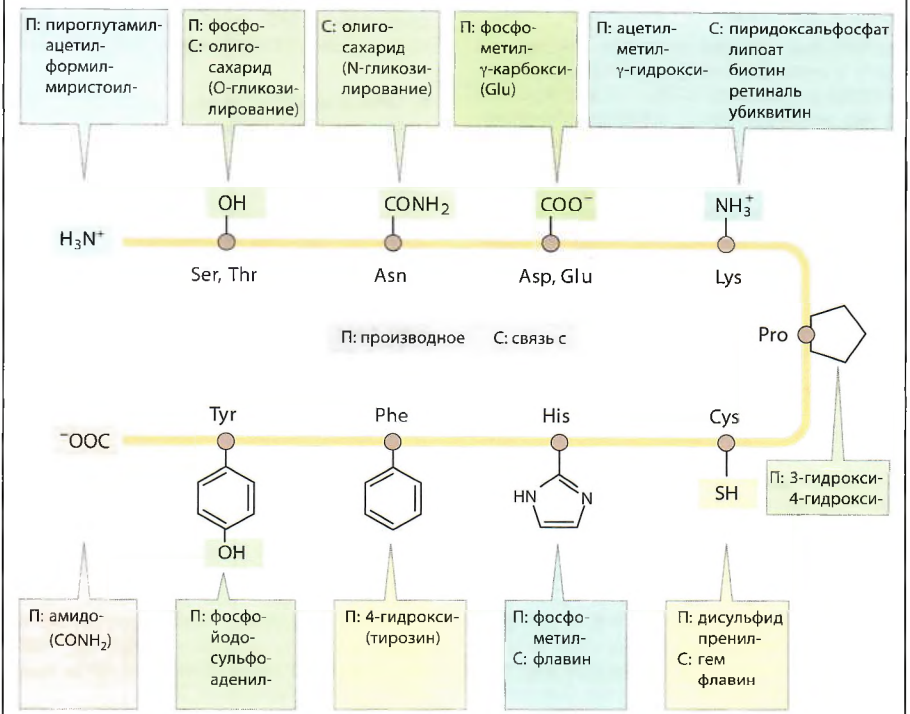
Фосфорилированию обычно подвергаются остатки *серина* и *тирозина*, которые превращаются в моноэфиры фосфорной кислоты. Иногда фосфорилируются еще и остатки *аспартата* и *гистидина*. Реакции фосфорилирования и дефосфорилирования играют ключевую роль в регуляции метаболизма, пролиферации и дифференцировки клеток (с. 110, 420).

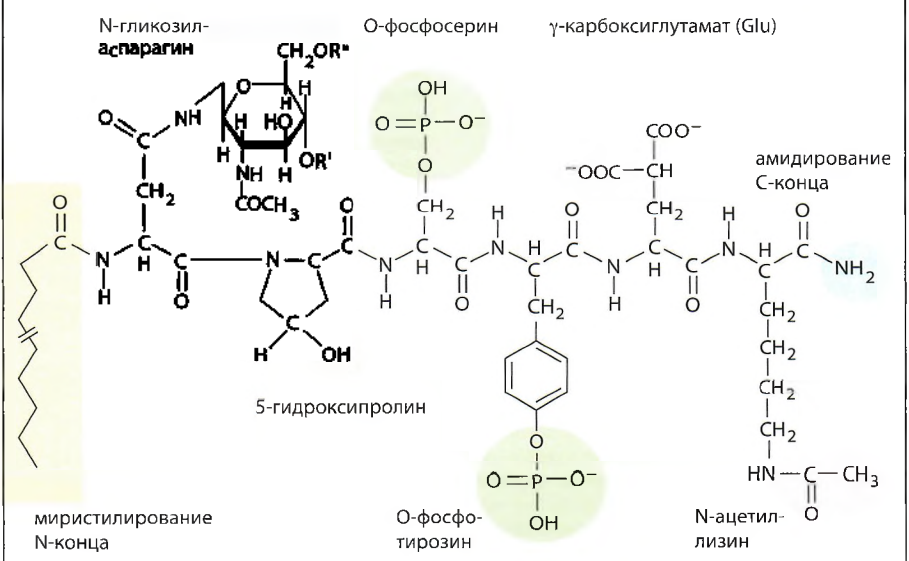
Остатки *глутамата* в факторах свертывания крови подвергаются особому типу модификации — зависимому от витамина К **γ-карбоксилированию**. Эта модификация повышает способность факторов связывать ионы Ca^{2+}, что необходимо для нормального функционирования системы свертывания крови (с. 304). Многочисленные модификации может претерпевать ε-аминогруппа остатков *лизина*. Процессы ацетилирования и деацетилирования этой группы позволяют контролировать активность генов (с. 244). Многие *коферменты* и *кофакторы* связываются с остатками лизина ковалентной связью. Это, в частности, происходит с биотином (с. 98), липоевой кислотой (с. 122), пиридоксальфосфатом (с. 176), а также с фоторецептором ретиналем (с. 378).

Остатки *лизина* и *пролина* в коллагене и некоторых других белках **гидроксилированы**, что способствует образованию устойчивых фибрилл (с. 360). Гидроксилирование остатков *аспарагина* наблюдается при гипоксии (с. 136). Остаток цистеина в молекуле цитохрома *c* связывается ковалентной связью с гемом (с. 132). Флавиновые коферменты тоже иногда присоединяются ковалентной связью к остаткам *цистеина* или *гистидина* в молекулах ферментов.

Дисульфидные связи между остатками цистеина стабилизируют третичную и четвертичную структуры многих белков. Связывание SH-группы остатка цистеина с изопреноидами фарнезолом и геранилгераниолом (с. 54) называют **пренилированием**. Как и ацилирование N-концевого аминокислотного остатка, данная реакция служит для связывания белков с мембраной (с. 220). Остатки *тирозина*, кроме фосфорилирования, подвергаются еще и йодированию. В результате таких превращений образуются гормоны **тироксин** и **трийодтиронин** (с. 436).

А. Посттрансляционная модификация





АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ И НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеиновые кислоты занимают центральное место в механизмах хранения и передачи генетической информации (с. 240). Их подразделяют на два основных класса: **дезоксирибонуклеиновые кислоты** (**ДНК**) служат исключительно источником информации, а **рибонуклеиновые кислоты** (**РНК**) участвуют во многих стадиях экспрессии генов и биосинтеза белка. Все нуклеиновые кислоты построены из **нуклеотидов**, которые, в свою очередь, состоят из *азотистых оснований*, *остатков сахара* и *фосфатных групп*. ДНК и РНК различаются по типу входящих в них сахаров и оснований.

А. Азотистые основания

Основания в составе нуклеиновых кислот представляют собой *ароматические гетероциклические производные* **пиримидина** и **пурина**. Пять таких оснований служат главными компонентами нуклеиновых кислот во всех живых организмах. Пуриновые основания **аденин** (Ade, но не A!) и **гуанин** (Gua) и пиримидиновое основание **цитозин** (Cyt) входят в состав РНК и ДНК. **Урацил** (Ura) встречается только в РНК. В ДНК вместо урацила присутствует **тимин** (Thy) — 5-метилурацил. Кроме того, в ДНК высших животных встречается небольшое количество 5-метилцитозина (с. 245). Другие модифицированные основания входят в состав тРНК (с. 76) и других молекул РНК.

Б. Нуклеозиды и нуклеотиды

При связывании азотистого основания с рибозой или 2-дезоксирибозой (с. 40) посредством N-гликозидной связи образуется **нуклеозид**. Например, нуклеозид **аденозин** (**A**) образуется из аденина и рибозы. Производные других азотистых оснований называют *гуанозином* (G), *уридином* (U), *тимидином* (T) и *цитидином* (C). Если в состав нуклеозида входит 2-дезоксирибоза, это **дезоксирибонуклеозид**, например 2′-дезоксиаденозин (dA, не показан). В клетках 5′-OH-группа сахарного остатка нуклеозида обычно этерифицирована фосфорной кислотой. В результате, например, из 2′-дезокситимидина (dT, **2**) получается **2′-дезокситимидин-5′-монофосфат** (dTMP) — один из компонентов ДНК. Если 5′-фосфатная группа мононуклеотида связана фосфоангидридной связью с другими остатками фосфорной кислоты, образуются нуклеозиддифосфаты и нуклеозидтрифосфаты, такие, как АДФ и АТФ — важные коферменты энергетического метаболизма (с. 98). Все нуклеозидфосфаты называют **нуклеотидами**. Циклические нуклеотиды, такие, как 3′,5′-циклический АМФ (цАМФ, cAMP), служат вторичными посредниками в сигнальных путях (с. 408, 416).

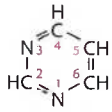
В. Олигонуклеотиды и полинуклеотиды

Остатки фосфорной кислоты могут связываться друг с другом посредством фосфоангидридной связи. Таким образом, два нуклеотида могут связаться через фосфатные группы с образованием **динуклеотида** (**1**). К этой группе соединений относятся коферменты $NAD(P)^+$ и КоА, а также флавин FAD (с. 96).

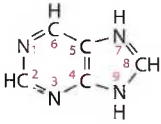
Если фосфатная группа одного нуклеотида взаимодействует с 3′-OH-группой другого нуклеотида, образуется *динуклеотид с фосфодиэфирной связью* (**2**). В динуклеотидах такого типа на 5′-конце располагается свободная фосфатная группа, а на 3′-конце — свободная OH-группа. Следовательно, такая молекула способна присоединить следующий мононуклеотид за счет новой фосфодиэфирной связи. Так образуются **олигонуклеотиды** и **полинуклеотиды**. В нуклеотидах и нуклеозидах остатки пентозы присутствуют в фуранозной форме (с. 38). Сахар и основание связаны N-гликозидной связью между атомом C1 сахара и атомом N9 пурина или атомом N1 пиримидина. Эта связь всегда имеет β-конфигурацию (с. 38).

Полинуклеотиды, состоящие из рибонуклеотидов, называют **рибонуклеиновыми кислотами** (**РНК**, с. 76), а полинуклеотиды, состоящие из дезоксирибонуклеотидов, — **дезоксирибонуклеиновыми кислотами** (**ДНК**, с. 78). Для описания последовательности оснований в полинуклеотидах используют сокращенные обозначения *нуклеозидов* и записывают их слева направо *в направлении 5′→3′*. Положение фосфатной группы иногда обозначают буквой «p». Используя такой способ записи, фрагмент РНК, представленный на рисунке (**3**), следует обозначить как ...ApUpG... или просто ...AUG...

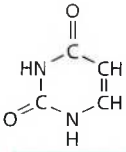
А. Азотистые основания



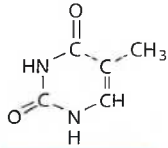
пиримидин



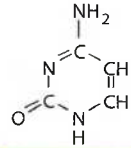
пурин



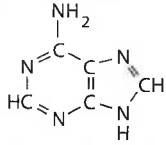
урацил (Ura)



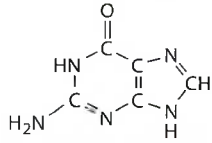
тимин (Thy)



цитозин (Cyt)

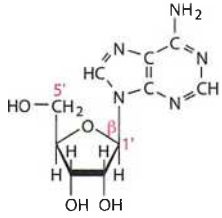


аденин (Ade)

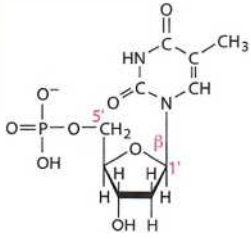


гуанин (Gua)

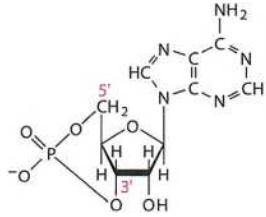
Б. Нуклеозиды и нуклеотиды



1. Аденозин (А)

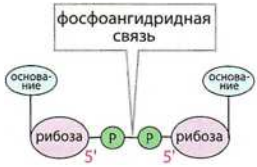


2. 2'-дезокситимидин-5'-монофосфат (dTMP)

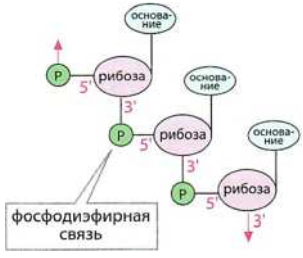


3. 3',5'-циклоаденозин-монофосфат (cAMP)

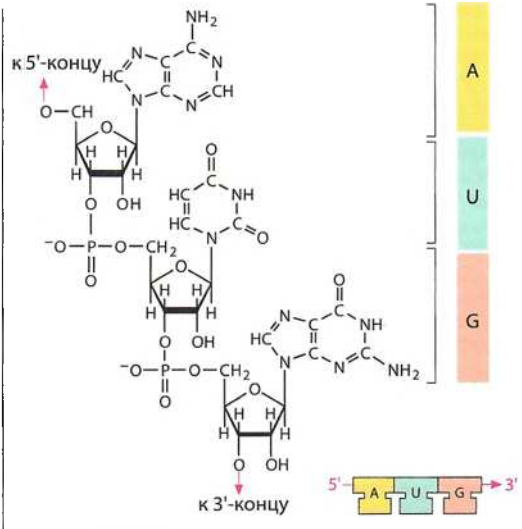
В. Олигонуклеотиды и полинуклеотиды



1. Динуклеотид ангидридного типа



2. Олигонуклеотид фосфодиэфирного типа



3. Фрагмент РНК

РИБОНУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ (РНК)

Рибонуклеиновые кислоты (РНК) — это полимеры, состоящие из нуклеозидфосфатов, связанных между собой фосфодиэфирной связью (с. 74). РНК состоит главным образом из урацила, цитозина, аденина и гуанина. Однако некоторые виды РНК, особенно транспортная РНК (тРНК), содержат еще и необычные и модифицированные основания (**В**). Все виды РНК образуются в клеточном ядре в процессе транскрипции (с. 250) последовательности ДНК. Таким образом, генетический код используется не только для синтеза белков, но и для синтеза РНК.

А. Типы РНК

РНК участвует во всех стадиях экспрессии генов и биосинтеза белков (с. 240). В таблице суммированы свойства наиболее важных типов РНК. А диаграмма дает представление о вторичной структуре этих молекул.

Молекулы РНК разных типов значительно различаются по размеру, структуре и продолжительности жизни. Преобладающую часть всей клеточной РНК составляет **рибосомная РНК** (**рРНК**), которая является наиболее долгоживущей. Рибосомная РНК — основной структурный и функциональный компонент *рибосом* (**Б**). Рибосомная РНК образуется из ДНК в процессе транскрипции в ядре, там же подвергается процессингу и связывается с белками, образуя субъединицы рибосом (с. 214).

Матричная РНК (**мРНК**) переносит генетическую информацию из ядра клетки в цитоплазму. Первичные транскрипты подвергаются в ядре дополнительной модификации (созревание мРНК, с. 254). Поскольку молекулы мРНК содержат разную информацию, они бывают самого разного размера. Матричная РНК отличается коротким временем жизни, поскольку разрушается сразу после трансляции.

Малая ядерная РНК (**мяРНК**) участвует в сплайсинге предшественников мРНК (с. 254). Эта РНК связывается с многочисленными белками, образуя сплайсосомы.

Недавно были обнаружены молекулы РНК еще более мелкого размера (**миРНК**), которые также образуются в результате транскрипции и вместе с другими факторами контролируют процесс экспрессии генов (здесь не показаны, см. с. 272).

Б. Рибосомная РНК

Рибосомы представляют собой крупные комплексы, состоящие из нескольких типов рРНК и многочисленных белков. Они направляют и катализируют процесс трансляции мРНК (с. 258).

На рисунке представлена модель бактериальной рибосомы; две большие молекулы рРНК (**23S** и **16S**, зеленые, с. 258) образуют ядро двух субъединиц, к которым присоединяется большое число мелких рибосомных белков (коричневые). Кроме того, на внешней стороне большой субъединицы располагается малая **5S**-РНК. Буквой S обозначают коэффициент седиментации в единицах Сведберга (с. 258). Интересно отметить, что *пептидилтрансферазная* активность рибосом (с. 260) не связана с каким-либо рибосомным белком, а локализована в сегменте 23S-РНК. Таким образом, пептидилтрансфераза — не фермент, а *рибозим* (с. 82).

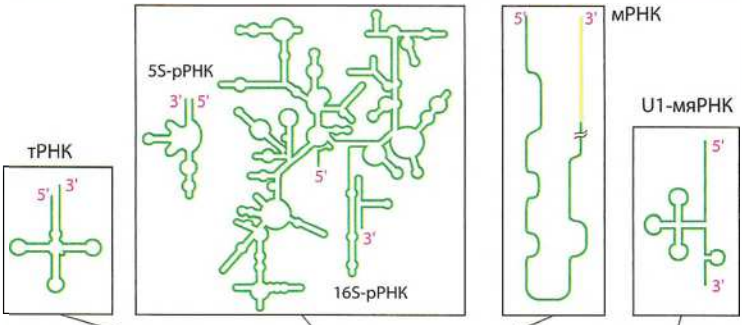
Рибосомы эукариот и прокариот имеют похожее строение, но различаются числом и размером рРНК и рибосомных белков (с. 258).

В. Транспортная РНК (тРНК^{Phe})

Транспортная РНК (**тРНК**) осуществляет связь между нуклеиновыми кислотами и белками в процессе трансляции (с. 260). Эти небольшие молекулы РНК состоят из 70–90 нуклеотидов (нуклеотидных остатков, н. о.) и содержат несколько петель. Они связываются с рибосомой и с помощью своих **антикодонов** «узнают» специфические кодоны в последовательности мРНК. При этом на их 3′-конце (константная последовательность CCA) связана аминокислота, соответствующая по генетическому коду очередному кодону мРНК (с. 256).

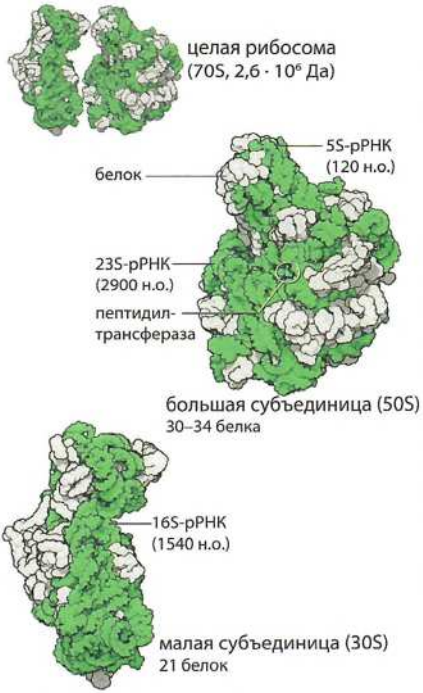
На рисунке (**1**) изображена последовательность и структура дрожжевой тРНК для фенилаланина (тРНК^{Phe}). Такая структура типична для всех молекул тРНК. В этой молекуле содержится много необычных и модифицированных оснований (темно-зеленого цвета), среди которых *псевдоуридин* (Y), *дигидроуридин* (D), *тимидин* (T), который в норме присутствует только в молекулах ДНК, и много метилированных нуклеотидов, таких, как *7-метилгуанидин* (m^7G) или — в антикодоне — *2′-О-метилгуанидин* (m^2G). Структуру молекулы стабилизируют многочисленные пары оснований, причем некоторые из них не соответствуют общим принципам спаривания (**2**).

А. Типы РНК



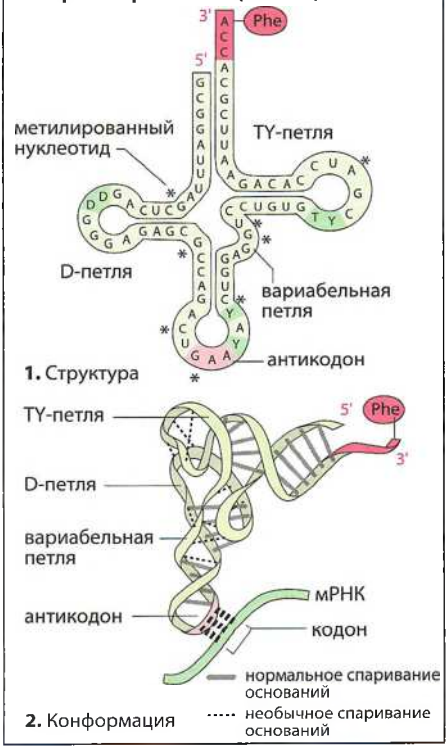
Тип	тРНК	рРНК	мРНК	мяРНК
Число вариантов в клетке	>50	4	>1000	~10
Длина (н. о.)	74–95	120–5000	400–6000	100–300
Доля от общего количества, %	10–20	80	5	<1
Время жизни	долгое	долгое	короткое	долгое
Функция	трансляция	трансляция	трансляция	сплайсинг

Б. Рибосомная РНК



1. Структура бактериальной рибосомы

В. Транспортная РНК (тРНК^{Phe})



ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ (ДНК)

А. Спаривание оснований ДНК

Подобно РНК (с. 76), **дезоксирибонуклеиновые кислоты** (**ДНК**) являются полимерными молекулами, состоящими из нуклеотидных звеньев. Только место рибозы в этих молекулах занимает *2′-дезоксирибоза*, а вместо урацила (как в РНК) используется *тимин* (5-метилурацил). Пространственная организация молекул РНК и ДНК тоже различается.

Нативная ДНК состоит из двух молекул (*нитей*) полидезоксирибонуклеотидов. Каждое основание одной нити связано с *комплементарным* основанием другой нити водородными связями (с. 32). Аденин образует пару с тимином, а гуанин с цитозином. Таким образом, в состав каждой **пары оснований** входит одно пуриновое и одно пиримидиновое основание.

Комплементарность оснований A/T и G/C объясняется возможностью образования между ними водородных связей. Потенциальными *донорами* протонов являются аминогруппы (в основаниях A, C и G) и NH-группы в кольце (в основаниях G и T). Потенциальные *акцепторы* — атомы кислорода карбонильной группы (в основаниях T, C и G) и атомы азота в кольце. Таким образом, в паре A–T могут образоваться *две*, а в паре G–C — *три* линейные (и, следовательно, прочные) водородные связи. Подобное спаривание оснований возможно лишь в том случае, если нити ДНК уложены в противоположных направлениях. Кроме того, нити ДНК скручены между собой и образуют **двойную спираль** (**Б**).

Из-за стерических ограничений, накладываемых 2′-OH-группами рибозы, молекулы РНК не могут образовывать протяженные двойные спирали. Вот почему структура РНК менее упорядочена, чем структура ДНК (с. 76). Спаривание оснований ДНК и РНК служит не только для стабилизации конформации молекул. Гораздо важнее, что это спаривание позволяет осуществлять распознавание комплементарных нуклеотидов в процессе репликации, транскрипции и трансляции (с. 248).

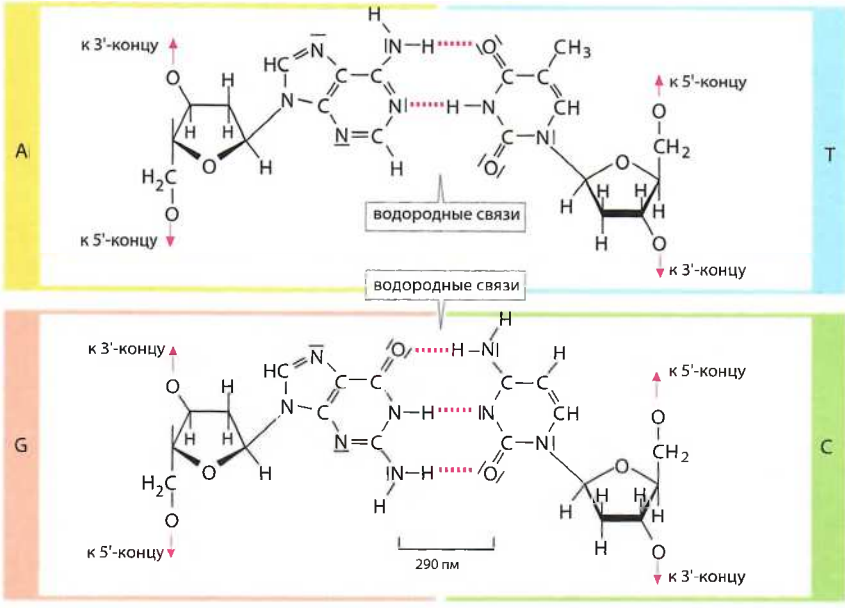
Б. Структура ДНК

Слева на рисунке представлена преобладающая в клетке так называемая **B-форма ДНК**. Ароматические основания (голубые) локализуются во внутренней части **двойной спирали** и направлены практически перпендикулярно к оси спирали. Таким образом, внутренняя часть двойной спирали неполярна. Напротив, поверхность молекул ДНК обладает выраженной полярностью и несет отрицательный заряд за счет гидрофильных углеводных остатков и фосфатных групп полимерной цепи (темно-синие). Вдоль всей оси молекулы между нитями ДНК проходят два желоба, называемые *малой* и *большой бороздками*. На центральном рисунке схематично показано их расположение между двумя противоположно направленными нитями ДНК.

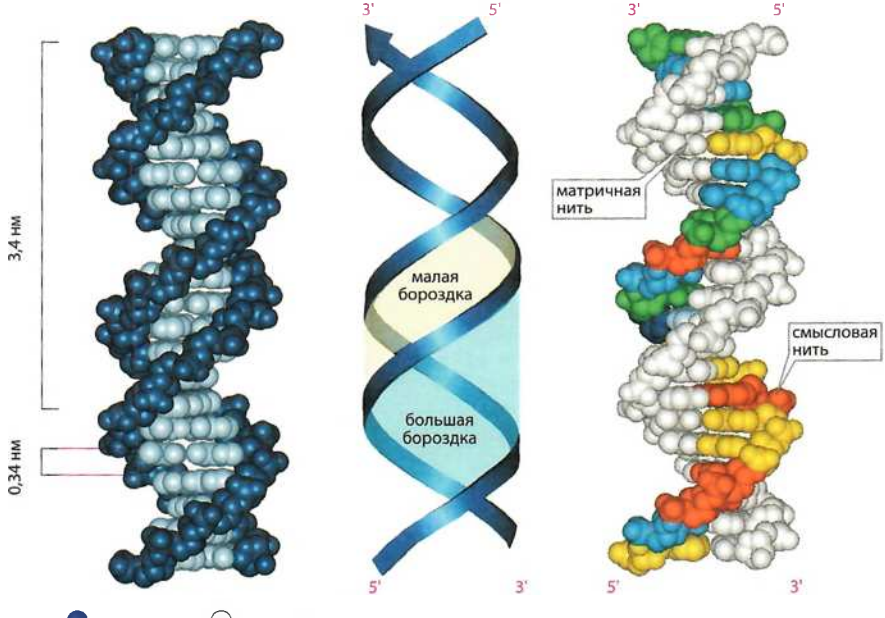
Во всех живых организмах ДНК служит **хранилищем генетической информации**. Отдельные участки ДНК (гены, с. 242) по мере необходимости транскрибируются в последовательности РНК, которые либо сами выполняют структурную или каталитическую функцию, либо служат основой для синтеза белка. Во втором случае в ДНК закодирована информация, определяющая первичную структуру белка. Этот код состоит всего из четырех букв — A, G, C и T. Но с его помощью можно написать 64 трехбуквенных слова («кодона») — для обозначения каждой из 20 протеиногенных аминокислот, а также для обозначения конца «текста» (с. 256).

На правом рисунке показано, что две нити ДНК не полностью эквивалентны. **Матричная** (антисмысловая) **последовательность** (светло-серая) считывается в процессе транскрипции (с. 250). Таким образом, ее последовательность комплементарна образующейся последовательности мРНК. Другая нить, **кодирующая** (смысловая; цветная), имеет *ту же последовательность, что и мРНК* (если заменить T на U). По договоренности последовательность гена принято записывать как участок смысловой цепи в направлении 5′→3′. Используя генетический код (с. 256), на основании этой последовательности можно напрямую воспроизвести последовательность белка в направлении от *N- к C-концу*.

А. Спаривание оснований ДНК



Б. Структура ДНК



Метаболизм

ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

А. Биологические катализаторы

Биологические катализаторы — это вещества биологического происхождения, способные ускорять химические реакции (с. 30). Практически все биологические катализаторы — **ферменты**, т. е. белки, обладающие каталитической активностью. Кроме того, существуют каталитически активные рибонуклеиновые кислоты — **рибозимы**. Упорядоченные метаболические процессы в организме возможны лишь благодаря тому, что каждая клетка имеет свой собственный генетически предопределенный набор ферментов. Только при таком условии в клетках осуществляется координированная последовательность реакций (**метаболический путь**, с. 106). Ферменты, кроме того, задействованы во многих регуляторных механизмах, позволяющих метаболическим реакциям подстраиваться к изменениям условий (с. 110). На схеме изображен фермент и его активный центр (с. 85, **Б**).

Б. Специфичность ферментативного катализа

Действие ферментов отличается высокой *специфичностью*. Это касается не только типа катализируемой реакции (**реакционная специфичность**), но и природы реагирующих веществ (субстратов; **субстратная специфичность**). Более того, большинство ферментов способны различать стереоизомеры (**стереоспецифичность**, с. 14). На схеме это показано на примере важной окислительно-восстановительной реакции.

В результате метаболизма глюкозы в клетке образуется пируват — анион 2-кетокислоты (2-оксокислоты; с. 140). Далее в анаэробных условиях в присутствии кофермента NADH (с. 96) пируват восстанавливается до лактата — аниона соответствующей 2-гидроксикислоты. В аэробных условиях эта реакция идет в обратном направлении, но оба превращения катализирует фермент *лактатдегидрогеназа*.

Таким образом, **лактатдегидрогеназа** не является высокоспецифичной по отношению к субстрату. Она участвует в превращениях не только пирувата, но и других короткоцепочечных 2-кетокислот или 2-гидроксикислот. Как видно из таблицы, параметры k_{cat} и K_M для реакции восстановления разных 2-кетокислот достаточно сильно различаются (смысл этих параметров объясняется на с. 86). Наибольшую активность (выраженную в виде отношения k_{cat}/K_M) фермент проявляет в отношении пирувата (R = CH_3). А субстрат с более крупной и разветвленной цепью (R = $CH_2CH(CH_3)_2$) подвергается превращению в 200 000 раз медленнее. Поскольку молекула лактата содержит хиральный центр, существуют два *энантиомера* — L-лактат и D-лактат. У животных в результате восстановления пирувата под действием стереоспецифической L-лактатдегидрогеназы образуется почти исключительно L-лактат, а вот при ферментации молочной кислоты бактериями образуется D-энантиомер.

В. Классификация ферментов

На сегодняшний день известно свыше 2000 различных ферментов. Система *классификации* ферментов основана на их *реакционной и субстратной специфичности*. В *каталоге ферментов* каждому ферменту присвоен классификационный номер (**КФ**), состоящий из четырех цифр. Первая цифра указывает на принадлежность фермента к одному из шести **основных классов**. Следующие две цифры определяют подкласс и подподкласс, а последняя – номер фермента в этом подподклассе. Например, лактатдегидрогеназа (см. **Б**) имеет номер КФ *1.1.1.27* (класс 1 — оксидоредуктазы; подкласс 1.1 — группа CH-OH как *донор* электронов; подподкласс 1.1.1 — $NAD(P)^+$ как *акцептор* электронов). Ферменты с одинаковой реакционной специфичностью объединены в шесть основных классов. В таблице указаны названия классов, типы катализируемых реакций и важные подклассы.

Оксидоредуктазы (*класс 1*) катализируют окислительно-восстановительные реакции (например, перенос электронов между редокс-системами).

Трансферазы (*класс 2*) отвечают за перенос других групп, например аминогрупп или фосфатных групп. Для проявления активности трансферазам и оксидоредуктазам всегда требуется присутствие кофермента (с. 96).

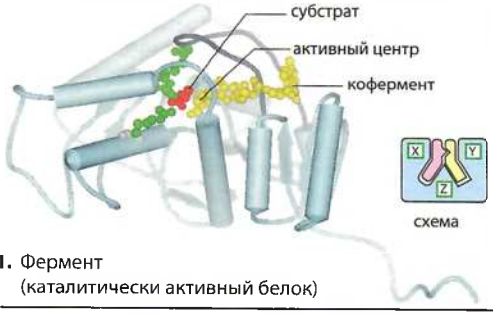
Гидролазы (*класс 3*) также участвуют в переносе групп, но акцептором в данном случае является не кофермент, а *молекула воды*.

Лиазы (или синтазы – в зависимости от предпочтительного направления реакции; *класс 4*) катализируют реакции расщепления или образования химической связи; в результате этих реакций либо образуются, либо исчезают двойные связи.

Изомеразы (*класс 5*) перемещают группы внутри одной молекулы без изменения ее общей формулы.

Лигазы (синтетазы; *класс 6*) осуществляют энергозависимые реакции лигирования (присоединения), которые должны быть сопряжены с расщеплением нуклеозидтрифосфата (обычно АТФ).

А. Биологические катализаторы



1. Фермент
(каталитически активный белок)



2. Рибозим
(каталитически активная РНК)

Б. Специфичность ферментативного катализа

1. Реакционная специфичность

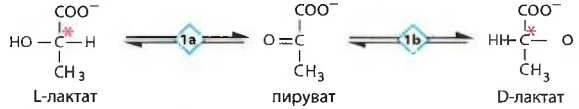
2-оксокислота + NADH + H^+ ⇌ (1) 2-гидроксикислота + NAD^+

субстрат, кофермент — субстрат, кофермент

2. Субстратная специфичность

	R	k_{cat}	K_M (mM)
	$-CH_3$	100	0,09
	$-H$	60	3,2
	$-CH_2-CH_3$	50	0,6
	$-CH_2-CH_2-CH_3$	6	1,9
	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	0,02	3,6

1. Стереоспецифичность



1a L-лактатдегидрогеназа **1б** D-лактатдегидрогеназа

В. Классификация ферментов

Класс	Тип реакции	Важные подклассы
1 Оксидоредуктазы	$A_{red} + B_{ox} \rightleftharpoons A_{ox} + B_{red}$	дегидрогеназы, оксидазы, пероксидазы, оксигеназы
2 Трансферазы	A–B + C ⇌ A + B–C	C_1-трансферазы, гликозилтрансферазы, аминотрансферазы, фосфотрансферазы
3 Гидролазы	A + H_2O ⇌ A–H + B–OH	эстеразы, гликозидазы, пептидазы, амидазы
4 Лиазы (синтазы)	A + B ⇌ A–B	C–C-лиазы, C–O-лиазы, C–N-лиазы, C–S-лиазы
5 Изомеразы	A ⇌ A′	эпимеразы, *цис/транс*-изомеразы, внутримолекулярные трансферазы
6 Лигазы (синтетазы)	A + B + ATP ⇌ A + B + ADP + P_i	C–C-лигазы, C–O-лигазы, C–N-лигазы, C–S-лигазы

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ КАТАЛИЗ

Ферменты — чрезвычайно эффективные **катализаторы**. Они способны повышать скорость реакции в 10^{15} раз и более (с. 30). Чтобы понять механизмы ферментативного катализа, сначала нужно проследить за ходом некаталитической реакции.

А. Реакции без катализатора

В качестве примера рассмотрим реакцию A + B → → C + D. В водном растворе молекулы реагирующих веществ A и B окружены оболочкой из молекул воды (**гидратной оболочкой)** и хаотически перемещаются под действием тепла. Взаимодействовать друг с другом они могут лишь в том случае, если столкнутся в благоприятной ориентации. Вероятность этого события невелика, и, следовательно, такие взаимодействия редки. До превращения в продукты реакции **комплекс A–B** должен пройти через **переходное состояние**, для образования которого требуются значительные затраты энергии (*энергия активации*, E_a, с. 30). Поскольку лишь небольшая часть комплексов A–B обладает достаточным запасом энергии, продуктивное переходное состояние возникает еще реже, чем комплекс A–B. В растворе значительная часть энергии активации расходуется на *преодоление экранирующего действия гидратной оболочки* и сближение молекул A и B. Кроме того, определенную роль играют перенос заряда и другие химические процессы. В результате этих ограничений без катализатора такое превращение происходит очень редко, и даже если реакция термодинамически допустима ($\Delta G < 0$; с. 26), ее скорость (v) обычно очень низкая.

Б. Ферментативные реакции

Здесь представлен *последовательный механизм реакции*, при котором субстраты A и B сначала связываются друг с другом, а потом превращаются в продукты C и D. Существует и другой механизм реакции, называемый *механизмом «пинг-понг»* (с. 86).

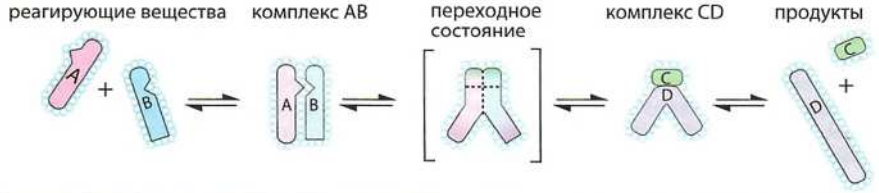
Ферменты способны связывать реагирующие вещества (субстраты) в своем **активном центре**. В результате субстраты оказываются в *оптимальной ориентации* для образования переходного состояния. Таким образом, **близость и правильная ориентация субстратов** в активном центре фермента значительно повышают вероятность образования *продуктивного* комплекса A–B. Кроме того, связывание субстратов с ферментом приводит к удалению гидратной оболочки. В результате **удаления молекул воды** в активном центре фермента возникают совсем иные условия для протекания реакции, нежели в растворе. Третий важный фактор — **стабилизация переходного состояния** за счет взаимодействия аминокислотных остатков в молекуле фермента и молекул субстрата. В этом процессе часто задействованы коферменты и другие кофакторы. Это также способствует снижению энергии активации, необходимой для достижения переходного состояния. Кроме того, многие ферменты в процессе катализа переносят специфические группы с субстрата или на субстрат.

Особенно часто происходит *перенос протонов*. Поэтому **ферментативные кислотно-основные реакции** протекают гораздо более эффективно, чем обмен протонами между кислотами и основаниями в растворе. Во многих случаях химические группы на время присоединяются ковалентной связью к аминокислотным остаткам в молекуле фермента. Этот механизм называют **ковалентным катализом** (см., например, трансаминазы, с. 176).

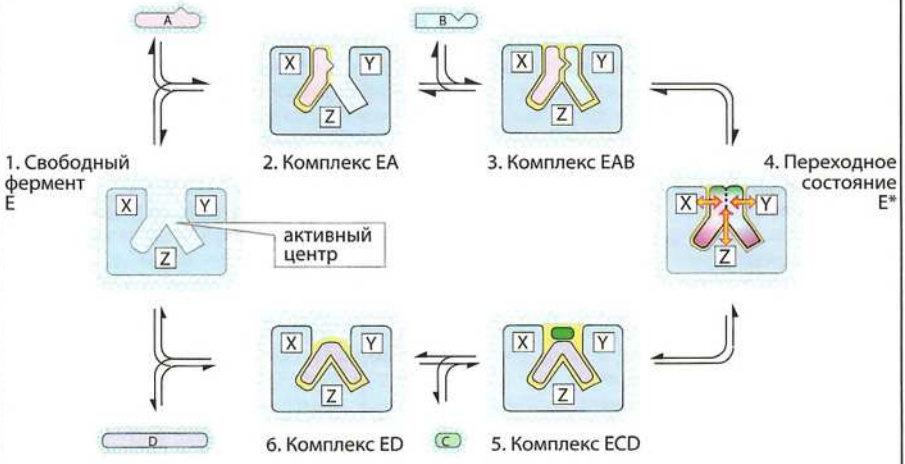
В. Принципы ферментативного катализа

Трудно количественно оценить вклад каждого этапа каталитического процесса в повышение скорости реакции, однако принято считать, что решающую роль играет **стабилизация переходного состояния**. Таким образом, для эффективного катализа важно не прочное связывание субстрата (это привело бы к дополнительному повышению энергии активации, а не к ее снижению), а связывание переходного состояния. Это подтверждается очень высоким сродством многих ферментов к аналогам переходных состояний. Приведем простую аналогию из области механики (справа). Чтобы перенести металлические шарики (реагирующие вещества) из положения EA (исходное состояние) через переходное состояние с более высоким уровнем энергии в положение EP (продукты реакции), магнит (катализатор) должен быть ориентирован таким образом, чтобы сила притяжения действовала на переходное состояние (внизу), а не на исходное состояние EA (вверху).

А. Реакции без катализатора



Б. Ферментативные реакции



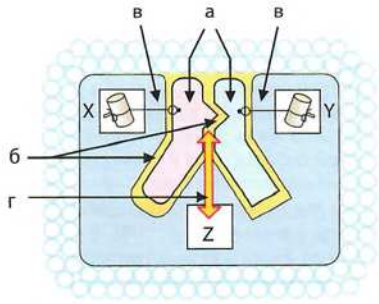
В. Принципы ферментативного катализа

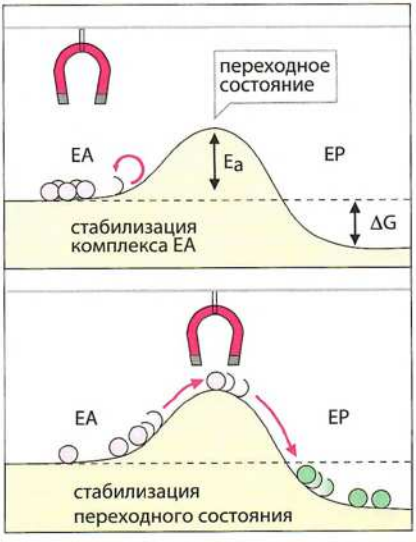
а сближение и координация субстратов

б удаление воды

в стабилизация переходного состояния

г перенос групп





ФЕРМЕНТАТИВНАЯ КИНЕТИКА I

Кинетика ферментативных реакций (зависимость скорости реакции от времени в определенных условиях) определяется в первую очередь *свойствами катализатора*. Поэтому кинетические закономерности ферментативных реакций гораздо сложнее, чем закономерности некаталитических реакций.

А. Уравнение Михаэлиса–Ментен

В отсутствие фермента (слева) скорость реакции (v) пропорциональна концентрации вещества А. Константу пропорциональности (k) называют *константой скорости* некаталитической реакции. Поскольку константа скорости ферментативной реакции (k_{cat}) гораздо выше k, скорость ферментативной реакции (v_e) намного выше v. Разность $v_e - v$ определяет **каталитическую активность фермента**. Измеряется эта величина в каталах (кат; один катал соответствует такой активности фермента, при которой происходит превращение одного моля субстрата в одну секунду). Но обычно для измерения ферментативной активности используют более практичные международные единицы (ME, или U, которые соответствуют превращению одного микромоля субстрата в одну минуту).

Как любой катализатор, фермент E создает новый путь реакции (справа). Сначала A связывается со свободным ферментом. Допустим, что эта реакция равновесная, и применим для определения концентраций [E], [A] и [EA] закон действующих масс. Константу равновесия реакции связывания субстрата называют **константой Михаэлиса** ($\mathbf{K_M}$). Если ввести в уравнение общую концентрацию фермента $[E]_t$ и исключить текущую концентрацию [E], получаем уравнение для определения концентрации комплекса EA:

$$[EA] = [E]_t \cdot [A]/(K_M + [A])$$

Как и превращение A в B, образование B из EA является реакцией первого порядка, для которой применимо уравнение $v = k[EA]$. Если объединить это уравнение с только что полученным уравнением для концентрации EA, получим **уравнение Михаэлиса–Ментен**:

$$v = k_{cat}[E]_t \cdot [A]/(K_M + [A])$$

Это уравнение связывает между собой две переменные (v и [A]) и два *параметра*, которые не зависят от концентрации субстрата ([A]). При очень высокой концентрации субстрата лимитирующим фактором для скорости реакции становится множитель $k_{cat}[E]_t$, который соответствует **максимальной скорости реакции $\mathbf{V_{max}}$**. Константа Михаэлиса характеризует *сродство* фермента к субстрату. Она соответствует той концентрации субстрата, при которой скорость реакции v равна половине максимальной скорости ($^1/_2V_{max}$). Таким образом, *высокое сродство* фермента к субстрату соответствует *низкому значению* K_M и наоборот. На рисунке представлены кривые зависимости скоростей реакции от концентрации субстрата для двух ферментов; фермент (б) имеет более высокое сродство к A, чем фермент (а), но значение его V_{max} ниже, чем у фермента (а).

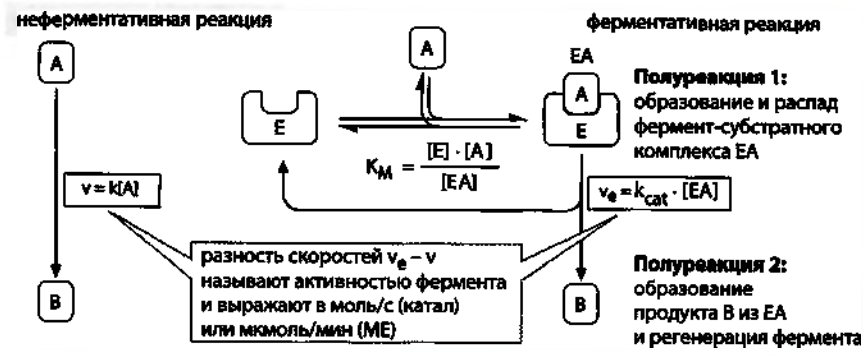
При выводе уравнения Михаэлиса–Ментен были сделаны некоторые допущения: связывание субстрата — равновесный процесс, образование B — процесс необратимый, фермент присутствует исключительно в виде форм E и EA. Поэтому константа Михаэлиса соответствует константе диссоциации комплекса EA, а k_{cat} — скорости образования продукта только при соблюдении этих условий.

Поскольку скорость реакции v лишь асимптотически приближается к значению V_{max}, из графика зависимости скорости реакции от концентрации субстрата трудно найти реальные значения V_{max} и K_M. Для решения этой задачи уравнение Михаэлиса–Ментен можно преобразовать так, чтобы экспериментальные точки укладывались на *прямую линию*. Например, график **Лайнуивера–Берка** (**2**) представляет собой график зависимости 1/v от 1/[A]. В этом случае точки пересечения прямой, полученной путем наилучшей линейной аппроксимации экспериментальных данных, с осями координат соответствуют значениям $1/V_{max}$ и $-1/K_M$. Это очень простой метод определения параметров реакции, но для более точного и быстрого определения констант используют компьютерные программы.

Б. Двухсубстратные реакции

В большинстве ферментативных реакций участвует больше одного субстрата и образуется больше одного продукта. Кроме того, фермент редко связывает *одновременно* более двух субстратов. В таких условиях реакция A + B → → C + D может идти несколькими путями. Кроме *последовательного механизма* (с. 84), когда все субстраты связываются с ферментом до отделения продуктов, существует и другой механизм, при котором сначала связывается и расщепляется первый субстрат (A) с образованием продукта P_1. При этом часть первого субстрата остается связанной с ферментом и переносится на субстрат B. В соответствии с таким механизмом, известным под названием **«пинг-понг»**, действуют ферменты *трансаминазы* (с. 176). В координатах Лайнуивера–Берка (справа) этот механизм можно распознать по параллельному сдвигу графиков при изменении концентрации субстрата B.

А. Уравнение Михаэлиса–Ментен

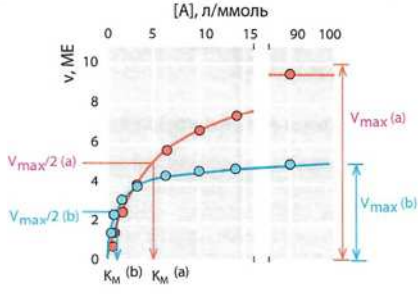


уравнение Михаэлиса–Ментен

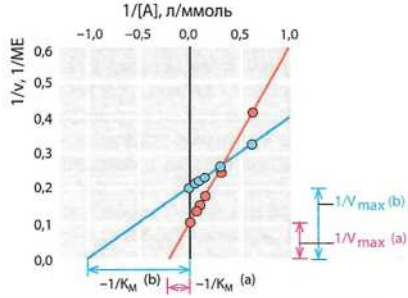
максимальная скорость V_{max}, моль/с

$$v = \frac{V_{max} \cdot [A]}{K_M + [A]}$$

константа Михаэлиса K_M, моль/л

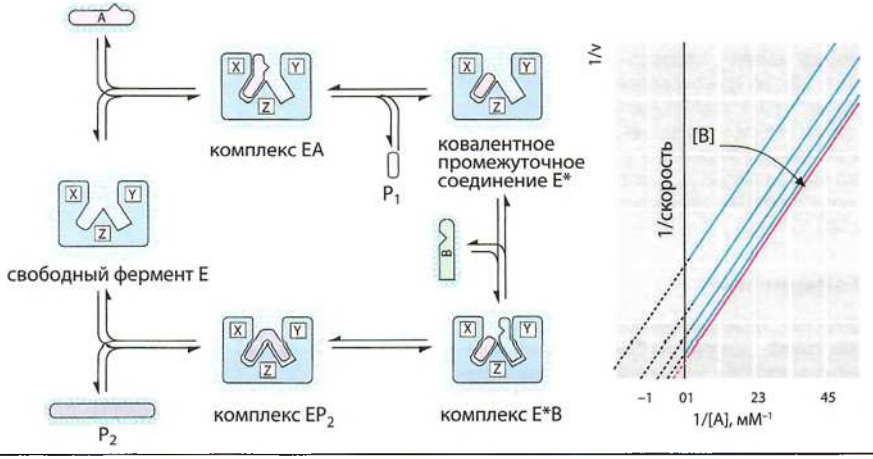


1. Гиперболическая зависимость



2. Координаты Лайнуивера–Берка

Б. Двухсубстратные реакции



ФЕРМЕНТАТИВНАЯ КИНЕТИКА II

На каталитические свойства ферментов и как следствие — на их активность (с. 86) влияют многие факторы. Чтобы точно и воспроизводимо измерить активность фермента, эти факторы нужно контролировать. Это касается физических параметров (температура и давление), химических свойств раствора (pH, ионная сила) и концентрации всех субстратов, кофакторов и ингибиторов.

А. Зависимость ферментативной активности от pH и температуры

Активность ферментов очень сильно зависит от pH (с. 24). График зависимости ферментативной активности от pH обычно имеет *колоколообразный вид* (слева). Если речь идет о ферментах животных, их **pH-оптимум**, т. е. значение pH, при котором достигается максимальная активность, часто находится вблизи внутриклеточного значения pH (т. е. около 7). Однако бывают и исключения. Например, протеиназа *пепсин* (с. 278), действующая в кислой среде желудка, имеет pH-оптимум около 2, а некоторые другие ферменты активны при pH выше 9. Колоколообразный вид pH-зависимости объясняется тем, что в катализе главную роль играют аминокислотные остатки с ионизируемыми группами в боковой цепи. В представленном на рисунке примере для активации фермента важны две группы: основная группа B с pK_a 8 активна только в протонированном виде, а группа AH с pK_a 6 — только в диссоциированном виде. При pH 7 обе группы на 90% ионизированы; при понижении или повышении pH одна из групп переходит в неактивное состояние.

Зависимость активности фермента **от температуры** (справа) обычно имеет несимметричный вид. При повышении температуры усиливается движение молекул, скорость реакции повышается (с. 30), но при определенной температуре фермент теряет стабильность и денатурирует, что резко снижает его активность (с. 70). Оптимум активности ферментов высших организмов редко превышает 50 °C, а вот ферменты термофильных бактерий сохраняют активность даже при 100 °C.

Б. Коферменты

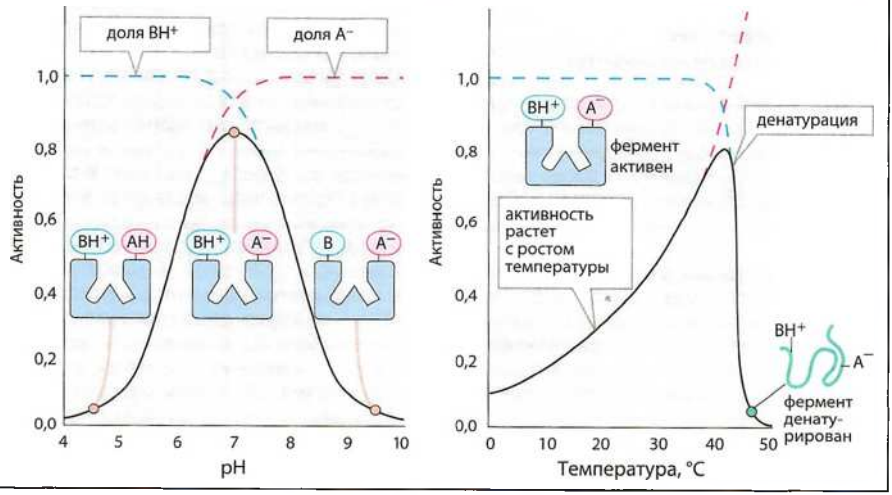
Ферментам, катализирующим реакции с переносом групп, обычно необходимы вспомогательные молекулы, называемые **коферментами** (с. 96). Эти коферменты на время предоставляют или изымают переносимую группу. Поскольку сами коферменты не обладают каталитической активностью, их правильнее называть *косубстратами*. В отличие от специфических для каждого данного фермента субстратов (с. 82), коферменты работают со многими ферментами с разной субстратной специфичностью. В зависимости от типа взаимодействия с ферментом косубстраты подразделяют на растворимые коферменты и простетические группы. **Растворимые коферменты** (**1**) в процессе реакции связываются подобно субстратам, подвергаются превращению и высвобождаются. Их возвращение в исходную форму происходит в независимой реакции. Напротив, **простетические группы** (**2**) — это коферменты, прочно связанные с ферментами (иногда ковалентной связью), и остаются в связанном виде на протяжении всей реакции. Часть субстрата, которая остается связанной с коферментом после отделения первого продукта, в следующей реакции передается на новый субстрат или кофермент *того же* фермента.

Многие коферменты — ароматические соединения, которые не синтезируются в клетках животных с нуля. Вещества-предшественники поступают в организм животных с пищей в виде **витаминов** (с. 402).

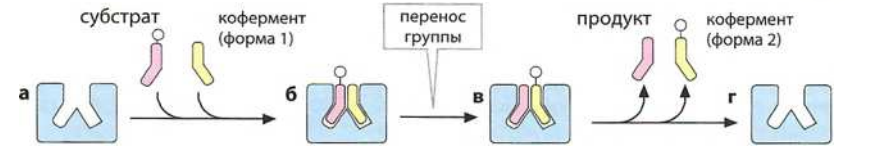
В. Металлы в роли кофакторов

В роли кофакторов ферментов могут выступать ионы металлов. Их функции весьма различны: некоторые стабилизируют нативную конформацию активного центра, другие участвуют в окислительно-восстановительных реакциях (с. 22) или ускоряют катализ за счет поляризации химических связей в субстрате. В таблице перечислены важные металлзависимые ферменты. Металлы, выступающие в роли кофакторов, требуются в очень небольшом количестве. Они относятся к **микроэлементам** (с. 12, 394).

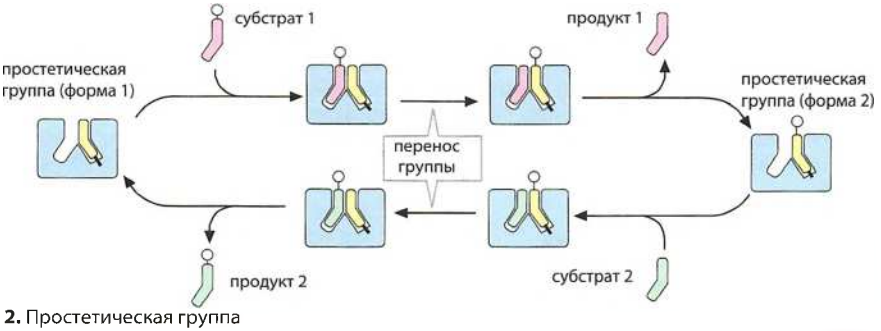
А. Зависимость ферментативной активности от pH и температуры



Б. Коферменты

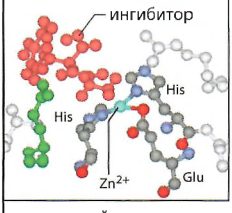


1. Растворимый кофермент



2. Простетическая группа

В. Металлы в роли кофакторов



активный центр карбоксипептидазы А

Кофактор	Фермент (примеры)
Zn^{2+}	карбоангидраза, алкогольдегидрогеназа, пептидазы
Mg^{2+}	АТФ-зависимые ферменты, фосфогидролазы
Mn^{2+}	аргиназа, супероксиддисмутаза, фотосистема II
Fe^{2+}/Fe^{3+}	цитохром, каталаза, пероксидазы, аконитаза
Cu^{2+}	цитохромоксидаза, аминооксидазы, тирозиназа
Mo^{2+}	ксантиндегидрогеназа
Na^{+}, K^{+}	Na^{+}/K^{+}-АТФаза, H^{+}/K^{+}-АТФаза

АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

А. Аллостерические и изостерические ферменты

Одно из условий применимости модели Михаэлиса–Ментен (с. 86) заключается в том, что пространственная структура фермента (его конформация, с. 60) не изменяется в ходе реакции. Однако многие ферменты существуют в *разных конформациях* с разными каталитическими свойствами.

Для **аллостерических ферментов** характерна S-образная (*сигмовидная*) кривая насыщения, которую нельзя описать с помощью уравнения Михаэлиса–Ментен. В случае **изостерических ферментов** (с единственной конформацией, **1**) эффективность связывания субстрата (пунктирная кривая) планомерно снижается с ростом концентрации субстрата в связи с сокращением числа доступных центров связывания. Напротив, в случае **аллостерических ферментов** (**2**) с ростом концентрации субстрата эффективность связывания сначала увеличивается, поскольку исходно свободный фермент присутствует в конформации с низкой аффинностью (квадратные фигурки), но постепенно переходит в высокоаффинную форму (округлые фигурки). Только при высокой концентрации субстрата, когда начинает ощущаться недостаток свободных центров связывания, эффективность связывания падает. Таким образом, сродство аллостерических ферментов к субстрату не постоянно, а зависит от типа и концентрации лиганда. Ингибиторы и активаторы (**эффекторы**) влияют на активность аллостерических ферментов, стабилизируя определенные конформации (**Б**), что играет важную роль в регуляции метаболизма (с. 110).

Б. Аллостерическая регуляция

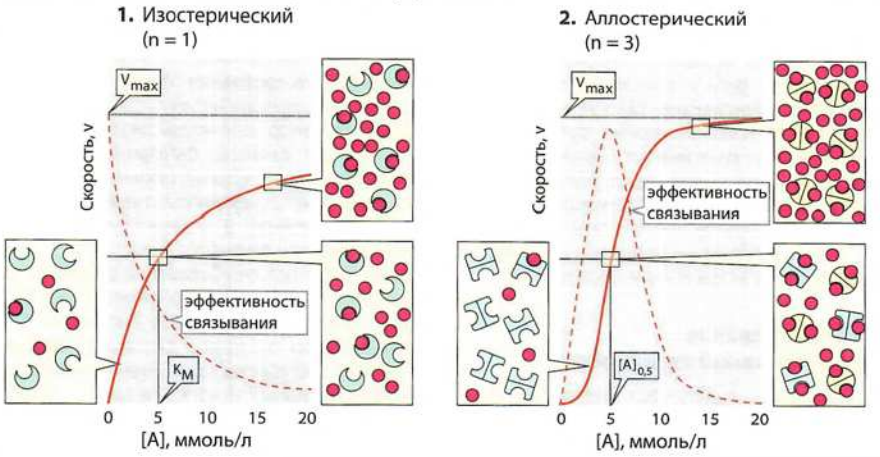
Аллостерическая регуляция ферментативной активности объясняется на примере **аспартаткарбамоилтрансферазы** (АКТазы) из бактерии *Escherichia coli*.

АКТаза — ключевой фермент (с. 110) биосинтеза пиримидинов (с. 192), катализирующий перенос карбамоильной группы с карбамоилфосфата на аминогруппу L-аспартата. Аллостерические ферменты, включая АКТазу, можно распознать по **сигмовидной кривой насыщения** (см. **А**). Поскольку сродство фермента к субстрату зависит от концентрации субстрата ([A]), вместо константы Михаэлиса (с. 86) приводят значение *концентрации субстрата при скорости реакции, соответствующей половине максимальной скорости* ($[A]_{0,5}$). Для описания сигмовидной кривой используют **коэффициент Хилла** (**h**). В изостерических системах h = 1, но с усилением сигмовидного характера кривой значение коэффициента Хилла возрастает.

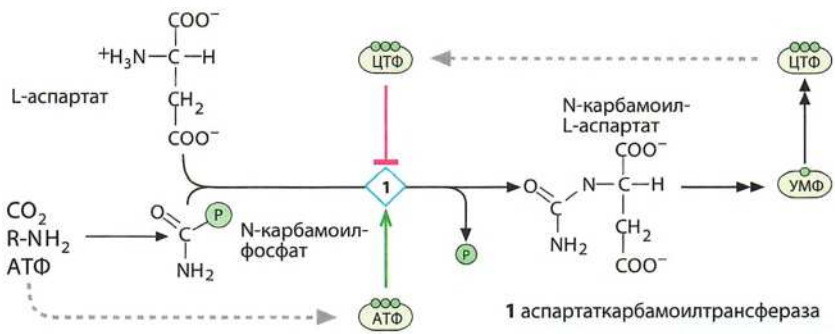
Аллостерические эффекторы могут изменять максимальную скорость ферментативной реакции V_{max}, концентрацию полунасыщения $[A]_{0,5}$ и коэффициент Хилла h. Систему, в которой изменяется значение V_{max}, называют **V-системой**. Однако гораздо чаще встречаются **K-системы**, в которых влияние эффектора распространяется лишь на значения $[A]_{0,5}$ и h. АКТаза относится именно к этой группе. Активность фермента ингибируется цитидинтрифосфатом (ЦТФ, CTP) — конечным продуктом анаболического пути метаболизма пиримидина и активируется АТФ — начальным участником этого пути. В присутствии ЦТФ кривая *сдвигается вправо*, а значения $[A]_{0,5}$ и h увеличиваются (кривая II). Напротив, в присутствии активатора АТФ кривая *сдвигается влево*, а значения $[A]_{0,5}$ и h снижаются (кривая III).

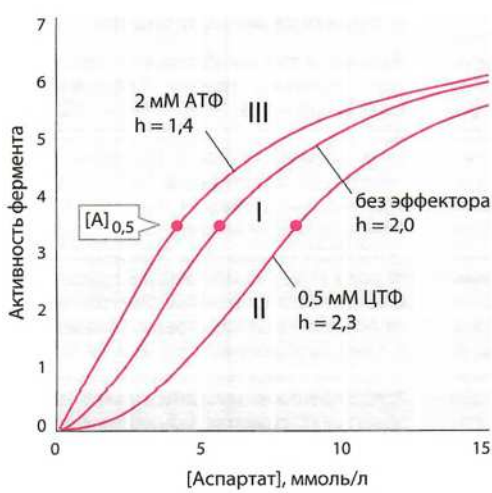
Почти все аллостерические ферменты *олигомерные*, состоят из 2–12 субъединиц (с. 66). АКТаза состоит из шести каталитических (синие) и шести регуляторных субъединиц (бежевые). Регуляторные субъединицы связывают ЦТФ и АТФ (зеленые точки). Подобно гемоглобину (с. 296) АКТаза может находиться в двух конформациях — менее активной **T-форме** (от англ. *tense* — напряженный) и более активной **R-форме** (от англ. *relaxed* — релаксированный). Субстраты и эффекторы влияют на равновесие между двумя формами; этим и объясняется сигмовидный характер кривой насыщения. При увеличении концентрации аспартата равновесие все больше смещается в сторону образования активной R-формы. АТФ также стабилизирует R-конформацию, связываясь с регуляторными субъединицами. Напротив, связывание ЦТФ в тех же самых участках способствует переходу в T-конформацию. В случае АКТазы структурные различия между R- и T-формами особенно заметны. При переходе от T- к R-форме каталитические субъединицы удаляются друг от друга на 1,2 нм и поворачиваются вокруг оси симметрии. Однако конформация самих субъединиц изменяется слабо.

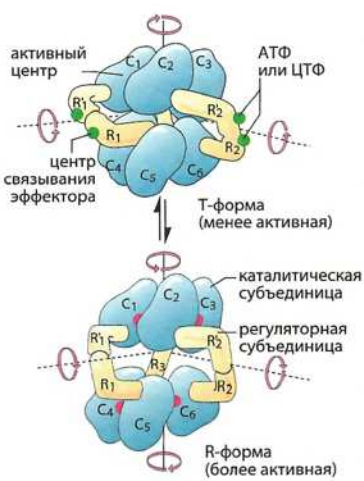
А. Аллостерические и изостерические ферменты



Б. Аллостерическая регуляция







ИНГИБИТОРЫ

Многие соединения влияют на обмен веществ, воздействуя на активность ферментов. Особенно важную роль в этих процессах играют **ингибиторы ферментов**. Многие *лекарственные вещества* являются ингибиторами. По этой причине анализ кинетических закономерностей активности ферментов представляет собой важный аспект создания и тестирования лекарственных препаратов. *Метаболиты* тоже могут участвовать в регуляции различных процессов в организме в качестве ингибиторов (с. 110).

А. Ингибирование ферментативной активности

Как отмечалось выше (с. 88), физические и химические факторы влияют на активность большинства ферментов неспецифическим образом. Сюда относятся температура и pH среды, а также органические растворители и тяжелые металлы. Однако некоторые ингибиторы влияют на активность ферментов весьма специфически. Действие большинства ингибиторов **обратимо** — они не вызывают окончательных изменений в структуре или свойствах ферментов. Но встречаются и **необратимые ингибиторы**, которые связываются с ферментом ковалентной связью (например, пенициллин (с. 262) или препараты группы празолов (с. 280).

Б. Типы ингибирования

Механизм действия ингибитора (тип ингибирования) можно определить, сравнивая кинетику поведения фермента (с. 86) в среде с ингибитором и без ингибитора (**В**). Такой эксперимент позволит отличить, например, *конкурентный ингибитор* (слева) от *неконкурентного ингибитора* (справа). *Аллостерическое ингибирование* особенно важно для регуляции метаболизма (с. 90). В роли конкурентных ингибиторов часто выступают **аналоги субстратов**, т. е. вещества, свойства которых подобны свойствам субстрата данного фермента. Поскольку субстрат и ингибитор конкурируют за связывание в одном и том же центре в молекуле фермента, такой тип ингибирования называют **конкурентным**. Конкурентные ингибиторы связываются с ферментом, но не могут подвергаться дальнейшим превращениям, так что они *обратимо* связывают определенную долю всех имеющихся молекул фермента. Поэтому в присутствии ингибитора для достижения половины максимальной скорости требуется *более высокая* концентрация субстрата, что соответствует повышению константы Михаэлиса (**В**). Повышение концентрации субстрата приводит к вытеснению ингибитора из комплекса с ферментом. Таким образом, максимальная скорость реакции не зависит от концентрации конкурентного ингибитора. **Аналоги переходного состояния** обычно тоже действуют как конкурентные ингибиторы.

Если ингибитор взаимодействует с одной из важных для катализа функциональных групп фермента, но не мешает связыванию субстрата, имеет место **неконкурентный тип ингибирования** (справа). В данном случае константа Михаэлиса не изменяется, но k_{cat} и V_{max} снижаются. Такой тип ингибирования обычно реализуется в присутствии необратимых ингибиторов, поскольку в этом случае снижается общая концентрация активного фермента. **Смешанный тип ингибирования** имеет место, когда ингибитор влияет и на K_M, и на V_{max}. Особый случай смешанного ингибирования называют **бесконкурентным ингибированием**. В этой ситуации ингибитор снижает значения V_{max} и K_M в одинаковой степени. Однако случаи истинного бесконкурентного ингибирования встречаются редко. Возможной причиной такого механизма ингибирования является селективное связывание ингибитора с фермент-субстратным комплексом EA.

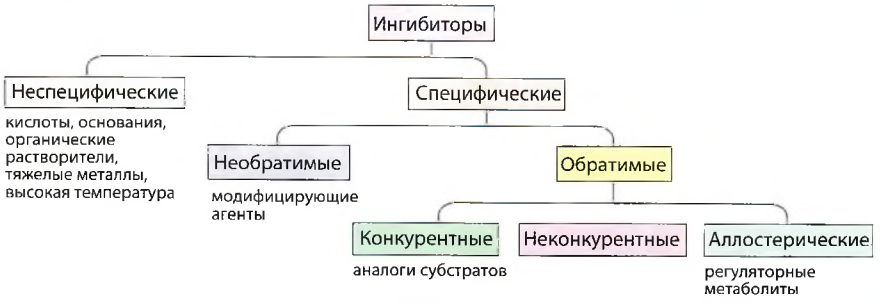
Аллостерические ингибиторы связываются с участками фермента, находящимися вне активного центра. Это приводит к *конформационным изменениям* в молекуле фермента, что вызывает снижение его активности (с. 90). Аллостерический эффект обычно наблюдается только в случае *олигомерных ферментов*. Кинетику таких процессов нельзя описать с помощью уравнения Михаэлиса–Ментен.

В. Кинетика ингибирования

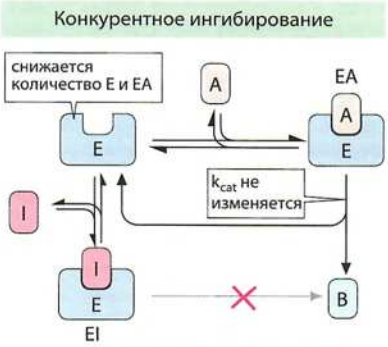
Наличие и тип ингибирования легко определить, используя **график Лайнуивера–Берка** (в координатах 1/v от 1/[A], с. 86; справа). Если продолжить экспериментальную прямую до пересечения с осью *x*, она отсечет на оси *y* отрезок, соответствующий $1/V_{max}$, а на оси *x* — $1/K_M$. Вот почему прямые, полученные без ингибитора (синие) и в присутствии *конкурентного ингибитора* (к; зеленые), пересекаются в точке на оси *y* ($1/V_{max}$ не меняется). В присутствии *неконкурентного ингибитора* (нк; красные линии) на оси *y* отсекается отрезок большей длины, а точка пересечения с осью *x* не смещается ($1/V_{max}$ увеличивается, K_M не изменяется).

Аллостерический ингибитор можно также распознать в координатах Лайнуивера–Берка по изгибу кривых вверх (не показано).

А. Ингибирование ферментативной активности

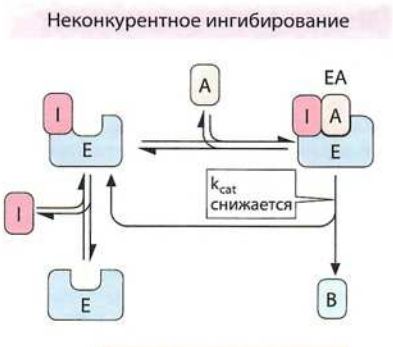


Б. Типы ингибирования



$$v' = \frac{V_{max} \cdot [A]}{K_M\left[1 + \frac{[I]}{K_i}\right] + [A]}$$

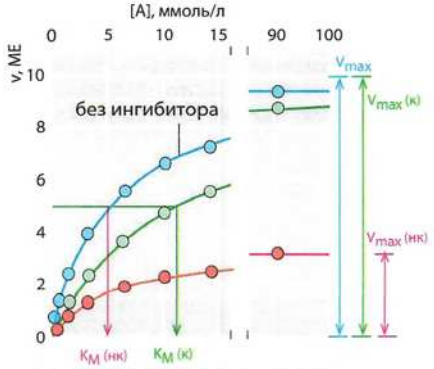
[I] — концентрация ингибитора



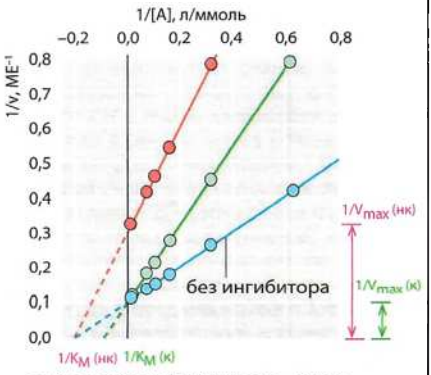
$$v' = \frac{\frac{V_{max}}{\left[1 + \frac{[I]}{K_i}\right]} \cdot [A]}{K_M + [A]}$$

K_i — константа ингибирования, моль/л

В. Кинетика ингибирования



1. Гиперболическая зависимость



2. Координаты Лайнуивера–Берка

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Ферменты широко используются в *биохимическом анализе*. В биологических образцах, например в жидкостях организма, по каталитической активности можно обнаружить ферменты, присутствующие даже в очень низких концентрациях. На этом основан принцип диагностического определения ферментов в сыворотке крови (с. 104, 310). Кроме того, ферменты используют в качестве *реагентов* для определения концентрации метаболитов, например для определения содержания глюкозы в сыворотке крови (**B**). В большинстве ферментативных методов анализа используют спектрофотометрию (**A**).

A. Принципы спектрофотометрии

Многие вещества *поглощают свет* в видимой или ультрафиолетовой областях спектра, что используется для определения их концентрации. Количество поглощенного света зависит от типа и концентрации вещества и от длины волны падающего света. Поэтому для определения концентрации веществ используют **монохроматический свет**, т. е. свет с одной определенной длиной волны, выделенный из всего спектра с помощью монохроматора. Монохроматический свет (с интенсивностью I_0) проходит через прямоугольную *кювету* из стекла или кварца, в которой содержится анализируемое вещество.

Поглощение света раствором (**A**) определяется как *отрицательный десятичный логарифм отношения* I/I_0. В соответствии с законом Ламберта–Бера величина поглощения, A, пропорциональна концентрации поглощающего вещества, c, и толщине слоя его раствора, d. **Коэффициент поглощения**, ε, зависит от типа вещества и длины волны.

Б. Определение активности лактатдегидрогеназы

Измерение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, с. 82) основано на том, что восстановленная форма кофермента ($NADH + H^+$) поглощает свет с длиной волны 340 нм, а окисленная форма (NAD^+) не поглощает. *Спектр поглощения* (т. е. график зависимости A от длины волны) для субстратов и коферментов ЛДГ представлен на рисунке (**1**). Различие в поглощении света окисленным и восстановленным коферментами в диапазоне длин волн 300–400 нм объясняется изменениями в никотинамидном кольце в процессе окисления и восстановления (с. 22). Для измерения активности фермента в кювету помещают раствор лактата и NAD^+ и регистрируют значение поглощения при *постоянной длине волны* 340 нм (**2**). Без катализатора реакция протекает очень медленно, и только после добавления ЛДГ в растворе появляется детектируемое количество NADH и поглощение увеличивается. Поскольку в соответствии с законом Ламберта–Бера скорость увеличения поглощения $\Delta A/\Delta t$ пропорциональна скорости реакции $\Delta c/\Delta t$, активность ЛДГ можно определить с помощью коэффициента поглощения ε при 340 нм или сравнив поглощение реакционной смеси и стандартного раствора.

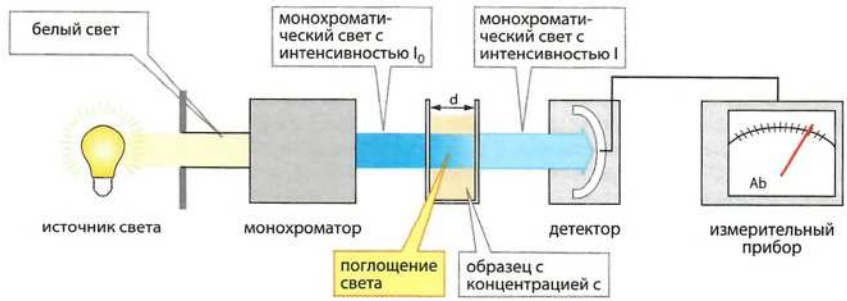
В. Ферментативное определение глюкозы

Многие биологические молекулы не поглощают свет в видимой или ультрафиолетовой части спектра. Кроме того, они часто смешаны с похожими веществами, которые реагируют с химическими реагентами аналогично. Эти две проблемы можно обойти, если использовать фермент, избирательно реагирующий с анализируемым веществом и превращающий его в окрашенный продукт. Определяя поглощение окрашенного продукта, можно установить концентрацию исходного вещества.

Для определения содержания глюкозы в плазме крови (с. 382) часто используют методику (**2**), включающую две последовательные ферментативные реакции. Сначала под действием специфического фермента *глюкозооксидазы* (получаемой из грибов) глюкоза превращается в глюконолактон и пероксид водорода, который на второй стадии, катализируемой *пероксидазой*, превращает бесцветный реагент в продукт зеленого цвета. После полной конверсии всей глюкозы определяют поглощение окрашенного продукта, пропорциональное количеству глюкозы, исходно присутствовавшей в смеси.

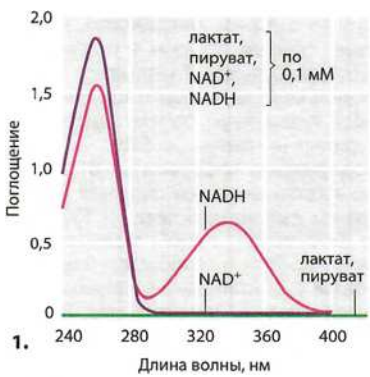
Глюкозооксидазный-пероксидазный метод можно также применять для быстрого определения содержания глюкозы в моче (с. 440). Для проведения анализа удобно пользоваться фирменными бумажными полосками, пропитанными необходимыми реагентами (два фермента и неокрашенный субстрат для второй реакции).

А. Принципы спектрофотометрии

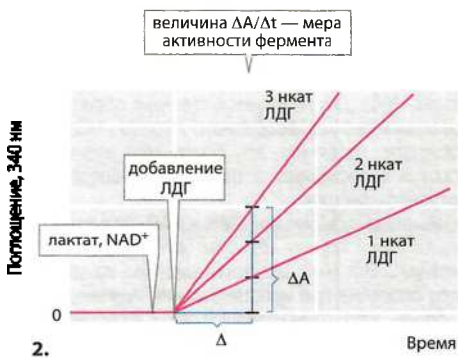


поглощение $A = -\log\frac{I}{I_0} = \varepsilon \cdot c \cdot d$ закон Ламберта–Бера

Б. Определение активности лактатдегидрогеназы

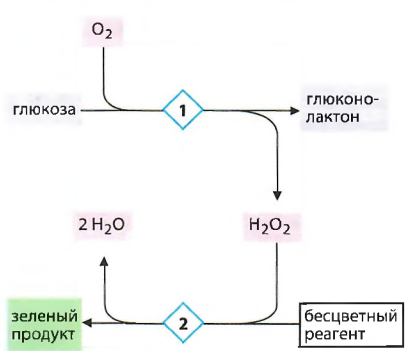


1.



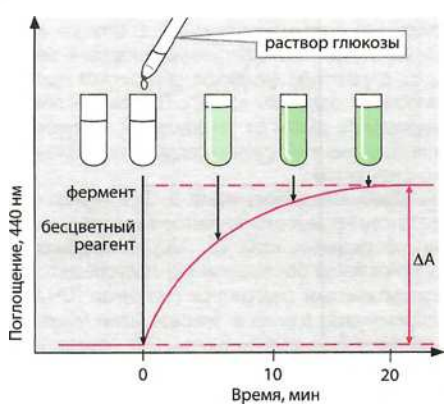
2.

В. Ферментативное определение глюкозы



1 глюкозооксидаза **2** пероксидаза

1. Реакция



2. Методика

КОФЕРМЕНТЫ I

А. Окислительно-восстановительные коферменты

Все оксидоредуктазы нуждаются в коферменте (с. 88). Коферменты с окислительно-восстановительной функцией могут действовать в *растворимой форме* (Р) или в виде *простетической группы* (П). В реакциях с участием таких коферментов в роли переносимых «*восстановительных эквивалентов*» могут выступать не только электроны (e^-), но и $e^- + H^+$ или H^- (с. 22). Стандартные потенциалы этих групп ($E^{0\prime}$) приводятся на с. 23.

В роли коферментов дегидрогеназ часто выступают пиридиннуклеотиды **NAD**$^+$ и **NADP**$^+$ (**1**). Они переносят *гидрид-ионы* ($2e^- + 1H^+$, с. 22) и *всегда* действуют в растворимой форме. NADH переносит восстановительные эквиваленты от катаболических реакций в дыхательную цепь и тем самым участвует в энергетическом метаболизме. В отличие от него, NADPH является важнейшим *восстановителем* в реакциях биосинтеза (с. 106). Он образуется главным образом в реакциях пентозофосфатного пути (с. 142) и необходим, например, для биосинтеза жирных кислот и холестерина, а также для процессов биотрансформации.

Флавиновые коферменты **FMN** и **FAD** (**2**) в качестве активной группы содержат *флавин* (изоаллоксазин). Эта N-содержащая система из трех колец способна при восстановлении принимать не более двух электронов и двух протонов. В молекулах FMN и FAD к флавину присоединен фосфорилированный сахароспирт *рибит*. FAD образуется из FMN в результате связывания АМФ. Оба кофермента выполняют одну и ту же функцию и работают с *дегидрогеназами*, *оксидазами* и *монооксигеназами*. В отличие от реакций с участием пиридиннуклеотидов, в реакциях с участием флавинов образуются *промежуточные радикалы* (с. 22). Поэтому, чтобы предохранить клетки от повреждений, флавины как простетические группы всегда прочно связаны с ферментом.

Роль **убихинона** (кофермента Q, **3**) в передаче восстановительных эквивалентов в дыхательной цепи обсуждается ниже (с. 130). В процессе восстановления *бензохинон* (Q) превращается в ароматический *гидрохинон* (убихинол, QH_2). Изопреноидная группа в боковой цепи убихинона может быть разной длины. Она позволяет молекуле свободно двигаться, сохраняя связь с мембраной. В фотосинтезе принимают участие похожие коферменты – пластохиноны.

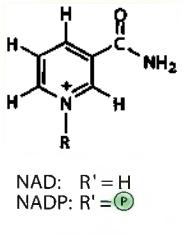
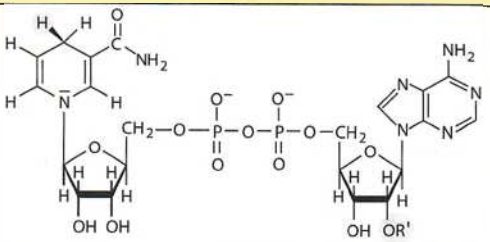
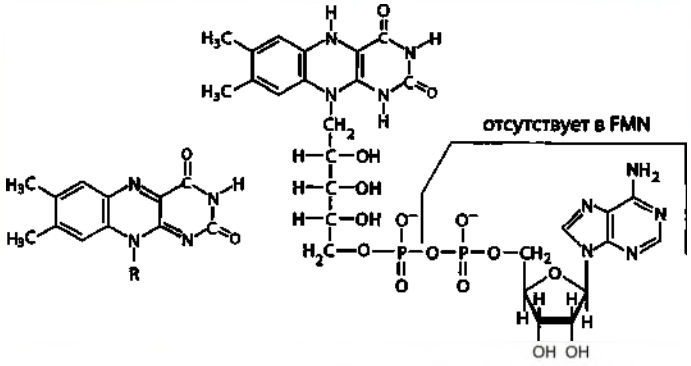
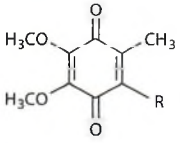
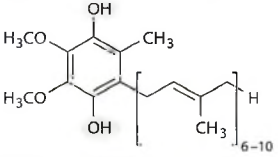
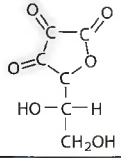
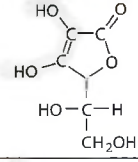
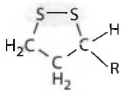
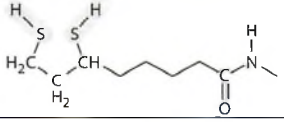
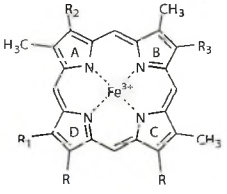
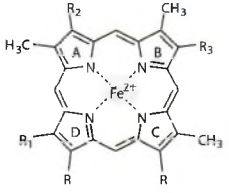
L-Аскорбиновая кислота (витамин С, **4**) является мощным восстановителем. В качестве антиоксиданта она обеспечивает клетке неспецифическую защиту от окислительного повреждения (с. 298). Кроме того, она является важным **кофактором** для многих монооксигеназ и диоксигеназ. Аскорбиновая кислота участвует в гидроксилировании остатков пролина и лизина в процессе биосинтеза коллагена (с. 360), в синтезе катехоламинов (с. 444) и желчных кислот (с. 330), а также в расщеплении тирозина. Восстановленная форма кофермента является довольно сильной кислотой и образует соли (**аскорбаты**). Окисленную форму аскорбиновой кислоты называют **дегидроаскорбиновой кислотой**.

Внутримолекулярная *дисульфидная связь* в молекуле **липоевой кислоты** (**5**) обладает окислительно-восстановительной активностью. В результате восстановления она превращается в соответствующий дитиол. В качестве простетической группы липоевая кислота обычно связана с остатком лизина в молекуле фермента, и поэтому ее называют **липоамидом**. Липоамид участвует главным образом в окислительном декарбоксилировании 2-кетокислот (с. 122). Пептидный кофермент **глутатион** представляет собой аналогичную систему: дисульфидная связь/дитиол (не показан, с. 298).

Гемсодержащие коферменты (**6**) с окислительно-восстановительной функцией участвуют в реакциях *дыхательной цепи* (с. 130), в процессе *фотосинтеза*, а также в реакциях *монооксигеназ* (с. 334) и *пероксидаз*. Гемсодержащие белки с окислительно-восстановительной функцией называют **цитохромами**. В отличие от гемоглобина и миоглобина, в цитохромах происходит изменение валентности железа (обычно между +2 и +4). Гемы подразделяют на несколько классов (*a*, *b* и *c*), различающихся типом заместителя (от R_1 до R_3). Гемоглобин, миоглобин и гемсодержащие ферменты содержат гем *b*. Два гема группы *a* обнаружены в цитохром *c*-оксидазе, тогда как гем *c* содержится в цитохроме *c*, где он связан ковалентной тиоэфирной связью с остатком цистеина.

Железосерные кластеры (не показаны) описаны на с. 132. Среди редко встречающихся окислительно-восстановительных коферментов можно назвать *тетрагидробиоптерин* (с. 180) и *молибдоптерин* (с. 190).

A. Окислительно-восстановительные коферменты

Кофермент	Окисленная форма	Восстановленная форма
1. $NAD(P)^+$ NAD NADP (S, 1 H^-)		
2. Флавины (FAD, FMN) FAD (P, $2e^-/2H^+$)		
3. Убихинон (кофермент Q) Q (S, $2e^-/2H^+$)		
4. Аскорбиновая кислота (витамин C) (S, $2e^-/2H^+$)		
5. Липоамид (P, $2e^-/2H^+$)		
6. Гем гем (P, $1e^-$)		

КОФЕРМЕНТЫ II

А. Коферменты, участвующие в реакциях переноса групп I

Нуклеозидфосфаты (**1**) являются не только предшественниками нуклеиновых кислот; многие из них выполняют еще и функцию коферментов. Они служат для запасания энергии и за счет *сопряженных реакций* (с. 116) способствуют протеканию эндергонических процессов. Активация метаболитов часто осуществляется путем переноса фосфатной группы (фосфорилирование). Например, связывание с остатками нуклеозиддифосфатов (главным образом УДФ (UDP) или ЦДФ (CDP) приводит к образованию активированных предшественников полисахаридов и липидов (с. 102). Эндергонический процесс образования химических связей *лигазами* (ферменты класса 6) возможен только в присутствии нуклеозидтрифосфатов.

Ацильные группы обычно активируются переносом на **кофермент А** (**2**, с. 18). В молекуле этого кофермента *пантетеин* связан фосфоангидридной связью с остатком 3′-фосфо-АДФ. Сам пантетеин состоит из трех компонентов, связанных амидными связями: *пантоевой кислоты*, β-*аланина* и *цистамина*. Два последних соединения — это биогенные амины, которые образуются при декарбоксилировании соответственно аспартата и цистеина. Образующаяся из пантоевой кислоты и β-аланина пантотеновая кислота является витамином (с. 404). В результате взаимодействия между тиогруппой цистамина и карбоновыми кислотами получаются **тиоэфиры**, такие, как ацетил-КоА. Эта реакция имеет выраженный эндергонический характер и поэтому должна быть сопряжена с экзергонической реакцией. Тиоэфиры представляют собой активированную форму карбоновых кислот, поскольку ацильная группа в ацетил-КоА имеет высокий реакционный потенциал и легко переносится на другие молекулы. Это свойство часто используется в метаболических процессах.

Тиаминдифосфат (ТДФ, **3**) помогает ферментам активировать альдегиды и кетоны и переносить их в виде *гидроксиалкильных групп* на другие молекулы. Этот механизм играет важную роль, например, в реакциях транскетолазы (с. 142). Гидроксиалкильные остатки также образуются при декарбоксилировании кетокислот. В этом случае они высвобождаются в виде альдегидов или переносятся на остаток липоамида в дегидрогеназах 2-кетокислот (с. 122). Функциональным ядром ТДФ является серо- и азотсодержащее *тиазольное кольцо*.

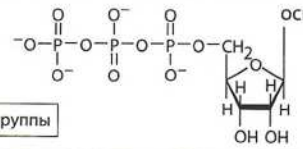
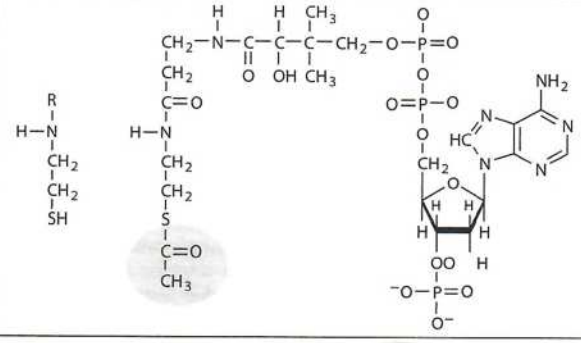
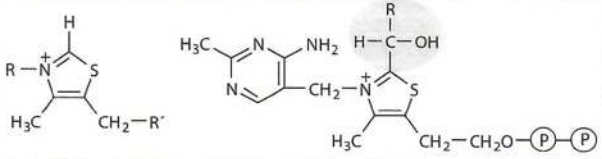
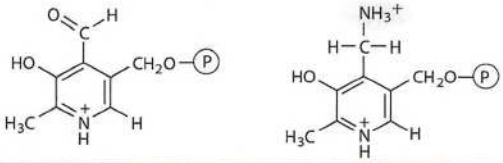
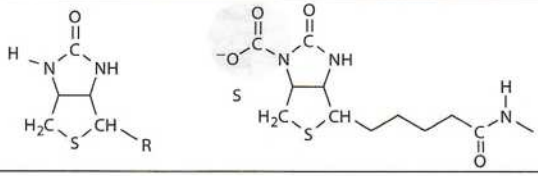
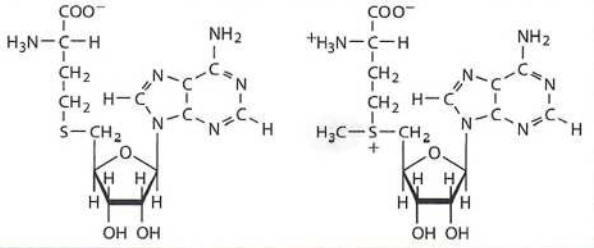
Пиридоксальфосфат (ПЛФ, **4**) — самый важный кофермент в метаболизме аминокислот. Его участие в реакциях *трансаминирования* подробно обсуждается на с. 176. Кроме того, пиридоксальфосфат задействован в таких реакциях с участием аминокислот, как *декарбоксилирование* и *дегидратация*. Изображенная на рисунке (слева) альдегидная форма пиридоксальфосфата обычно не существует в свободном виде. В отсутствие субстрата альдегидная группа ковалентно связана с ε-аминогруппой лизина (*альдимин*, или основание Шиффа). **Пиридоксаминфосфат** (справа) — промежуточный продукт реакций трансаминирования. Он переходит в альдегидную форму в результате реакций с 2-кетокислотами.

Биотин (**5**) — кофермент всех карбоксилаз. Подобно пиридоксальфосфату он образует связь амидного типа с карбоксильной группой лизина в молекуле карбоксилазы. Эту реакцию катализирует специфический фермент. Используя АТФ, биотин реагирует с гидрокарбонатом (HCO_3^-), образуя **N-карбоксибиотин**. Из этой активированной формы диоксид углерода (CO_2) переносится на другие молекулы — так осуществляется перенос карбоксильной группы. Среди примеров биотинзависимых реакций можно назвать образование оксалоуксусной кислоты из пирувата (с. 126) и синтез малонил-КоА из ацетил-КоА (с. 160).

Активированная метильная группа в форме ***S*-аденозилметионина** (SAM, **6**) участвует во многих реакциях метилирования, например в синтезе креатина (с. 354), превращении норадреналина в адреналин (с. 444) и метилировании ДНК (с. 244).

SAM образуется из протеиногенной аминокислоты *метионина*, на которую переносится аденозильная группа АТФ. После высвобождения активированной метильной группы остается *S*-аденозилгомоцистеин (SAH), который в две стадии может превратиться обратно в метионин. Сначала отщепляется остаток аденозина, что приводит к образованию непротеиногенной аминокислоты *гомоцистеина*, на которую затем переносится метильная группа — вновь при участии N^5-метилтетрагидрофолата (с. 101). Кроме того, гомоцистеин может расщепляться с образованием пропионил-КоА.

A. Коферменты, участвующие в реакциях переноса групп I

Кофермент	Свободная форма	Заряженная форма	Важные ферменты
1. Нуклеозид-фосфаты (P) B–Rib B–Rib–(P) B–Rib–(PP) переносимые группы		основание	фосфотранс-феразы нуклеотидил-трансферазы лигазы
2. Кофермент A КоА ацильные остатки			ацетил-трансферазы КоА-трансферазы
3. Тиамин-дифосфат ТДФ гидрокси-алкильные остатки			декарбоксилазы дегидрогеназы кетокислот транскетолаза
4. Пиридок-сальфосфат ПЛФ NH_2-группы аминокислот-ные остатки			трансаминазы многие лиазы
5. Биотин CO_2			карбоксилазы
6. S-аденозил-метионин SAM CH_3-группа			метил-трансферазы

КОФЕРМЕНТЫ III

А. Коферменты, участвующие в реакциях переноса групп II

Тетрагидрофолат (ТГФ, **3**) — кофермент, способный переносить *остатки С1* в различных состояниях окисления. ТГФ образуется из витамина *фолиевой кислоты* (с. 404) в результате двойного гидрирования гетероциклического *птеринового кольца*. Переносимые С1 группы связываются с атомом N5, N10 или с обоими сразу. ТГФ и его производные играют ключевую роль в метаболизме С1 (с. 194).

Наиболее важные производные ТГФ:

(а) **N^5-формил-ТГФ** и (б) **N^{10}-формил-ТГФ**. В этих двух соединениях формильный остаток находится в той же степени окисления, что и в карбоновой кислоте. При синтезе пуриновых оснований N^{10}-формил-ТГФ предоставляет два атома углерода для пуринового кольца (с. 192).

(в) **N^5,N^{10}-метенил-ТГФ** и (г) **N^5,N^{10}-метилен-ТГФ** содержат два остатка С1 в состоянии окисления, как в альдегиде. Производные N^5,N^{10}-метилена образуются в основном из ТГФ и серина, который при этом превращается в глицин. Соединение предоставляет метильную группу для тимидиновых нуклеотидов и, следовательно, играет важную роль в синтезе ДНК (с. 194). Образующийся в ходе реакции *дигидрофолат* превращается в N^5,N^{10}-метилен-ТГФ через ТГФ. Последовательность этих реакций лежит в основе механизма работы важных цитостатических препаратов (с. 464).

(д) В **N^5-метил-ТГФ** метильная группа находится в состоянии окисления, как в спирте. Является продуктом восстановления N^5,N^{10}-метилен-ТГФ, предоставляет метильную группу для синтеза *метилкобаламина* (см. ниже) и, следовательно, играет важную роль в превращении гомоцистеина обратно в *метионин* (с. 98, 194).

Важная роль фолатов в синтезе ДНК и, следовательно, в пролиферации клеток (с. 454) объясняет губительные последствия недостатка фолата для быстро делящихся клеток, таких, как клетки крови в костном мозге. Кроме того, влияние на метаболизм ТГФ открывает новые возможности для противоопухолевой терапии (с. 464). Сульфаниламидные антибиотики ингибируют рост микроорганизмов, нарушая в них синтез фолата (с. 262).

Кобаламины (**2**) — самые сложные молекулы среди коферментов. Это единственная группа природных соединений, в которых в качестве активного компонента содержится переходный металл *кобальт* (Co). Высшие организмы не могут самостоятельно синтезировать кобаламины и поэтому нуждаются в их предшественнике **витамине B_{12}** (с. 404).

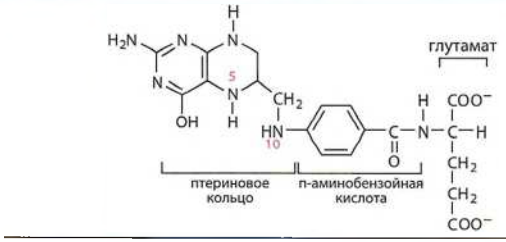
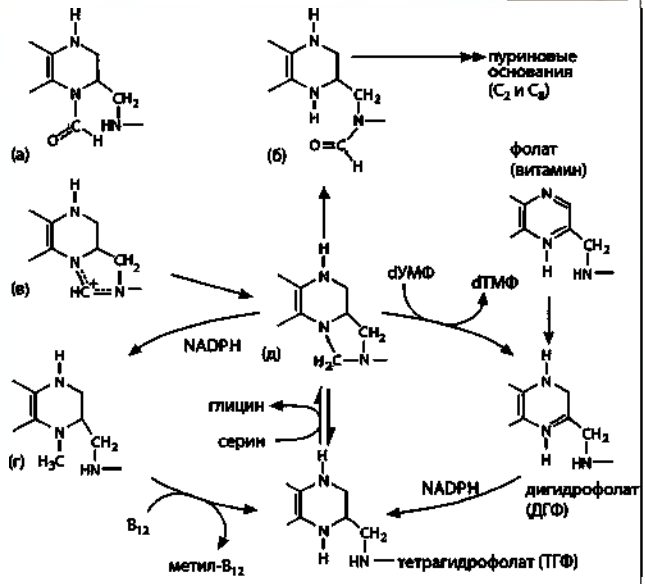
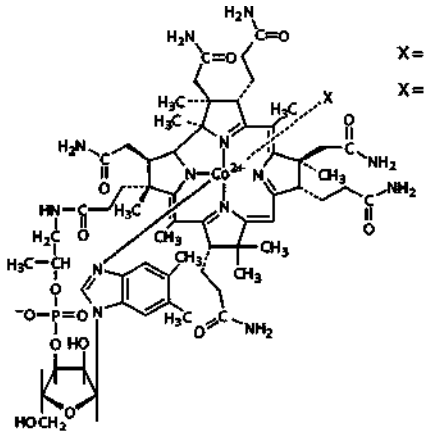
Дефицит кобаламина в организме часто связан не столько с недостаточным потреблением самого витамина, сколько с отсутствием одного гликопротеина, который образуется в желудке и необходим для всасывания витамина в тонкой кишке. Для преодоления недостаточности витамина B_{12} чаще всего используют наиболее устойчивое соединение *цианокобаламин*.

Центральным элементом структуры кобаламинов является **корриновое кольцо** (группа тетрапирролов) с ионом кобальта посредине. На конце одной из боковых групп кольца содержится необычное основание *диметилбензимидазол*. В связывании кобальта участвуют четыре атома азота из пиррольного кольца, атом азота из диметилбензимидазола и группа X, связанная металлоорганической (т. е. *преимущественно ковалентной*) связью. Ниже перечислены важные для человека кобаламиновые коферменты.

Метилкобаламин в качестве группы X содержит метильную группу. Это соединение служит коферментом *метилтрансфераз*. В организме человека метилкобаламин нужен только для обратного синтеза метионина из гомоцистеина («реметилирование», с. 194).

Аденозилкобаламин содержит связанную с металлом ковалентной связью аденозильную группу. Этот компонент митохондрий служит коферментом для различных *изомераз*, катализирующих перегруппировки по радикальному механизму. Радикалы образуются в результате *гомолитического расщепления* связи между ионом металла и аденозильной группой. В метаболизме животных единственной реакцией такого типа является превращение *метилмалонил-КоА* в *сукцинил-КоА*, завершающее расщепление жирных кислот с нечетным числом атомов и разветвленных аминокислот валина и изолейцина (с. 180).

A. Коферменты, участвующие в реакциях переноса групп II

Кофермент		Важные ферменты
1. Тетрагидрофолат ТГФ C_1-группы (а) N^5-формил (б) N^{10}-формил (в) N^5,N^{10}-метенил (г) N^5,N^{10}-метилен (д) N^5-метил	 	C_1-трансферазы
2. Кобаламиновые коферменты B_{12}		мутазы метилтрансферазы

КОФЕРМЕНТЫ IV

Многие коферменты служат для *активации* молекул или групп с низкой реакционной способностью. Активация заключается в образовании промежуточных соединений, в которых данная группа обладает столь высоким химическим потенциалом (с. 26), что может быть перенесена на другую молекулу в ходе экзергонической реакции (с. 116). Примером такого соединения может служить ацетил-КоА — «*активированная уксусная кислота*» (с. 18, 54).

АТФ и другие **нуклеозидтрифосфатные коферменты** не только переносят фосфатные группы, но и предоставляют нуклеотидные остатки для активации других соединений. Ниже рассмотрены метаболиты или группы, которые активируются в процессе метаболизма за счет связывания с нуклеотидами или нуклеозидами. Промежуточные соединения такого типа очень часто встречаются в метаболизме сложных углеводов и липидов.

А. Активация метаболитов нуклеотидами

1. Уридиндифосфат-глюкоза (УДФ-глюкоза, UDP-глюкоза)

Включение дополнительных остатков глюкозы в такие полимеры, как крахмал или гликоген, является эндергоническим процессом. Для его протекания молекула **глюкозы** должна быть активирована, что достигается за несколько этапов с затратой двух молекул АТФ на каждый остаток глюкозы. В результате фосфорилирования молекулы глюкозы (**а**) образуется глюкозо-6-фосфат, который изомеризуется в глюкозо-1-фосфат (**б**). Далее при взаимодействии с уридинтрифосфатом (УТФ, UTP, **в**) образуется **УДФ-глюкоза** (**г**), в которой аномерная ОН-группа у С1 атома сахара связана с фосфатной группой. Это макроэргическое соединение (фосфоацеталь) обеспечивает экзергонический перенос остатка глюкозы на гликоген (с. 146) или другие акцепторы.

Расчеты энергетического баланса показывают, что образование УТФ из УДФ и АТФ и синтез УДФ-глюкозы из УТФ и глюкозо-1-фосфата находятся в равновесии (изменение свободной энергии $\Delta G^{o'}$ близко к нулю). Поэтому движущей силой всего процесса является экзергоническая реакция гидролиза *дифосфата*, образующегося на стадии (**г**), в реакции (**д**). Именно по этой причине образование УДФ-глюкозы позволяет завершить весь процесс в целом. В метаболических процессах сдвиг равновесия реакции часто достигается путем удаления одного из продуктов; например, это происходит в реакции пируваткиназы (с. 140) или в цикле мочевины (с. 182). Реакция переноса остатка глюкозы из УДФ-глюкозы на гликоген (**е**) тоже экзергоническая ($\Delta G^{o'}$ = –13,5 кДж/моль). УДФ-глюкоза («активированная глюкоза») используется не только в синтезе гликогена, но и в качестве предшественника УДФ-галактозы и УДФ-глюкуроновой кислоты и, следовательно, в качестве исходного соединения для синтеза лактозы, гликозаминогликанов и глюкуронидов (с. 326). Подобно глюкозе, глюкуроновая кислота тоже активируется с помощью УДФ. Одна из функций **УДФ-глюкуроната** заключается в образовании конъюгатов в реакциях биотрансформации (с. 332).

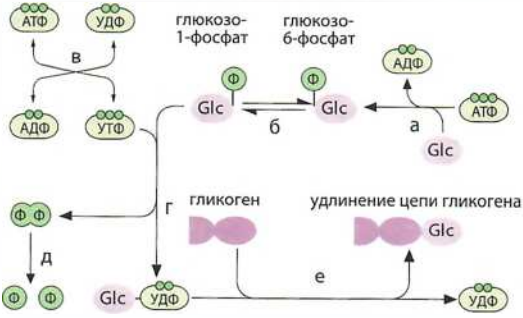
2. Цитидиндифосфат-холин (ЦДФ-холин, CDP-холин)

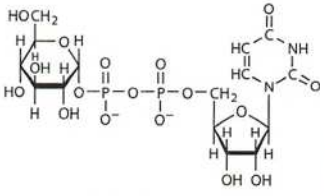
По аналогичной схеме происходит активация аминоспирта **холина**, необходимая для его включения в фосфолипиды (с. 164). Сначала холин фосфорилируется с участием АТФ с образованием холинфосфата (**а**), который затем реагирует с ЦТФ (CTP), и в результате отщепления дифосфата образуется **ЦДФ-холин** (**б**). В отличие от УДФ-глюкозы, от ЦДФ-холина отделяется не свободный холин, а холинфосфат, который взаимодействует с диацилглицерином, образуя фосфатидилхолин (лецитин; **в**). Аналогичным образом активируются и другие спиртовые компоненты фосфолипидов, например этаноламин и миоинозит.

3. Фосфоаденозинфосфосульфат (ФАФС, PAPS)

Полярные сульфатные группы, постоянно несущие на себе отрицательный заряд, содержатся во многих типах биологических молекул, например в *гликозаминогликанах* (с. 362) и *конъюгатах* стероидных гормонов и ксенобиотиков (с. 332). Сульфатная группа нужна в первую очередь для повышения способности соединений связывать воду или растворяться в воде. В ходе синтеза «активированного сульфата» ФАФС молекула АТФ сначала реагирует с неорганическим сульфатом с образованием аденозинфосфосульфата (АФС, **а**). Это промежуточное соединение уже содержит макроэргическую ангидридную связь между остатками фосфорной и серной кислот. На втором этапе 3′-ОН-группа АФС фосфорилируется, вновь с затратой молекулы АТФ (**б**). После переноса сульфатной группы на ОН-группу (**в**) остается аденозин-3′,5′-дифосфат.

А. Активация метаболитов нуклеотидами

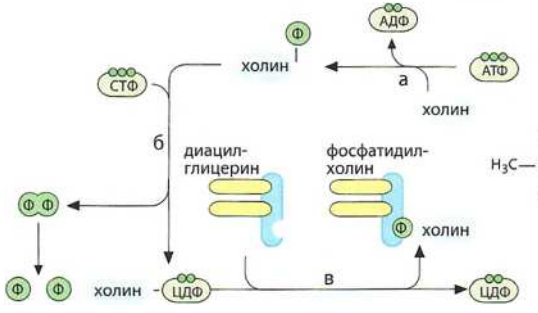


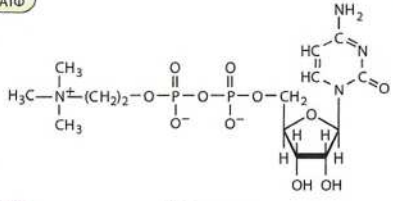


УДФ-глюкоза

в)	АТФ + УДФ	±0 кДж/моль	→ УТФ + АДФ
г)	УТФ + глюкозо-1-фосфат	±0 кДж/моль	→ УДФ-глюкоза + дифосфат
д)	Дифосфат + H_2O	−33,5 кДж/моль	→ 2 фосфат
г) + д)	УТФ + глюкозо-1-фосфат	−33,5 кДж/моль	→ УДФ-глюкоза + 2 фосфат
е)	УДФ-глюкоза + гликоген	−13,5 кДж/моль	→ УДФ + гликоген (n + 1)

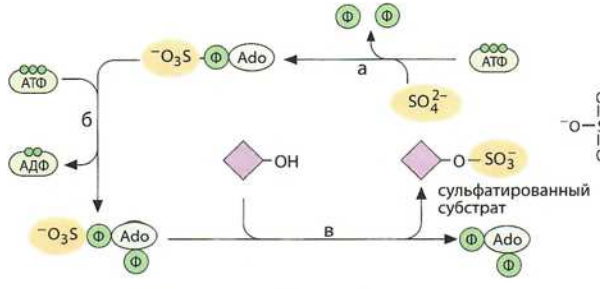
1. Уридиндифосфат-глюкоза (УДФ-глюкоза)

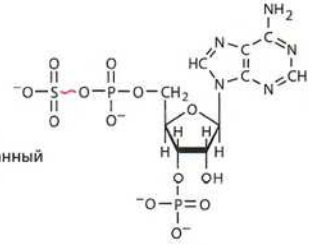




ЦДФ-холин

2. Цитидиндифосфат-холин (ЦДФ-холин)





3. Фосфоаденозинфосфосульфат (ФАФС)

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

А. Врожденная ферментная недостаточность

Учитывая ведущую роль ферментов в метаболизме и его регуляции, не приходится удивляться, что врожденный дефицит или полное отсутствие того или иного фермента может стать причиной серьезного заболевания. На настоящий момент известны сотни «врожденных нарушений метаболизма» именно такой природы. Поскольку на начальных этапах развития материнский метаболизм может отчасти компенсировать дефицит фермента у плода, симптомы заболевания часто проявляются лишь через несколько дней или недель после рождения. Ферментная недостаточность встречается примерно у одного из 4000–5000 новорожденных. Поэтому в современных, хорошо оборудованных родильных домах осуществляется скрининг, позволяющий выявить наиболее распространенные метаболические нарушения на основании необычно высокого или низкого содержания определенных метаболитов в крови. Часто такой анализ проводят с помощью масс-спектрометрии. Ранняя диагностика очень важна, так как она позволяет немедленно начать лечение и ослабить или полностью предотвратить патологический процесс. Если дефектный фермент является частью метаболического пути и его недостаточность не компенсируется, в организме могут накапливаться его субстраты (B) и даже их предшественники (A). Кроме того, могут происходить побочные реакции, которые в нормальной ситуации не играют особенно важной роли (в данном случае превращение B в D). А метаболиты, которые в норме должны были образоваться, *после* дефектной стадии метаболического пути полностью или частично исчезают. В таблице описаны характерные изменения содержания метаболитов при некоторых распространенных ферментативных нарушениях. Отдельные метаболические нарушения более подробно описаны в соответствующих разделах книги.

Б. Сывороточные ферменты в диагностике

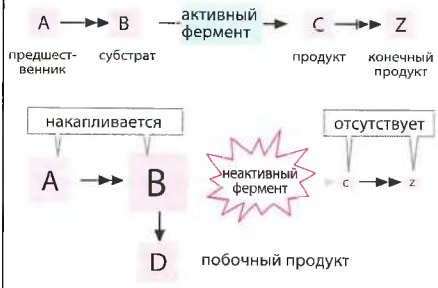
Обычно концентрация ферментов в крови очень незначительна. Но если при заболевании повреждаются или разрушаются клетки, внутриклеточные ферменты могут попасть в кровь, и их активность может быть измерена. Этот метод называют **методом диагностики по уровню сывороточных ферментов**. Метод позволяет сделать выводы не только о степени повреждения, но и о локализации поврежденных тканей, поскольку некоторые ферменты имеют характерное тканевое распределение в организме. На схеме слева отражено сравнительное содержание важных для диагностики ферментов в печени, скелетных мышцах и миокарде (**1**). Например, *аспартатаминотрансфераза* (АСТ, она же глутамат-оксалоацетат трансаминаза) присутствует почти в одинаковом количестве во всех трех тканях, тогда как *глутаматдегидрогеназа* (ГДГ) и *аланинаминотрансфераза* (АЛТ, она же глутамат-пируват трансаминаза) преобладают в печени (с. 176). Напротив, креатинкиназа (КК) содержится в основном в мышечной ткани (с. 354).

Такое распределение учитывают при диагностике заболеваний. В первые двое суток после инфаркта, сопровождающегося повреждением сердечной мышцы (**2а**), в крови наблюдается повышенный уровень активности креатинкиназы, который затем постепенно снижается. После инфаркта в крови также повышается содержание *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) и связанной с ней *гидроксибутиратдегидрогеназы* (ГБДГ). Уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) обычно выше уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). При болезнях печени, например вирусном гепатите, напротив, активность АЛТ в сыворотке значительно выше активности АСТ (**2б**). Уровень *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и *γ-глутамилтрансферазы* (ГГТ) изменяется в меньшей степени. Другие важные для диагностики ферменты обсуждаются на с. 310.

В. Ферменты как мишени для действия лекарств

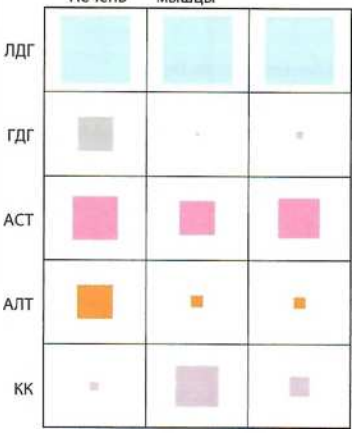
Кроме всего вышесказанного, ферменты представляют большой интерес для медицинских исследований еще и в качестве **важнейшей мишени для действия лекарственных препаратов**. Большинство лекарственных препаратов, применяемых в медицине, специфическим образом связываются с функциональными белками и изменяют их действие. Кроме *ферментов* (**1** вверху), к важным белкам-мишеням также относятся *мембранные переносчики* (вверху слева) и особенно *рецепторы гормонов* (внизу слева) и *нейромедиаторы* (внизу справа). Вместе эти белки составляют примерно 90% всех мишеней для действия лекарств в организме (**2**). Идентификация мишени — один из важнейших этапов в процессе разработки каждого нового лекарства.

А. Врожденная ферментная недостаточность

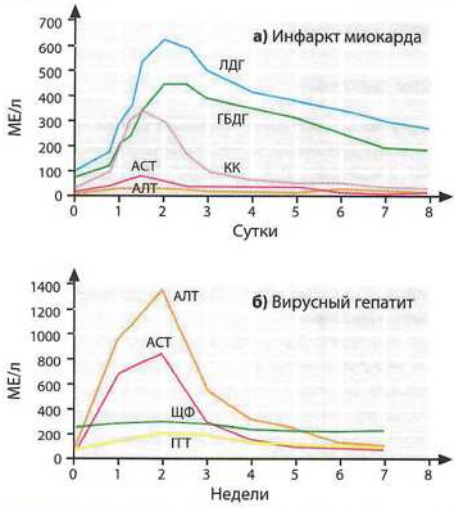


Заболевание	Фермент	Нарушение	С.
Фенилкетонурия	фенилаланин гидроксилаза	фенилаланин (B)↑, фенилпируват (D)↑, тирозин (C)↓, меланин (Z)↓	187
Галактоземия	галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	галактоза (A)↑, галактозо-1-фосфат (B)↑, галактитол (D)↑	153
Пропионовая ацидемия	пропионил-КоА-карбоксилаза	пропионил-КоА (B)↑, пропионовая кислота (D)↑	187

Б. Сывороточные ферменты в диагностике

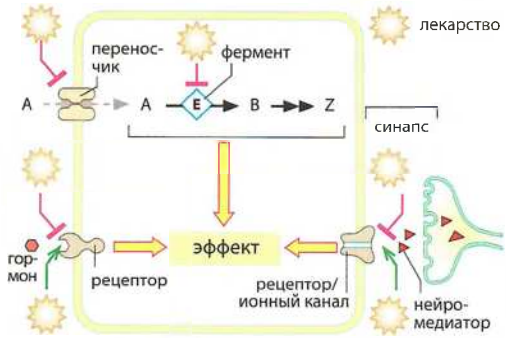


1. Концентрация ферментов в печени и мышцах

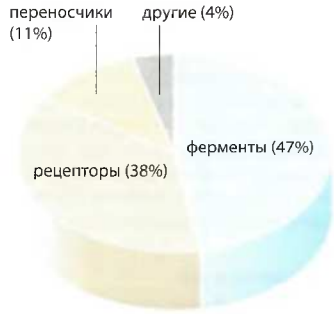


2. Уровень ферментов в сыворотке при заболевании

В. Ферменты как мишени для действия лекарств



1. Белки-мишени



2. Доля от общего числа белков-мишеней, %

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ I

Во всех клетках организма одновременно протекают сотни химических реакций, которые обобщенно называют **обменом веществ**, или **метаболизмом**. Химические вещества, принимающие участие в этих реакциях, называют **метаболитами**. Организованная последовательность этих реакций (**метаболических путей**) и их высокая продуктивность возможны только благодаря существованию специфических **ферментов** (с. 82). Некоторые наиболее важные метаболические пути одинаковы для большинства клеток и организмов. Эти пути, необходимые для синтеза, расщепления и взаимного превращения важных метаболитов, а также для превращений энергии, называют **промежуточным метаболизмом**.

А. Типы питания

Для нормальной жизнедеятельности клетки нуждаются в органических и неорганических *питательных веществах* и в *энергии*. Метаболизм человека и животных — лишь один из **многих вариантов метаболизма**, возникших на планете в ходе эволюции. В зависимости от способа удовлетворения потребностей в пище и энергии все живые существа могут быть разделены на несколько классов.

Главные критерии для классификации следующие: 1) *источник энергии* (химическая энергия или энергия Солнца?), 2) *источник электронов* для запасания химической энергии в форме АТФ (органические или неорганические вещества?) и 3) *источник атомов углерода* (органические вещества или CO_2?). Организмы, способные синтезировать органические соединения из CO_2, называют **автотрофами**. К этой группе относятся растения и многие микроорганизмы. Например, зеленые растения получают необходимую энергию из солнечного света, а источником электронов для них служит вода (см. **Б**). Таким образом, их можно назвать *фотолитоавтотрофами*. Животным для реализации всех трех названных функций необходимы органические вещества, и поэтому их называют **гетеротрофами** или, что более точно, *хемоорганогетеротрофами*. Некоторые анаэробные археи устроены чрезвычайно просто и нуждаются только в CO_2 и в воде. Их называют *хемолитоавтотрофами*.

Б. Автотрофные и гетеротрофные организмы

Поскольку *гетеротрофные* организмы (животные) могут использовать только уже ранее синтезированные органические соединения, они нуждаются в «метаболической помощи» *автотрофных* организмов (растений), которые поставляют им не только органические молекулы, но и необходимый для жизни *кислород*. Действительно, почти весь молекулярный кислород в атмосфере является продуктом **фотосинтеза** (слева). В ходе *световых реакций фотосинтеза* под действием солнечного света вода превращается в кислород и макроэргический источник электронов NADPH. Затем восстановленный кофермент используется растениями для синтеза органических соединений (например, глюкозы) из CO_2 (*темновые реакции*). Животные (и растения тоже) в процессе **катаболизма** (справа, см. также **В**) вновь расщепляют глюкозу на CO_2 и H_2O, запасая при этом необходимую энергию в форме АТФ (с. 114). Оба процесса объединены в общий цикл, позволяющий превращать солнечную энергию в АТФ.

В. Метаболические пути

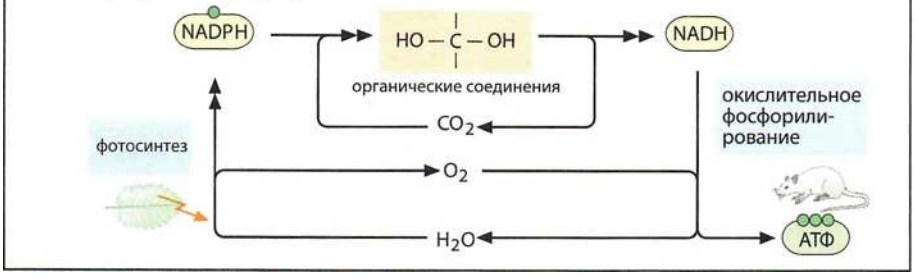
В организме животных в **реакциях катаболизма** (розовые стрелки) органические предшественники расщепляются на более простые фрагменты. Образующиеся молекулы («*пул метаболитов*»), состоящие из двух или трех атомов углерода, либо используются для получения энергии путем **окислительного фосфорилирования** в дальнейших реакциях катаболизма, либо собираются в более сложные структуры в **реакциях анаболизма** (голубые стрелки). Катаболические пути служат источником восстановленных коферментов, которые снабжают электронами («*восстановительными эквивалентами*») как реакции окислительного фосфорилирования (в форме NADH), так и анаболические реакции (в форме NADPH).

Самой важной формой запасания энергии во всех без исключения клетках является аденозинтрифосфат (АТФ, с. 114). Благодаря сопряжению с экзергоническим процессом расщепления АТФ (с. 116) в клетке могут идти многие энергетически невыгодные реакции, в числе которых большинство реакций анаболизма, а также транспортные процессы.

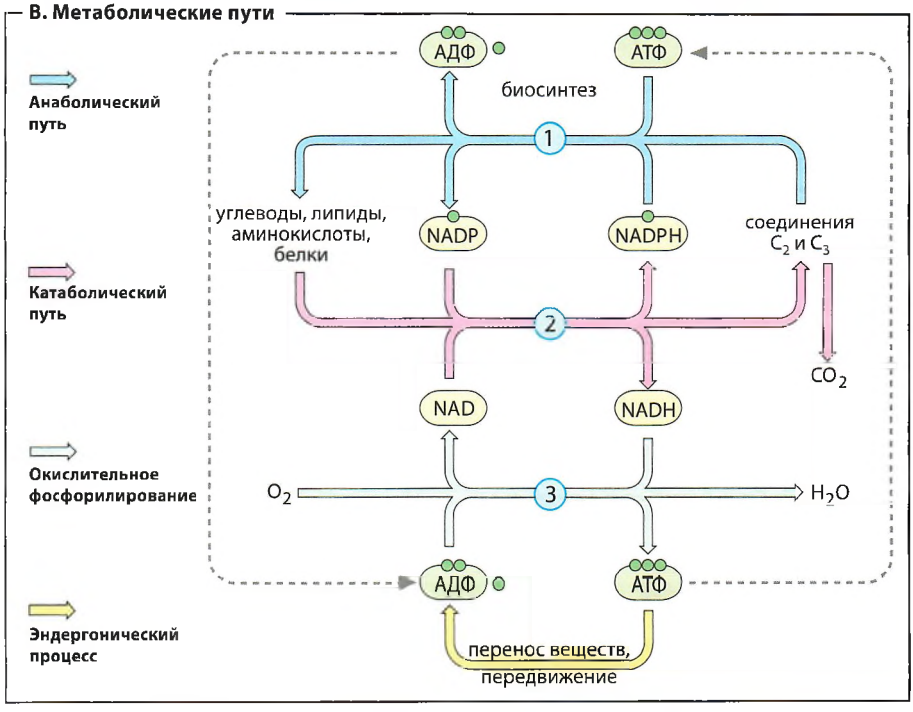
А. Типы питания

Источник энергии	Источник электронов	Источник углерода	
свет (фото-)	органический (органо-)	органический (гетеротроф)	**Растения** фотолито-автотрофы
		CO_2 (автотроф)	
	неорганический (лито-)	органический (гетеротроф)	
		CO_2 (автотроф)	**Животные** хемоорано-гетеротрофы
молекулы (хемо-)	органический (органо-)	органический (гетеротроф)	
		CO_2 (автотроф)	
	неорганический (лито-)	органический (гетеротроф)	**Некоторые бактерии** хемолито-автотрофы
		CO_2 (автотроф)	

Б. Автотрофы и гетеротрофы



В. Метаболические пути



ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ II

На схеме стрелками показаны основные пути промежуточного метаболизма человека с указанием ключевых метаболитов и коферментов.

A. Общие сведения

Полимерные вещества, поступающие в организм с **пищей** (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и жиры (вверху), не могут использоваться клетками непосредственно. Сначала пищеварительные ферменты (с. 278) должны расщепить их на *мономерные составляющие* (аминокислоты, простые сахара, нуклеотиды и жирные кислоты). Затем эти простые вещества всасываются клетками слизистой кишечника и включаются в реакции метаболизма.

Большинство поступающих с пищей метаболитов расщепляется на более мелкие фрагменты в процессе **реакций катаболизма** (розовые стрелки). Образующийся набор фрагментов иногда называют **пулом метаболитов**. Этот пул составляют главным образом молекулы, состоящие из двух или трех атомов углерода; на схеме изображены лишь три наиболее важные молекулы — *пируват*, *ацетогруппа* (в форме ацетил-КоА, с. 18) и *глицерин*.

В зависимости от нужд организма молекулы из пула метаболитов либо расщепляются далее с высвобождением энергии в реакциях **окислительного фосфорилирования**, либо соединяются в более крупные молекулы в **реакциях анаболизма** (голубые стрелки). Таким образом, пул метаболитов является связующим звеном между метаболизмом белков, углеводов и липидов. Например, образующийся при расщеплении глюкозы *пируват* (**3**) превращается в *ацетил-КоА*, из которого, в свою очередь, синтезируются жирные кислоты (**4**) и изопреноиды (**5**). В обоих путях в качестве восстанавливающего агента используется NADPH, который тоже появляется в реакциях метаболизма глюкозы (**1**). Пируват может быть использован для биосинтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза (**2**). Еще более важную роль играют молекулы, образующиеся при расщеплении *аминокислот* (**7**) и *глицерина*, высвобождающегося при метаболизме жиров.

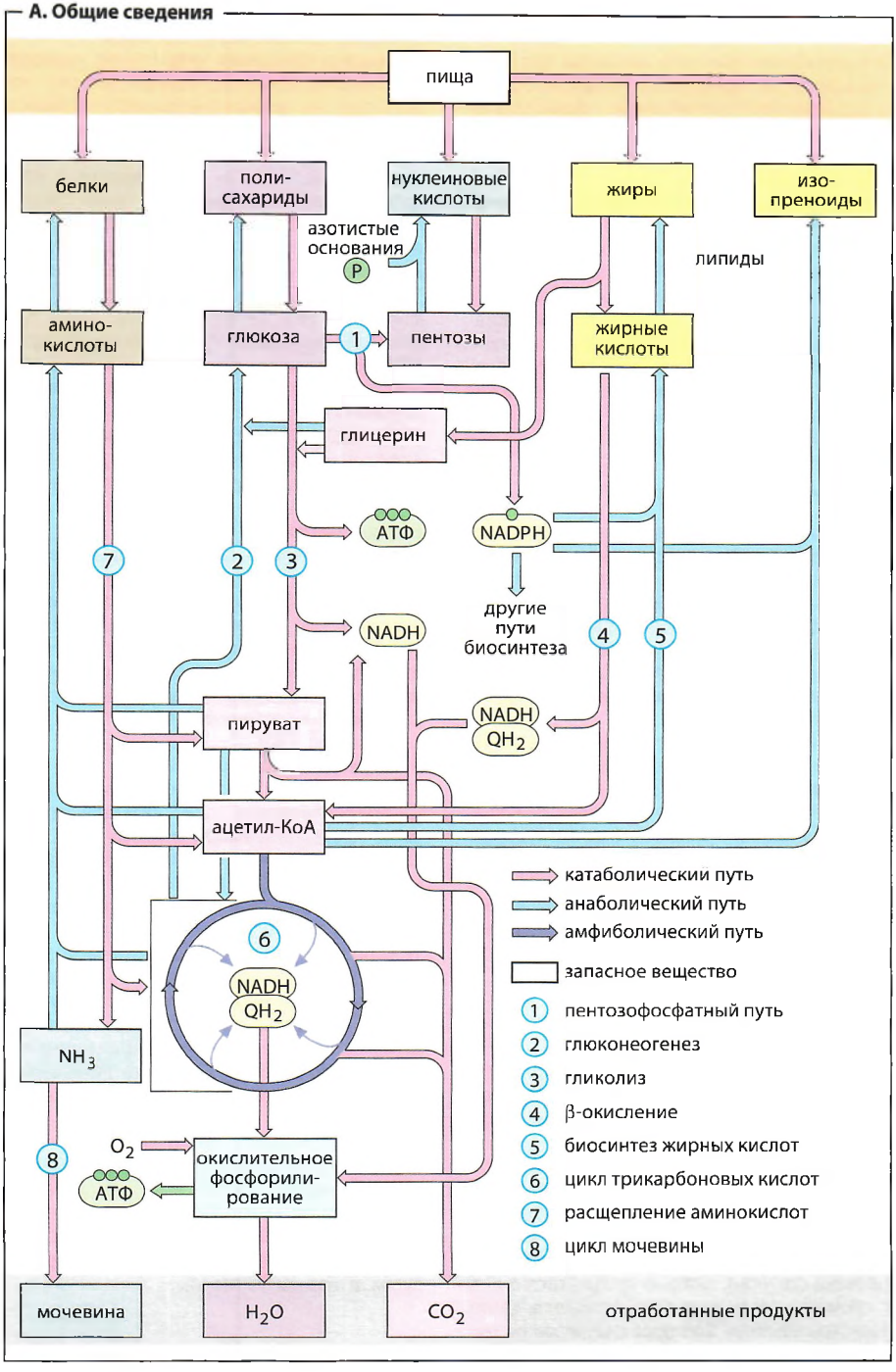
В пуле метаболитов также содержатся промежуточные соединения цикла трикарбоновых кислот (**6**). Этот циклический путь имеет как катаболическую, так и анаболическую составляющую (так называемый **амфиболический путь**; фиолетовый круг, с. 126).

К конечным продуктам расщепления органических веществ в организме животных (внизу) относятся *углекислый газ* (CO_2), *вода* (H_2O) и *аммиак* (NH_3). Аммиак является токсичным веществом, поэтому он превращается в *мочевину* в цикле мочевины (8) и выводится с мочой (с. 182).

Основной формой запасания энергии у всех организмов является **аденозинтрифосфат** (АТФ, ATP, с. 114). Для *синтеза АТФ* нужна энергия (*эндергоническая* реакция). Напротив, расщепление АТФ на АДФ (ADP) и фосфат происходит с высвобождением энергии (*экзергоническая* реакция). Многие энергетически невыгодные реакции в организме могут протекать только благодаря **энергетическому сопряжению** (с. 116) с реакцией гидролиза АТФ. В количественном отношении самым главным путем синтеза АТФ в большинстве клеток является **окислительное фосфорилирование** (с. 120). Сначала в результате реакций катаболизма образуется ряд восстановленных коферментов (главным образом NADH и восстановленный убихинон QH_2). Затем электроны из этих соединений переносятся на молекулярный кислород. Эти экзергонические реакции осуществляются в **дыхательной цепи** (с. 130). Образующаяся химическая энергия сначала используется для создания электрохимического градиента (с. 118), который, в свою очередь, обеспечивает энергией реакцию синтеза АТФ из АДФ и неорганического фосфата (с. 132). В *анаэробных условиях* (в отсутствие кислорода) большинство организмов могут получать АТФ за счет гликолиза (**3**). Этот менее эффективный путь синтеза АТФ называют **брожением** (с. 120).

Кофермент NADH участвует исключительно в окислительном фосфорилировании, а вот очень похожий на него кофермент NADPH выступает в роли восстановительного агента в реакциях анаболизма. Образуется NADPH главным образом в реакциях пентозофосфатного пути (**1**; с. 142).

А. Общие сведения



РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА I

Все метаболические пути находятся под строгим контролем, приводящим процессы синтеза и расщепления в соответствие с физиологическими требованиями организма. В данном разделе рассмотрены основные механизмы регуляции метаболизма.

Превращения метаболита в том или ином метаболическом пути определяются в первую очередь активностью действующих на этом пути **ферментов** (с. 82). Чтобы регулировать скорость превращений, нет нужды контролировать каждый фермент метаболического пути, достаточно иметь возможность влиять на фермент, катализирующий *самую медленную* стадию процесса. Регуляция большинства метаболических путей осуществляется именно через эти **ключевые ферменты**.

А. Ключевые ферменты

Роль ключевых ферментов в регуляции метаболизма можно проиллюстрировать на примере из области механики (**1**). Объем воды, протекающей через систему сообщающихся сосудов за определенный промежуток времени, определяется диаметром самой узкой соединительной трубки (вверху). С увеличением диаметра трубки происходит пропорциональное увеличение объема проходящей воды.

Многие метаболиты являются одновременно исходными веществами в реакциях катаболизма и конечными продуктами реакций анаболизма (**2**). Если бы оба пути функционировали одновременно, суммарный результат был бы нулевым. Поэтому в подобных случаях часто осуществляется взаимная регуляция обоих процессов. Если активен ключевой фермент катаболического пути, активность ключевого фермента анаболического пути ингибируется, и наоборот.

Б. Основные механизмы регуляции метаболизма

Регуляция промежуточного метаболизма осуществляется на нескольких уровнях. Все регуляторные механизмы влияют на синтез и/или активность ключевых ферментов.

Регуляция транскрипции. На генетическом уровне регуляция осуществляется на стадии транскрипции генов, кодирующих ключевые ферменты (с. 252). Эту функцию выполняют регуляторные белки (так называемые транскрипционные факторы), которые связываются с ДНК в промоторном участке гена. Активность самих транскрипционных факторов регулируется метаболитами (A и Z, вверху) и/или гормонами. Эффект такого механизма регуляции достигается через несколько минут или часов.

Взаимопревращения ферментов приводят к желаемому результату гораздо быстрее, чем регуляция на уровне транскрипции. В данном случае фермент уже находится в положенном месте, но остается неактивным. И лишь в случае необходимости он превращается в каталитически активную форму — после сигнала гормона или вторичного посредника (с. 416), действующих через *активирующий фермент*. Если метаболический путь нужно отключить, *инактивирующий фермент* переводит ключевой фермент в неактивное состояние. Такие превращения ферментов обычно происходят путем **АТФ-зависимого фосфорилирования** под действием *протеинкиназы* (1) или **дефосфорилирования** под действием *протеинфосфатазы* (2) (с. 420). Обычно более активной является фосфорилированная форма фермента, но бывает и наоборот. Другой распространенный механизм регуляции — **протеолитическая активация/инактивация** (3).

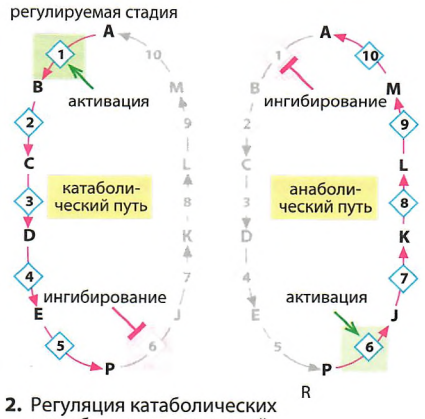
Компартментализация. Некоторые метаболические пути выключаются при перемещении ключевого фермента в другой клеточный компартмент, где фермент удерживается ингибитором. При необходимости фермент возвращается к месту действия по сигналу гормона или метаболита. Примером такой регуляции служит перемещение глюкокиназы между ядром и цитоплазмой (с. 150).

Модуляция лигандом. Важным фактором, определяющим скорость превращения веществ на метаболическом пути, является *доступность предшественников и кофакторов*. Если кофермент ключевого фермента образуется на другом, независимом метаболическом пути, скорость второго пути может лимитировать скорость первого (см., например, регуляцию дыхательной цепи, с. 134). Тонкая настройка активности ферментов осуществляется с помощью **лигандов** (субстратов, продуктов, коферментов и др.), которые модулируют ферментативную активность, действуя в качестве *аллостерических эффекторов* (с. 90). Часто встречаются случаи ингибирования непосредственным продуктом реакционной стадии (*ингибирование продуктом*, на схеме метаболит C), конечным продуктом всей реакционной цепи (*ингибирование по принципу обратной связи*, на схеме продукт Z) или метаболитами другого метаболического пути. Исходные соединения (A на схеме) могут стимулировать собственные превращения путем активации фермента.

А. Ключевые ферменты

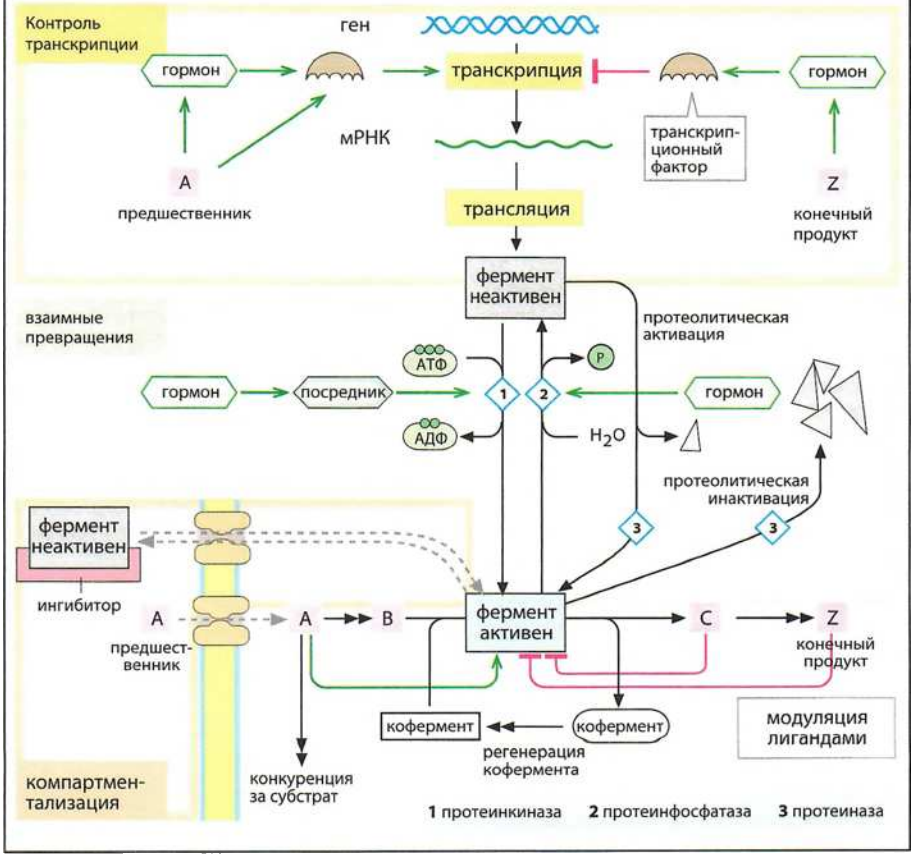


1. Принцип регуляции



2. Регуляция катаболических и анаболических реакций

Б. Основные механизмы регуляции метаболизма



РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА II

В этом разделе на типичных примерах показаны принципы регуляции метаболизма, перечисленные в предыдущем разделе. Множество других примеров представлено в разделах, посвященных конкретным группам метаболитов.

А. Регуляция транскрипции

Печень и почки — единственные органы, в которых происходит не только расщепление глюкозы в процессе *гликолиза*, но и ее синтез в процессе *глюконеогенеза* (с. 144). Если бы эти два метаболических процесса протекали одновременно, возникал бы бессмысленный цикл, сопровождающийся потреблением АТФ и повреждением гепатоцитов. *Взаимная регуляция* (с. 110) гликолиза и глюконеогенеза отчасти происходит через транскрипцию **фосфоенолпируваткарбоксикиназы** (ФЕП-КК, **1**).
Когда глюкозы нет (слева), синтез этого ключевого фермента глюконеогенеза усиливается под влиянием кортикоида *кортизола*. Механизм контроля транскрипции кортизолом подробнее обсуждается в других разделах (с. 252 и 428). Повышение уровня глюкозы приводит к секреции *инсулина*, который ингибирует транскрипцию ФЕП-КК (и глюконеогенез) путем инактивации транскрипционного фактора Foxo (с. 438).

Б. Взаимные превращения ферментов

Регуляция **пируватдегидрогеназы** (ПДГ, **2**), осуществляющей связь между метаболизмом углеводов и липидов, происходит по очень сложной схеме (с. 122). ПДГ инактивируется путем фосфорилирования под действием специфической *протеинкиназы* (**3**) и активируется под действием специфической *фосфатазы* (**4**). В свою очередь, активность фосфатазы и киназы регулируется гормонами и метаболитами. Продукты реакции *ацетил-КоА* и *NADH* активируют киназу и ингибируют ПДГ (ингибирование продуктом реакции). *NADH* оказывает такое же ингибирующее действие на фосфатазу. ПДГ активируется *инсулином* и *пируватом*, который ингибирует киназу, и *кальцием*, который активирует фосфатазу. Ионы Ca^{2+} играют особенно важную роль в активности мышц.

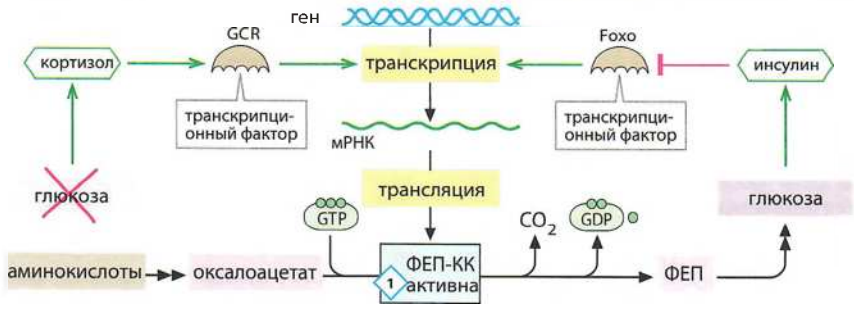
В. Компартментализация

Метаболизм жирных кислот осуществляется в двух клеточных отделах. Расщепление активированных жирных кислот (ацил-КоА) в процессе *β-окисления* происходит в матриксе митохондрий, а *биосинтез* жирных кислот, сопровождающийся образованием ацил-КоА, осуществляется в цитоплазме. В этом случае также имеет место *взаимная регуляция* двух процессов, предотвращающая немедленное расщепление только что образовавшегося ацил-КоА. Эту функцию выполняет *малонил-КоА*, который накапливается только в момент биосинтеза жирных кислот и предотвращает захват ацил-КоА митохондриями через инактивацию **карнитинацилтрансферазы I** (**5**, с. 156). И наоборот, когда концентрация ацил-КоА становится слишком высокой, это приводит к ингибированию **ацетил-КоА-карбоксилазы** (**6**) и приостановлению синтеза малонил-КоА. В результате прекращается ингибирование переноса ацил-КоА в митохондрии.
Когда в матриксе митохондрий накапливается много ацетил-КоА, он начинает превращаться в цитрат — исходное вещество для синтеза жирных кислот в цитоплазме. Цитрат сам стимулирует собственные превращения, активируя ацетил-КоА-карбоксилазу. Это типичный пример активации метаболического пути исходным соединением (*прямая активация предшественником*).

Г. Регуляция метаболитами

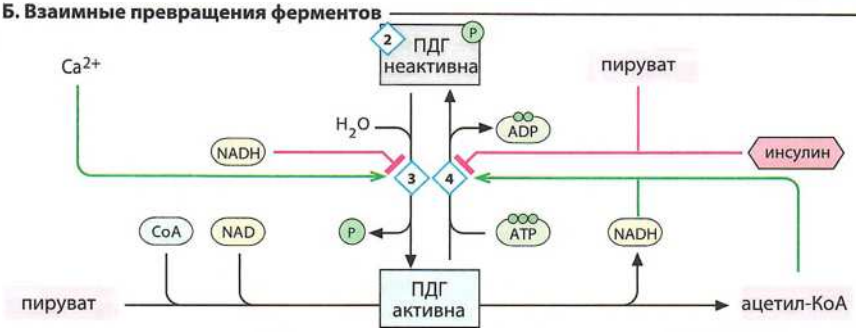
Обычно клеткам требуется небольшое количество нуклеотидов. Рост потребления нуклеотидов в качестве предшественников нуклеиновых кислот наблюдается только в S-фазе клеточного цикла (с. 454) и в ходе интенсивного транскрипционного процесса. Регуляция биосинтеза пуриновых нуклеотидов является примером **ингибирования по принципу обратной связи**. Некоторые ключевые ферменты этого пути, включая ферменты ранних стадий *фосфорибозилдифосфат (ФРДФ) синтазу* (**7**) и *фосфорибозиламинотрансферазу* (**8**), подвергаются аллостерическому ингибированию адениловыми и гуаниловыми нуклеотидами. В результате синтез пуриновых нуклеотидов быстро останавливается, если продукты этого пути немедленно не включаются в нуклеиновые кислоты. Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов контролируется таким же образом.

А. Регуляция транскрипции



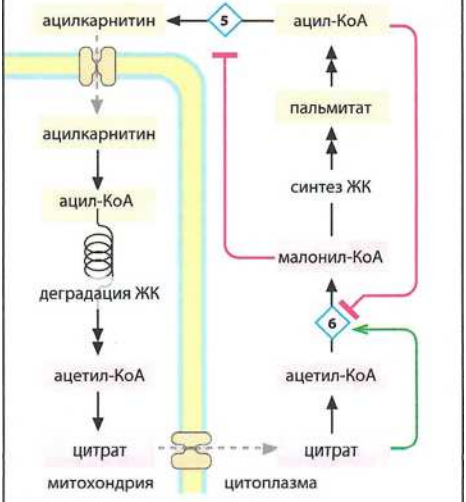
1 ФЕП-КК — фосфоенолпируваткарбоксикиназа

Б. Взаимные превращения ферментов



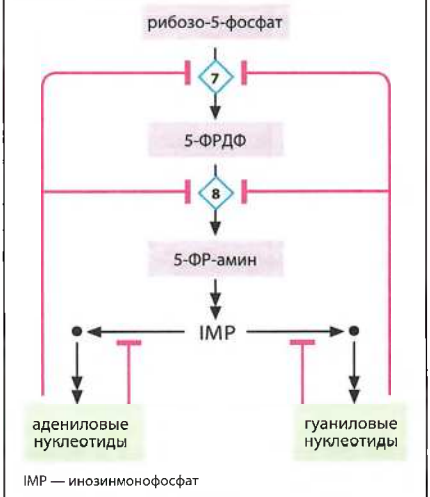
2 ПДГ-пируватдегидрогеназа **3** ПДГ-киназа **4** ПДГ-фосфатаза

В. Компартментализация



5 карнитинацилтрансфераза I
6 ацетил-КоА-карбоксилаза

Г. Регуляция метаболитами



IMP — инозинмонофосфат

7 ФРДФ-синтаза
8 глутамин-фосфорибозиламидотрансфераза

АТФ

Нуклеотидный кофермент **аденозинтрифосфат** (**АТФ**, ATP) — **основная форма запасания энергии** во всех типах клеток. Расщепление АТФ — экзергоническая реакция. Высвобождающаяся за счет *сопряжения реакций* (с. 26) энергия (ΔG) расходуется на энергетически невыгодные процессы: биосинтез и транспорт. Другие нуклеозидтрифосфатные коферменты (ГТФ, ЦТФ и УТФ) со сходными с АТФ свойствами задействованы в других метаболических процессах (с. 102).

А. Структура АТФ

АТФ — это нуклеозидтрифосфат, в молекуле которого три фосфатных группы соединены с 5′-ОН-группой аденозина (с. 74). Фосфатные группы обозначают буквами α, β и γ. Остаток рибозы связан с α-фосфатной группой *фосфоэфирной связью*. Связь *между* тремя фосфатными группами (*фосфоангидридная связь*) гораздо менее прочная. На самом деле активным коферментом обычно является комплекс АТФ с ионом Mg^{2+}, который связан координационной связью с α- и β-фосфатными группами ($Mg^{2+} \cdot АТФ^{4-}$). Однако для простоты обычно упоминают просто АТФ.

Б. Энергия гидролиза

В представленной на схеме **А** формуле АТФ не отражено реальное распределение зарядов в этой молекуле. На атомах кислорода во всех трех фосфатных группах сосредоточен одинаковый отрицательный заряд (оранжевый цвет), тогда как атомы фосфора являются положительно заряженными центрами (зеленый цвет). Основной причиной неустойчивости фосфоангидридной связи является взаимное отталкивание между отрицательно заряженными атомами кислорода, которое прекращается при разрыве связи. Кроме того, фосфатный анион, образующийся при гидролизе АТФ, *лучше гидратирован* и *заряд в нем лучше стабилизирован*, чем в той же группе в составе АТФ. Это тоже отчасти объясняет экзергонический характер реакции гидролиза.

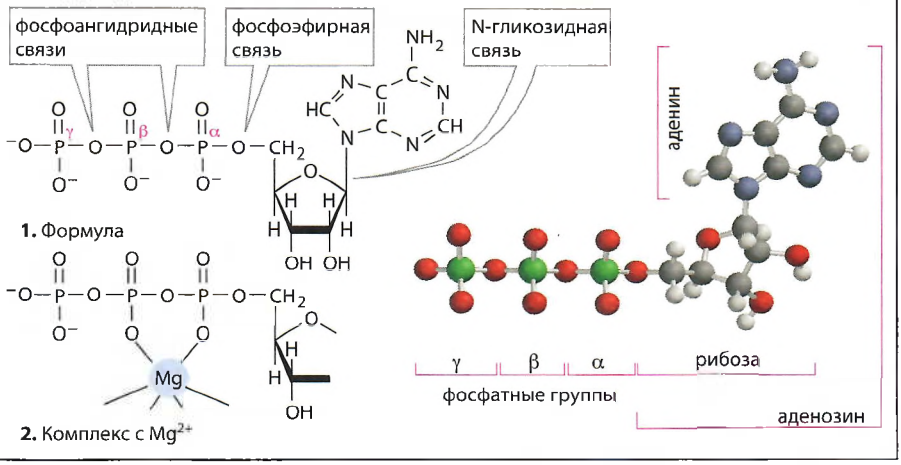
В стандартных условиях при pH 7 изменение свободной энергии $\Delta G^{0'}$ (с. 28) гидролиза фосфоангидридной связи составляет от –30 до –35 кДж/моль. Причем почти неважно, какая именно фосфоангидридная связь в молекуле АТФ подвергается гидролизу (1, 2): даже гидролиз дифосфата (4) все еще сопровождается изменением свободной энергии порядка –30 кДж/моль. Напротив, разрыв эфирной связи между остатками рибозы и фосфата (3) обеспечивает изменение свободной энергии лишь около –9 кДж/моль.

В клетке эффективное значение ΔG гидролиза АТФ значительно выше, поскольку концентрации АТФ, АДФ и неорганического фосфата намного ниже, чем в стандартных условиях (когда концентрация всех реагирующих веществ составляет 1 моль/л), а концентрация АТФ намного превышает концентрацию АДФ. Значение pH и присутствие ионов Mg^{2+} тоже влияют на величину ΔG. Поэтому в физиологических условиях ΔG гидролиза АТФ до АДФ и фосфата составляет примерно –50 кДЖ/моль.

В. Пути образования АТФ

Лишь немногие вещества содержат фосфатную группу со столь высоким химическим потенциалом (с. 28), что при переносе на АДФ его хватает для **синтеза АТФ**. Подобные фосфатные группы образуются в процессах так называемого **субстратного фосфорилирования** (**1**, с. 116). Реакции такого типа имеют место только в процессе гликолиза (с. 140) и в цикле трикарбоновых кислот (с. 124). Еще одно «энергетически богатое» фосфатное соединение — *креатинфосфат*, образующийся из АТФ в мышцах и способный вновь регенерировать АТФ (с. 354). Однако большая часть клеточного АТФ образуется не путем переноса фосфатной группы с органической молекулы на АДФ, а в реакциях **окислительного фосфорилирования** (**2**, с. 120, 130). Этот процесс протекает в митохондриях (а в растениях еще и в хлоропластах) и энергетически сопряжен с процессом переноса протонов через мембрану. Протонный градиент на мембране возникает в результате действия электронно-транспортных цепей и используется ферментом *АТФ-синтазой* как источник энергии для прямого переноса неорганического фосфата на АДФ (с. 132). В отличие от субстратного фосфорилирования, окислительное фосфорилирование происходит только в присутствии кислорода (т. е. *в аэробных условиях*).

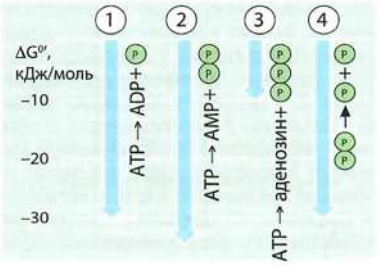
А. Структура АТФ



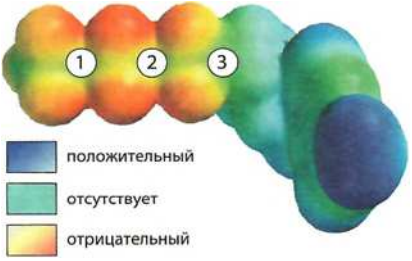
1. Формула

2. Комплекс с Mg^{2+}

Б. Энергия гидролиза

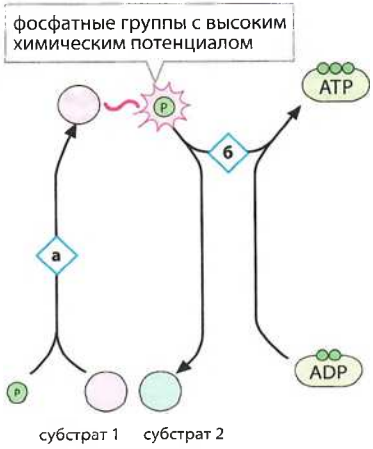


1. Энергия гидролиза связей

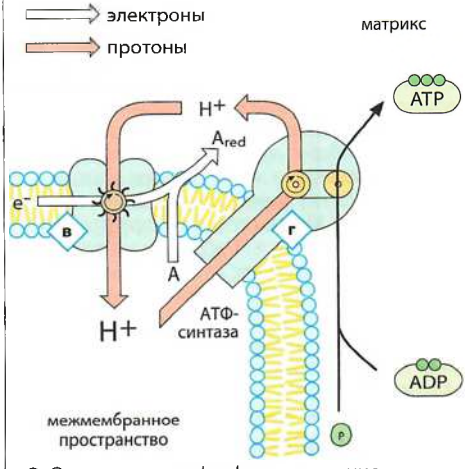


2. Распределение зарядов в молекуле АТФ

В. Пути образования АТФ



1. Перенос фосфатной группы



2. Окислительное фосфорилирование

ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ

Механизм энергетического сопряжения заключается в функциональном совмещении энергозависимых (эндергонических) реакций с энергетически выгодными (экзергоническими) реакциями, в результате чего суммарный процесс может протекать самопроизвольно (с. 26). Например, эндергоническая реакция образования света в карманном фонарике сопряжена с экзергонической химической реакцией, а принцип действия электромотора основан на использовании экзергонического потока электронов для выполнения эндергонической механической работы.

А. Энергетическое сопряжение

В живых клетках все эндергонические процессы сопряжены с особой химической реакцией — расщеплением **аденозинтрифосфата** (АТФ, ATP, с. 114) до АДФ (ADP) и фосфата или АМФ (AMP) и дифосфата. Поэтому АТФ и аналогичные ему молекулы называют высокоэнергетическими (макроэргическими) соединениями. Однако это определение следует понимать правильно. Энергия связи между атомами в молекуле АТФ не выше, чем в других молекулах; разница заключается в изменении энергии (измеряемой как ΔG, с. 28), которым сопровождается перенос **фосфатной группы** с АТФ на другие молекулы.

Потенциал переноса групп от высокоэнергетических соединений принято оценивать по изменению свободной энергии в реакции *гидролиза* ($\Delta G^{0\prime}$, с. 28, 114). Однако речь идет не просто о гидролизе АТФ в энергетически сопряженных реакциях. Если бы гидролиз АТФ и какой-то эндергонический процесс просто протекали одновременно, гидролиз АТФ приводил бы к выделению тепла, никак не влияя на другую реакцию. Требуется еще и химическое сопряжение, подразумевающее, что две реакции связаны между собой через *общие промежуточные соединения*. Проиллюстрируем это на примере реакции, катализируемой **глутаминсинтетазой**.

Прямой перенос NH_4^+ на глутамат — процесс эндергонический ($\Delta G^{0\prime}$ = +14 кДж/моль) и поэтому в стандартных условиях не может протекать самопроизвольно (с. 28). В клетке эта реакция осуществляется в две экзергонические стадии. Сначала γ-фосфатная группа переносится с молекулы АТФ на глутамат. В результате образуется высокоэнергетический *смешанный ангидрид*. На второй стадии фосфатная группа в этом промежуточном соединении замещается аммиаком и образуются глутамин и свободный фосфат. Энергетический баланс реакции в целом ($\Delta G^{0\prime}$ = −17 кДж/моль) складывается из изменения свободной энергии в реакциях синтеза глутамина ($\Delta G^{0\prime}$ = +14 кДж/моль) и гидролиза АТФ ($\Delta G^{0\prime}$ = −31 кДж/моль).

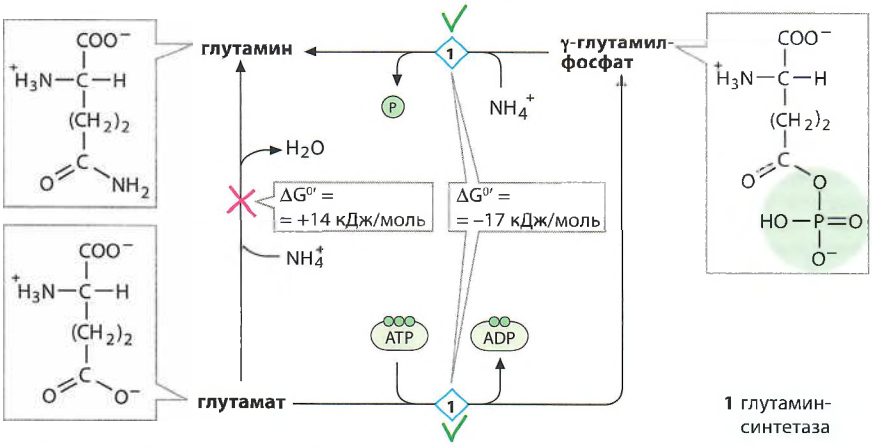
Б. Субстратное фосфорилирование

Лишь немногие клеточные метаболиты способны переносить фосфатную группу на молекулу АДФ с образованием АТФ (с. 114). При синтезе таких метаболитов неорганический фосфат или фосфатная группа, связанная эфирной связью, переносится на группы, обладающие высоким потенциалом переноса фосфатных групп. Реакции такого типа называют реакциями *субстратного фосфорилирования*, поскольку они являются частью метаболических путей (субстратных цепей).

На одной из стадий гликолиза, катализируемой **глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназой** (**1**, слева), альдегидная группа глицеральдегид-3-фосфата окисляется до карбоксильной группы. В ходе реакции в продукт включается неорганический фосфат, в результате чего образуется смешанный ангидрид 1,3-дифосфоглицерат. Другой фермент, **фосфопируватгидратаза** (енолаза, **2**, в центре), катализирует удаление воды из молекулы 2-фосфоглицерата. В образующемся енолфосфате (фосфоенолпирувате), в отличие от 2-фосфоглицерата, фосфатная группа обладает чрезвычайно высоким потенциалом ($\Delta G^{0\prime}$ гидролиза -62 кДж/моль). Третьим примером субстратного фосфорилирования является образование сукцинилфосфата в цикле трикарбоновых кислот на стадии, катализируемой **сукцинат-КоА-лигазой** («тиокиназой», **3**, справа). Здесь вновь неорганический фосфат вводится в молекулу смешанного ангидрида, чтобы потом быть перенесенным на молекулу АТФ или ГДФ (с. 124). Сукцинилфосфат в этой реакции — лишь промежуточное соединение, которое не высвобождается из комплекса с ферментом.

Термин «субстратное фосфорилирование» употребляется в научной литературе в разных ситуациях. Некоторые авторы используют его для обозначения реакций, в которых происходит повышение потенциала фосфатной группы органического соединения. Другие этим термином называют реакции, в которых из высокоэнергетических промежуточных соединений образуется АТФ или ГТФ.

А. Энергетическое сопряжение

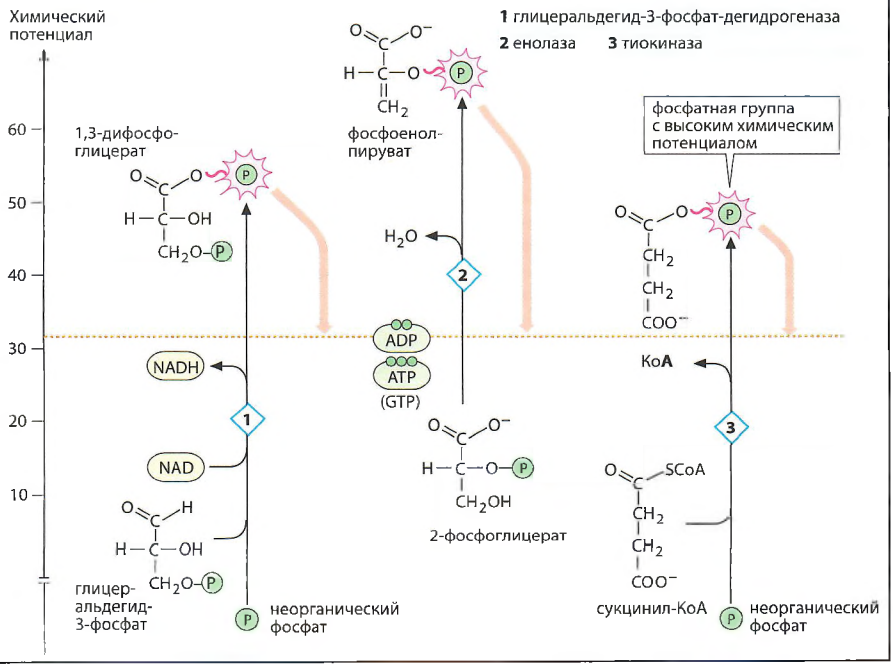


1. Реакция глутаминсинтетазы

Реакция 1:	глутамат	+	NH_3	—— +14 кДж/моль →	глутамин	+	H_2O	
Реакция 2:	АТФ	+	H_2O	—— −31 кДж/моль →	АДФ	+	Ⓟ	
Общее уравнение:	глутамат	+	NH_3 + АТФ	— −17 кДж/моль →	глутамин	+	АДФ	+ Ⓟ

2. Энергетический баланс реакции

Б. Субстратное фосфорилирование



СОХРАНЕНИЕ ЭНЕРГИИ НА МЕМБРАНАХ

Энергия в клетке запасается не только в виде макроэргических соединений (с. 116), но и в виде электрохимического градиента, который возникает за счет разделения зарядов на непроводящей поверхности, предотвращающей их воссоединение и, следовательно, потерю запасенной энергии. В электротехнике такие системы называют *конденсаторами*. На том же простом принципе основано запасание энергии на биологических мембранах. Мембраны выступают в роли изоляторов, а заряженные атомы и молекулы (ионы) выполняют функцию зарядов.

А. Электрохимический градиент

Многие ионы (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^- и другие) неравномерно распределены внутри клеток и в межклеточном пространстве (**1**). Это связано с работой системы активного транспорта (см. **Б**) и с тем, что в биологических мембранах имеются селективные и независимо регулируемые **ионные каналы**, контролирующие прохождение ионов каждого типа (с. 412). Способность иона проходить сквозь мембрану в том или ином направлении определяется **электрохимическим градиентом**, т. е. концентрацией этого иона с обеих сторон от мембраны (*концентрационный градиент*) и *различием* электрических потенциалов внутри и вне клетки (так называемый **мембранный потенциал** клетки).

Поведение ионов конкретного типа описывается **уравнением Нернста**:

$$\Delta\Psi_G = (RT/Fn) \cdot \ln(C_{внешн.}/C_{внутр.}),$$

где $\Delta\Psi_G$ — мембранный потенциал в милливольтах (мВ), при котором суммарный поток ионов через мембрану равен нулю (**равновесный потенциал**); R — газовая постоянная, T — температура (K), F — константа Фарадея, n — число ионов. Значение фактора RT/Fn для одновалентного иона при 25 °C составляет 26 мВ. Из таблицы (**2**) видно, что потенциал равновесия для ионов K^+ составляет около –90 мВ (т. е. близок к потенциалу покоя, см. ниже). Напротив, для ионов Na^+ это значение составляет около +70 мВ, что намного выше потенциала покоя. Следовательно, ионы Na^+ проникают в клетку немедленно в момент открытия натриевых каналов (с. 370).

Мембранный потенциал клеток в состоянии покоя (**потенциал покоя**) составляет от –50 до –90 мВ, что означает, что на внутренней поверхности плазматической мембраны имеется выраженный избыток отрицательных зарядов. Основной вклад в создание потенциала покоя вносят ионы Na^+ и K^+, а также Cl^- и органические анионы (**1**). В таблице (**2**) представлены концентрации этих ионов внутри и снаружи животных клеток, а также соответствующие коэффициенты проницаемости.

Б. Na^+/K^+-АТФаза

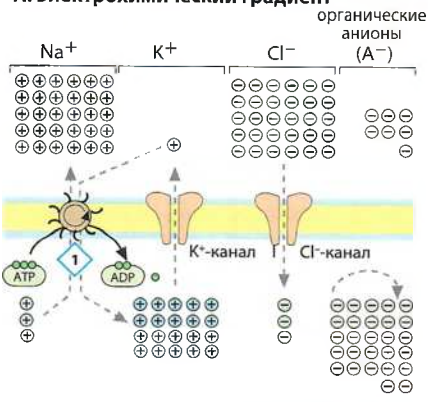
Основной причиной неравномерного распределения ионов Na^+ и K^+ по обе стороны мембраны и, следовательно, причиной возникновения мембранного потенциала является наличие в мембране *натрий-калиевого насоса* — фермента, который (при участии АТФ) постоянно переносит наружу три иона Na^+ в обмен на два иона K^+. Этот фермент, **Na^+/K^+-АТФаза** (**1**), присутствует во всех клетках и расходует значительное количество клеточных запасов АТФ.

Каталитический цикл действия Na^+/K^+-АТФазы (**2**) состоит из нескольких стадий. Сначала фермент связывает три иона Na^+ (вверху справа) на внутренней стороне мембраны. Затем фосфорилирование остатка аспартата в α-субъединице приводит к конформационным изменениям белка и высвобождению ионов натрия на внешней стороне мембраны. На следующей стадии происходит связывание двух ионов K^+. Фермент возвращается в исходное состояние в результате гидролиза аспартилфосфата и после высвобождения ионов калия на внутренней стороне мембраны готов к новому циклу реакций.

В. Протонный градиент

Ионы гидроксония (H_3O^+, протоны, с. 24) тоже образуют электрохимический градиент. Протонный градиент играет важнейшую роль в синтезе клеточного АТФ в процессе *окислительного фосфорилирования* (с. 130). Как обычно, «энергетическая емкость» градиента зависит от концентрационного градиента, т. е. в данном случае от **разницы pH** (ΔpH) с двух сторон мембраны. Кроме того, **мембранный потенциал**, $\Delta\Psi$, тоже вносит свой вклад. Вместе эти два фактора формируют **протондвижущую силу** (Δp), определяющую химическую работу, которую может совершить градиент протонов. Например, градиент протонов сквозь внутреннюю митохондриальную мембрану (с. 132) обеспечивает примерно 24 кДж энергии при переносе одного моля протонов.

А. Электрохимический градиент



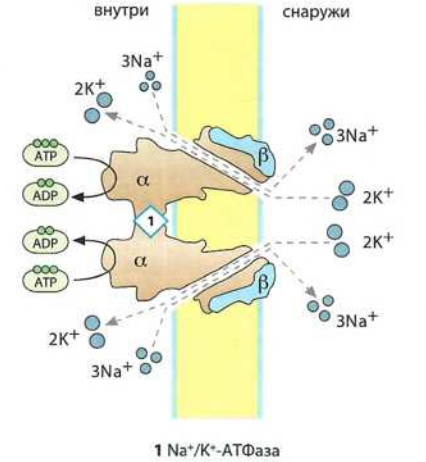
1 Na⁺/K⁺-АТФаза

1. Распределение ионов

Ион	Концентрация, мМ		Проницаемость, 10^9 · см/с	Равновесный потенциал, мВ
	в цитоплазме	вне клетки		
K^+	140	5	500	−90
Na^+	15	150	5	+60
Cl^-	13	150	10	−80
A^-	138	34	0	–

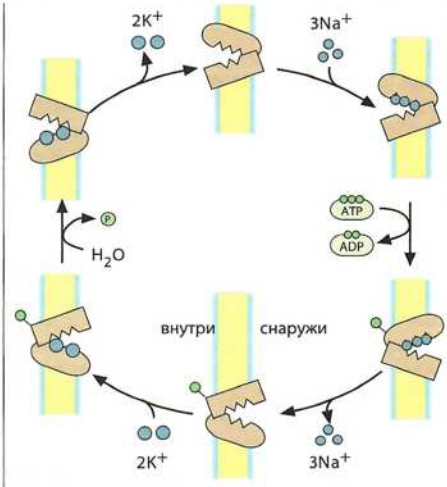
2. Равновесный потенциал

Б. Na^+/K^+-АТФаза



1 Na⁺/K⁺-АТФаза

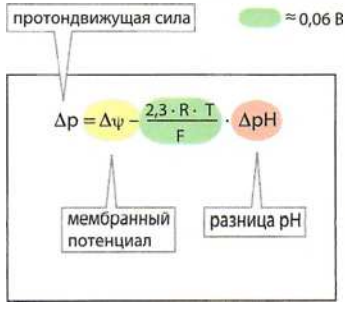
1. Структура

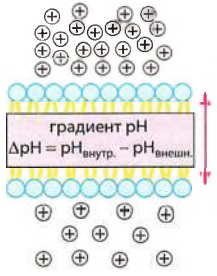


2. Механизм действия

В. Протонный градиент







ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ

A. Общие сведения

Энергетическим метаболизмом называют совокупность всех метаболических процессов и реакций, обеспечивающих клетку химической энергией в форме АТФ (с. 114). Как обсуждалось ранее (с. 106), в ходе эволюции живые организмы выработали несколько способов питания. Животные (и люди) являются *хемогетеротрофами*. Для синтеза АТФ им нужны органические вещества, которые поступают в виде пищи, а затем расщепляются в окислительных процессах *катаболизма*. Способность частично или полностью расщеплять молекулы разного рода зависит от наличия *молекулярного кислорода* (O_2).

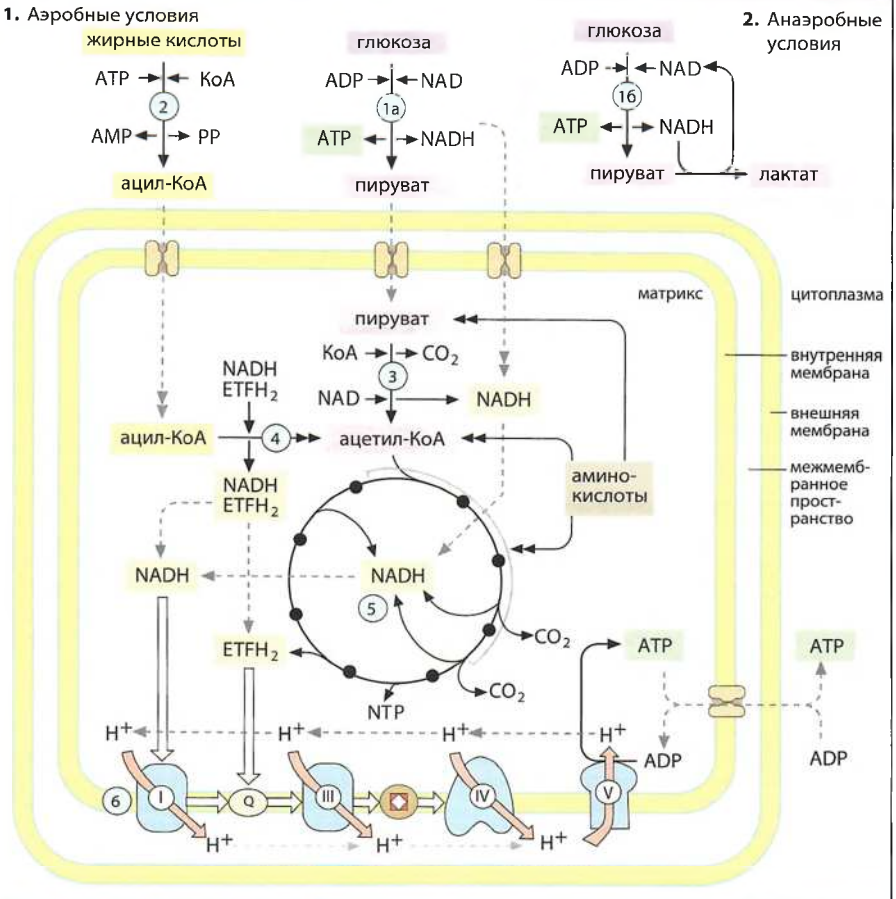
В присутствии необходимого количества кислорода (**аэробные условия**, **1**) для получения энергии могут быть использованы любые метаболиты: глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты и другие вещества, способные включиться в цикл трикарбоновых кислот. В бескислородной среде (**анаэробные условия**, **2**) или при временном недостатке кислорода (гипоксия) млекопитающие могут получать АТФ исключительно путем расщепления *глюкозы* в анаэробном процессе гликолиза (**1б**).

В **аэробных условиях** (слева) АТФ вырабатывается почти исключительно за счет реакций окислительного фосфорилирования (**6**). После активации *ацил-КоА* (**2**) **жирные кислоты** с помощью карнитина (с. 156) доставляются в митохондрии, где расщепляются в реакциях β-окисления (**4**) до ацетильных остатков, связанных с КоА. В процессе гликолиза в цитоплазме (**1а**, с. 140) глюкоза превращается в пируват, который затем расщепляется до ацетил-КоА в реакциях окислительного декарбоксилирования (**3**) в митохондриальном матриксе. Образующийся в цитоплазме NADH по челночному механизму с участием малата (с. 128) передается в митохондрии. Образующиеся ацетогруппы окисляются до CO_2 в цикле трикарбоновых кислот (**5**). При расщеплении аминокислот также образуются ацетогруппы, которые могут включаться в цикл напрямую (с. 178). Электроны от восстановленных коферментов (NADH, QH_2) по дыхательной цепи переносятся на кислород. Это приводит к высвобождению химической энергии, которая через протонный градиент направляется на формирование АТФ (**6**).

В **анаэробных условиях** (справа вверху) NADH и QH_2 не могут окисляться в реакциях дыхательной цепи. Поэтому не только синтез АТФ, но практически все пути метаболизма в митохондриальном матриксе останавливаются. Клетка полностью переключается на получение АТФ за счет анаэробного **гликолиза** (**1б**). Если этот процесс происходит постоянно, образующийся в цитоплазме NADH должен постоянно окисляться. Для этого клеткам животных приходится восстанавливать пируват до лактата и высвобождать его в кровь. Процессы такого рода называют **брожением** (ферментацией). Выход АТФ в таких реакциях низкий; при превращении глюкозы в лактат расщепление каждой молекулы глюкозы приводит к образованию лишь двух молекул АТФ.

Для определения числа молекул АТФ, образующихся в аэробных условиях, нужно знать так называемое P/O-соотношение, т. е. молярное отношение синтезированных АТФ (P) и воды (O). В настоящее время считается, что при передаче двух электронов от NADH на O_2 в межмембранное пространство поступает около 10 протонов и лишь 6 протонов при окислении убихинола (QH_2). Ферменту АТФ-синтазе (с. 132) для образования одной молекулы АТФ требуется примерно три протона, так что максимальные значения P/O-соотношения для двух коферментов составляют **3** и **2** соответственно. Из этого следует, что теоретически при расщеплении одной молекулы глюкозы получается 38 молекул АТФ. Однако реальный выход АТФ несколько ниже, поскольку перенос некоторых метаболитов в митохондриальный матрикс и обмен $АТФ^{4-}$ на $АДФ^{3-}$ зависят от протонного градиента (с. 128). Реальные значения P/O-соотношений для NADH и QH_2 составляют соответственно 2,5 и 1,5, так что из одной молекулы глюкозы получается около 32 молекул АТФ. Но эта цифра тоже непостоянна, поскольку зависит от наличия разобщителей (с. 134) и влияния других процессов.

A. Общие сведения



Процесс	Название	С.	Исходные вещества/продукты	Ключевые ферменты	Регуляция
1а	аэробный гликолиз (Ц)	141	глюкоза → 2 пируват	с. 149	с. 149
1б	анаэробный гликолиз (Ц)	141	глюкоза → 2 лактат	с. 149	с. 135
2	активация жирных кислот (ВММ)	157	жирные кислоты → ацил-КоА	с. 155	с. 155
3	окислительное декарбоксилирование (ММ)	123	пируват → ацетил-КоА	с. 111	с. 111
4	β-окисление (ММ)	157	ацил-КоА → n ацетил-КоА	с. 155	с. 155
5	цикл трикарбоновых кислот (ММ)	125 127	ацетил-КоА → 2 CO_2	цитратсинтаза изоцитрат-ДГ оксоглутарат-ДГ	цитрат⊥, NADH↑, сукцинил-КоА⊥ АДФ↑, Ca^{2+}↑, АТФ⊥, NADH⊥ сукцинил-КоА⊥, NADH⊥
6	окислительное фосфорилирование (ВнММ)	131	NADH, $ETFH_2$, O_2, АДФ → NAD+, ETF, H_2O, АТФ	—	[NAD+]/[NADH] [АДФ]/[АТФ] с. 135

Ц — цитоплазма; ВММ — внешняя мембрана митохондрий; ДГ — дегидрогеназа; ВнММ — внутренняя мембрана митохондрий; ММ — митохондриальный матрикс; ETF — электронпереносящий флавопротеин; NTP — нуклеозидтрифосфаты

ДЕГИДРОГЕНАЗЫ КЕТОКИСЛОТ

В промежуточном метаболизме принимают участие *мультиферментные комплексы*, которые катализируют **окислительное декарбоксилирование** 2-кетокислот и перенос образующегося ацильного остатка на кофермент А. В роли акцептора электронов выступает NAD^+, кроме того, в реакциях принимают участие тиаминдифосфат, липоамид и FAD. К дегидрогеназам кетокислот относятся: а) *пируватдегидрогеназный комплекс* (ПДГ, пируват → ацетил-КоА), б) *2-оксоглутаратдегидрогеназный комплекс* цикла трикарбоновых кислот (ОДГ, 2-оксоглутарат → сукцинил-КоА), а также в) ферменты катаболизма аминокислот, такие, как *дегидрогеназный комплекс катаболизма аминокислот с разветвленной цепью*, участвующий в катаболизме валина, лейцина и изолейцина (с. 180).

А. Реакции пируватдегидрогеназного комплекса

Эти реакции происходят в митохондриальном матриксе. Мультиферментный комплекс ПДГ состоит из трех ферментов (Е1–Е3; см. также **Б**).

1. На первой стадии *пируватдегидрогеназа* (Е1) катализирует декарбоксилирование пирувата и перенос образующегося гидроксиэтильного остатка на **тиаминдифосфат** (ТДФ, TPP). Этот же фермент затем катализирует окисление связанной с ТДФ гидроксиэтильной группы с образованием ацетогруппы. Затем ацетогруппа и образующиеся восстановительные эквиваленты передаются на **липоамид**.
2. Второй фермент, *дигидролипоамидацетилтрансфераза* (Е2), перемещает ацетогруппу с липоамида на **кофермент А**, что сопровождается восстановлением липоамида до дигидролипоамида.
3. Третий фермент, *дигидролипоамиддегидрогеназа* (Е3), вновь окисляет дигидролипоамид, что сопровождается образованием **NADH**. Электроны сначала захватываются связанным с ферментом **FAD**, а затем через каталитически активную дисульфидную связь в субъединице Е3 (не показано) передаются на свободный NAD^+. Эта реакция возможна только потому, что FAD, связанный внутри белка Е3, обладает необычно низким восстановительным потенциалом (с. 23, **Б**).

Пять участвующих в процессе коферментов связаны с ферментами различным образом. Тиаминдифосфат связан с Е1 нековалентной связью, липоамид ковалентно связан с остатком лизина Е2, а FAD связан с Е3 как *простетическая группа*. Коферменты А и NAD растворимы и образуют только временные связи с ферментами комплекса. Важную роль в функционировании комплекса ПДГ играет пространственная связь между его компонентами. Ковалентно связанный липоамид является частью подвижного домена Е2 и, следовательно, обладает достаточной подвижностью. Эту структуру называют «*липоамидной ручкой*». В процессе катализа она перемещается вперед и назад между ферментами Е1 и Е3. Это позволяет липоамиду взаимодействовать с ТДФ, связанным с Е1, с растворимым коферментом А, а также с FAD, который выполняет функцию акцептора электронов в молекуле Е3.

Б. Пируватдегидрогеназный комплекс *Escherichia coli*

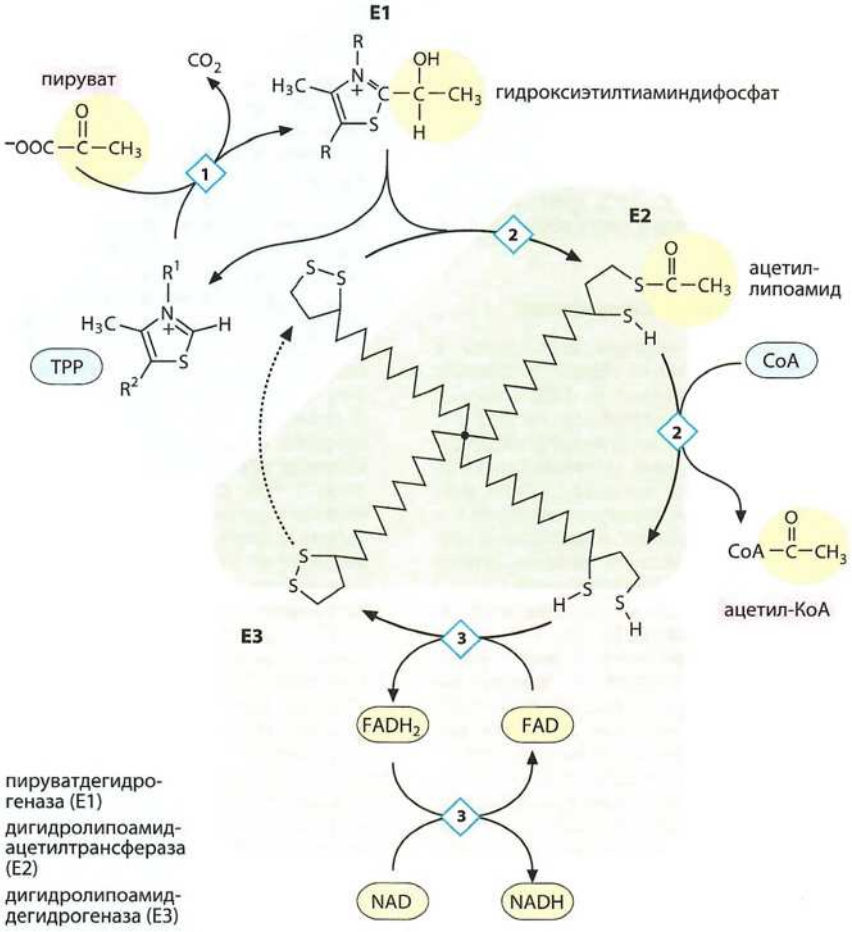
Пируватдегидрогеназный комплекс бактерии *Escherichia coli* изучен очень подробно. Он имеет молекулярную массу $5{,}3 \times 10^6$ и диаметр свыше 30 нм (крупнее рибосомы). Комплекс состоит из 60 полипептидов (**1**, **2**): 24 молекулы Е2 (восемь тримеров) образуют кубическое ядро комплекса, на каждой из шести граней куба располагается Е3-димер, а каждый из 12 углов занят Е1-димером. Дегидрогеназы кетокислот у животных имеют похожую структуру, но различаются количеством и размером субъединиц.

■ Дополнительная информация

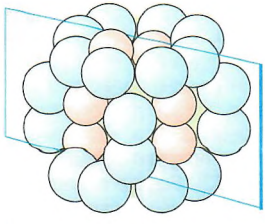
Реакция, катализируемая комплексом ПДГ, практически необратима и занимает стратегическое положение между метаболизмами углеводов и жирных кислот, а также поставляет ацетогруппы для цикла трикарбоновых кислот. По этой причине активность комплекса строго контролируется. В клетках животных в регуляции активности комплекса наиболее важную роль играет механизм взаимопревращений ферментов (с. 102, **Б**). Некоторые специфические *протеинкиназы* инактивируют компонент Е1 путем фосфорилирования, а *протеинфосфатазы* возвращают его в активное состояние. Связывание киназ и фосфатаз с комплексом, в свою очередь, регулируется метаболитами. Например, высокая концентрация ацетил-КоА способствует связыванию киназ и в результате ингибирует реакцию, тогда как ионы Ca^{2+} повышают активность фосфатаз. Гормон инсулин активирует ПДГ, ингибируя фосфорилирование.

А. Реакции пируватдегидрогеназного комплекса

1. Пируват + NAD^+ + кофермент А ⟶ ацетил-КоА + CO_2 + NADH + H^+



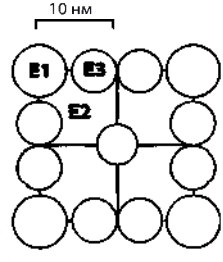
Б. ПДГ-комплекс *E. coli*



1.

E1	12 × 2 = 24
E2	8 × 3 = 24
E3	6 × 2 = 12

E1 + E2 + E3 = 60



2.

РЕАКЦИИ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Цикл трикарбоновых кислот, иначе называемый циклом лимонной кислоты или циклом Кребса, представляет собой циклический метаболический путь, протекающий в митохондриальном матриксе. В этом цикле за восемь стадий происходит окисление ацетильных групп (CH_3–CO–) до углекислого газа (CO_2). Образующиеся в цикле восстановительные эквиваленты переносятся на NAD^+ или убихинон, а оттуда поступают в дыхательную цепь (с. 130). Дополнительные метаболические функции цикла обсуждаются в следующем разделе.

А. Цикл трикарбоновых кислот

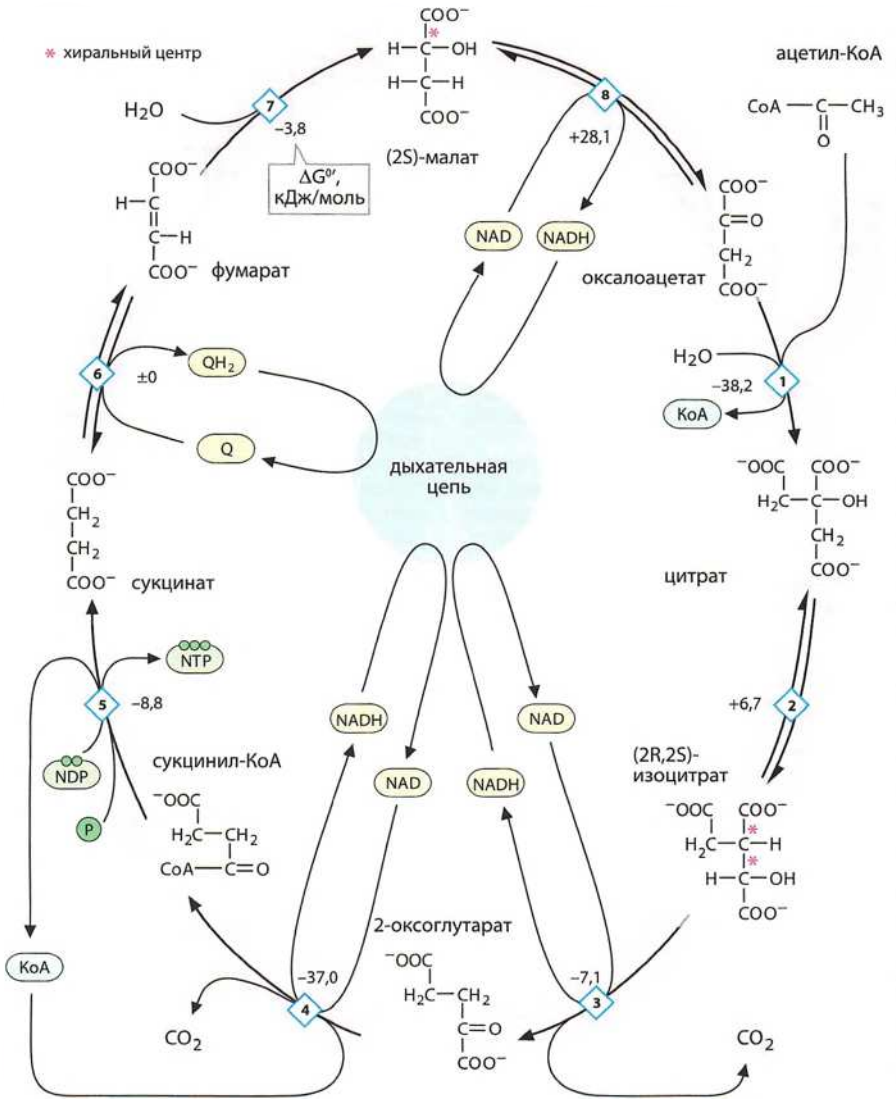
Ацетил-КоА, поставляющий ацетогруппы в цикл, образуется главным образом в процессе β-*окисления* жирных кислот (с. 122), а также в ходе *пируватдегидрогеназной реакции*. Оба процесса протекают в митохондриальном матриксе.

1. На первой стадии цикла *цитратсинтаза* [**1**] катализирует перенос ацильной группы с **ацетил-КоА** (с. 18) на молекулу переносчика, в роли которого выступает оксалоуксусная кислота. Продуктом реакции является **цитрат**, который и дал название всему циклу.
2. На следующей стадии цитрат изомеризуется, превращаясь в **изоцитрат**. При этом происходит перенос единственной гидроксильной группы. Осуществляющий это превращение фермент называется *аконитатгидратазой* ([**2**], аконитазой), поскольку в качестве промежуточного продукта реакции образуется связанный с ферментом *аконитат* (не показано). Благодаря специфическим свойствам аконитазы изомеризация цитрата является строго *стереоспецифичной*. Цитрат не обладает хиральными свойствами, но изоцитрат содержит два хиральных центра, так что теоретически он может существовать в *четырех* изомерных формах. Однако в цикле трикарбоновых кислот образуется лишь один стереоизомер — *2R,3S*-изоцитрат.
3. Далее происходит первая окислительная реакция цикла. *Изоцитратдегидрогеназа* [**3**] катализирует окисление гидроксильной группы изоцитрата, превращая ее в кетогруппу. В то же время происходит отщепление карбоксильной группы в виде CO_2; образуются **2-оксоглутарат** (α-кетоглутарат) и NADH.
4. Стадия образования **сукцинил-КоА**, включающая в себя процессы окисления и декарбоксилирования, катализируется *2-оксоглутаратдегидрогеназой* [**4**] — мультиферментным комплексом, напоминающим ПДГ-комплекс (с. 122). На этой стадии также образуется NADH.
5. Последующее расщепление тиоэфирной связи в молекуле сукцинил-КоА с образованием **сукцината** и кофермента А осуществляется *тиокиназой* [**5**]. Энергия этого *экзергонического* процесса используется для синтеза фосфоангидридной связи (*субстратное фосфорилирование*, с. 114). Млекопитающие имеют две изоформы тиокиназы. Одна форма, преобладающая в сердечных и скелетных мышцах, производит АТФ, тогда как другая, преимущественно синтезируемая в печени и в почках, переносит фосфатные группы на молекулу ГДФ, что приводит к образованию гуанозинтрифосфата (ГТФ).
6. В результате перечисленных выше реакций цикла ацетогруппа полностью окисляется до CO_2. Однако в ходе тех же самых процессов молекула оксалоацетата восстанавливается до сукцината. В трех последующих реакциях цикла происходит регенерация оксалоацетата из сукцината. Сначала *сукцинатдегидрогеназа* [**6**] восстанавливает сукцинат до **фумарата**. В отличие от всех других ферментов цикла, сукцинатдегидрогеназа является интегральным белком, встроенным во внутреннюю мембрану митохондрий. Она участвует также в реакциях дыхательной цепи в составе комплекса II. Хотя фермент содержит простетическую группу (FAD), конечным акцептором электронов на данной стадии является **убихинон**.
7. *Фумараза* [**7**] катализирует присоединение молекулы воды по двойной связи фумарата; образуется обладающий хиральностью (*2S*)-**малат**.
8. На последней стадии цикла малат вновь окисляется до **оксалоацетата** под действием *малатдегидрогеназы* [**7**]. Реакция сопровождается образованием NADH. Теперь цикл завершен и может повторяться вновь. Поскольку равновесие данной реакции сдвинуто в сторону образования малата, образование оксалоацетата невозможно без экзергонической реакции (1), которая немедленно выводит реакцию (8) из равновесия.

Итогом всего цикла является превращение одного ацетильного остатка и двух молекул воды в две молекулы CO_2. Одновременно с этим образуется одна молекула АТФ или ГТФ, три молекулы NADH (+ H^+) и одна молекула восстановленного убихинона (QH_2). Путем окислительного фосфорилирования из этих восстановленных кофакторов клетка получает примерно девять молекул АТФ (с. 132). Вместе с синтезом АТФ или ГТФ непосредственно в самом цикле это приводит к образованию десяти молекул АТФ на каждую ацетогруппу.

А. Цикл трикарбоновых кислот

ацетил-КоА + 3NAD⁺ + Q + АДФ + P_i + $2H_2O$ ⟶ $2CO_2$ + 3NADH + $3H^+$ + QH_2 + АТФ + КоА



1 цитратсинтаза
2 аконитаза
3 изоцитратдегидрогеназа
4 2-оксоглутаратдегидрогеназный комплекс
5 тиокиназа
6 сукцинатдегидрогеназа
7 фумараза
8 малатдегидрогеназа

NDP — нуклеозиддифосфаты; NTP — нуклеозидтрифосфаты

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А. Функции цикла трикарбоновых кислот

Цикл трикарбоновых кислот (с. 124) является ядром промежуточного метаболизма. Он одновременно выполняет катаболические и анаболические функции, т. е. является **амфиболическим** циклом.

В качестве **катаболического пути** цитратный цикл начинает **«терминальное окисление»** энергетических субстратов. Многие катаболические пути приводят к образованию промежуточных соединений цикла трикарбоновых кислот или служат источниками таких метаболитов, как пируват и ацетил-КоА, которые могут включаться в цикл и окисляться до CO_2. Образующиеся в этих реакциях восстановительные эквиваленты используются для *окислительного фосфорилирования*, т. е. для аэробного синтеза АТФ (с. 114).

Кроме того, цикл трикарбоновых кислот является источником важных **предшественников для анаболических путей**. Промежуточные продукты цикла превращаются в глюкозу (глюконеогенез; предшественники — оксалоацетат и малат, с. 144), порфирины (предшественник — сукцинил-КоА, с. 198), аминокислоты (предшественник — 2-оксоглутарат, оксалоацетат, с. 184), жирные кислоты и изопреноиды (предшественник — цитрат, см. ниже).

Промежуточные продукты цикла присутствуют в митохондриях в очень низкой концентрации. После окисления ацетил-КоА до CO_2 они постоянно регенерируют, и их концентрация все время остается постоянной. Анаболические процессы, выводящие промежуточные соединения из цикла (например, глюконеогенез), мгновенно израсходовали бы весь их запас в митохондриях, если бы другие метаболические пути не поставляли их вновь и вновь. Процессы, пополняющие запасы промежуточных продуктов цикла, называют **анаплеротическими**, а процессы, удаляющие избыток метаболитов из цикла, называют **катаплеротическими**. К последней группе, в частности, относятся реакции трансаминирования, в которых расходуются оксалоацетат и 2-оксоглутарат (с. 178).

Расщепление большинства аминокислот — анаплеротический процесс, поскольку в нем образуются либо промежуточные соединения цикла, либо пируват (*глюкогенные аминокислоты*, с. 178). В частности, глюконеогенез в значительной степени поддерживается за счет расщепления аминокислот. Особенно важной анаплеротической стадией метаболизма животных является превращение пирувата в оксалоацетат. Эту АТФ-зависимую реакцию катализирует *пируваткарбоксилаза* [**4**]. Реакция позволяет использовать для глюконеогенеза лактат и аминокислоты, превращающиеся в пируват.

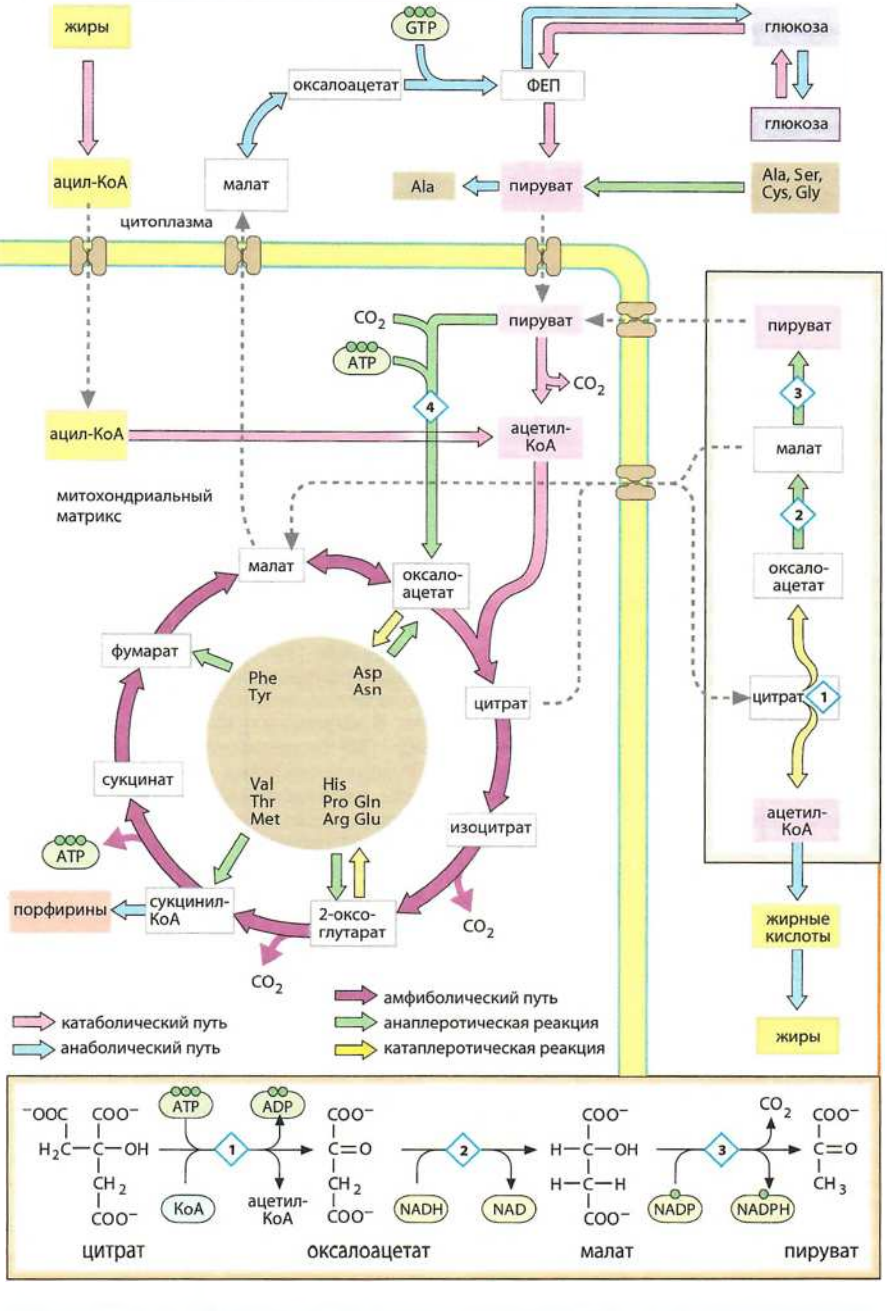
Напротив, *ацетил-КоА не является анаплеротическим метаболитом* у животных. Его углеродный скелет полностью окисляется до CO_2, и, следовательно, он не может использоваться для биосинтеза. Поскольку расщепление жирных кислот приводит только к образованию ацетил-КоА, животные не могут превращать жирные кислоты в глюкозу. Поэтому при голодании в организме в первую очередь утилизируются не жиры, а белки. В отличие от жирных кислот, аминокислоты могут быть источником глюкозы (с. 388).

Цикл трикарбоновых кислот не только расходует ацетил-КоА, образующийся при расщеплении жирных кислот, но и поставляет компоненты для *биосинтеза жирных кислот* и изопреноидов. Ацетил-КоА, образующийся в митохондриальном матриксе под действием пируватдегидрогеназы (с. 122), не может проходить через внутреннюю мембрану митохондрий. Поэтому ацетогруппа взаимодействует с оксалоацетатом под действием митохондриальной *цитратсинтазы*, в результате чего образуется цитрат. Цитрат покидает митохондрии в обмен на малат (справа, с. 128) и в цитоплазме под действием АТФ-зависимой *цитратлиазы* [**1**] расщепляется на ацетил-КоА и оксалоацетат. Оксалоацетат восстанавливается цитоплазматической *малатдегидрогеназой* [**2**] до малата, который затем возвращается в митохондрии через уже упомянутую систему транспорта. Кроме того, малат может подвергаться окислению и декарбоксилированию под действием *«яблочного фермента»* [**3**], в результате чего получается пируват. Образующийся в этом процессе NADPH используется для биосинтеза жирных кислот.

■ Дополнительная информация

В растениях и бактериях реализуется так называемый **глиоксилатный цикл**, за счет которого происходит превращение ацетил-КоА в сукцинат, который затем поступает в цикл трикарбоновых кислот. Таким образом, у этих организмов расщепление жиров является анаплеротическим процессом. У растений этот метаболический путь осуществляется в специфических органеллах, называемых *глиоксисомами*.

А. Функции цикла трикарбоновых кислот



1 цитратлиаза **2** малатдегидрогеназа **3** «яблочный фермент» **4** пируваткарбоксилаза

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ

Митохондрии окружены двумя мембранами (с. 216). Во *внешней мембране* находятся белки **порины**, позволяющие проходить молекулам с молекулярной массой до 10 кДа (с. 216). А вот *внутренняя мембрана* непроницаема даже для небольших молекул (за исключением газообразных молекул CO_2 и O_2). По этой причине все субстраты и продукты митохондриального метаболизма проникают через внутреннюю мембрану только с помощью **переносчиков**. Кроме того, существует специальная транспортная система для ядерных белков, пронизывающая обе мембраны (с. 228).

А. Транспорт метаболитов

Направление и интенсивность транспорта метаболитов через внутреннюю мембрану митохондрий зависят от конкретной метаболической ситуации. Диаграмма отражает связь транспортных процессов с «пулом метаболитов» в цитоплазме и митохондриальном матриксе в катаболическом (слева) и анаболическом (справа) процессах.

Углеводы расщепляются в цитоплазме до *пирувата*, который попадает в матрикс с помощью *монокарбоксилатного переносчика* (1). Образующийся при этом NADH переносится с помощью *челночного транспорта* (3; см. также **В**). **Жирные кислоты** попадают в матрикс в форме ацил-КоА с помощью *карнитинового челнока* (2, с. 156). **Азот в составе аминов** доставляется главным образом в форме глутамина и глутамата. Образующийся в матриксе **АТФ** выходит в цитоплазму в обмен на АДФ.

В анаболическом метаболизме из митохондрий экспортируются в основном **оксалоацетат** и **цитрат**, которые служат исходными веществами для глюконеогенеза и синтеза жирных кислот. Участвующие в этом процессе переносчики обсуждаются ниже.

Б. Формы транспорта

Транспорт, сопряженный с гидролизом АТФ (в узком смысле первичный активный транспорт, с. 220), не играет важной роли в митохондриях. Движущей силой большинства транспортных процессов в митохондриях являются **протонный градиент** и **мембранный потенциал** внутренней мембраны (с. 118). Концентрация протонов в межмембранном пространстве (с. 130) в 10–100 раз выше, другие ионы тоже распределены неравномерно, так что потенциал на стороне матрикса на 180–200 мВ более отрицателен, чем на внешней стороне. Это способствует переносу отрицательно заряженных частиц из матрикса в межмембранное пространство или положительно заряженных частиц в матрикс. Как видно из рисунка (заряды метаболитов обозначены красным цветом), это касается, в частности, *АДФ/АТФ-транслоказы* и *трикарбоксилатного переносчика*.

Образующийся в цитоплазме **пируват** (слева) доставляется в матрикс с помощью системы антипортного транспорта в обмен на OH^-. Хотя этот процесс электрически нейтральный, ионы OH^- в межмембранном пространстве необратимо реагируют с ионами H^+, образуя H_2O. Это позволяет сохранять градиент концентрации OH^-. Симпорт (котранспорт) **фосфата** и H^+ с помощью *фосфатного переносчика* тоже обеспечивается протонным градиентом.

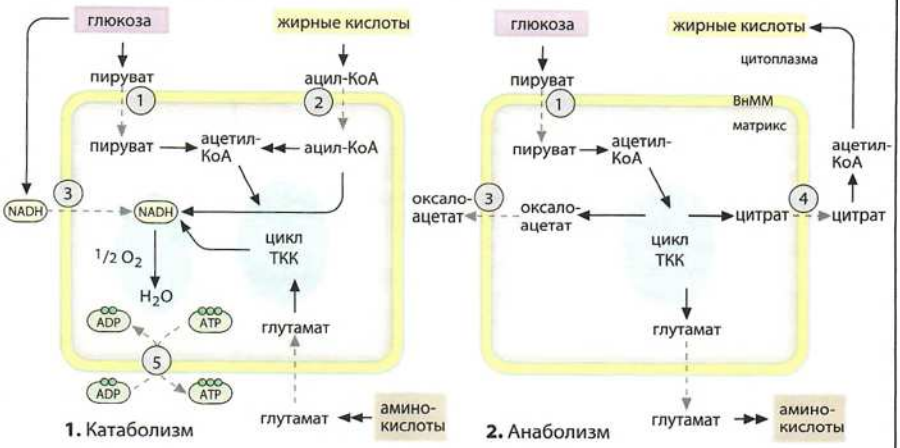
В. Малатный и глицерофосфатный челночные механизмы

Не существует транспортной системы для переноса NADH через внутреннюю мембрану митохондрий, поэтому NADH поступает из цитоплазмы в матрикс косвенным путем.

Малатный челночный механизм (слева), действующий, например, в сердце, печени и почках, основан на восстановлении цитоплазматического оксалоацетата под действием *малатдегидрогеназы* (МДГ, [**1а**]) до малата при участии NADH. Малат проникает в митохондриальный матрикс по механизму антипорта в обмен на 2-оксоглутарат. В матриксе митохондриальный *изофермент МДГ* [**1б**] регенерирует оксалоацетат и NADH. Последний окисляется в реакциях дыхательной цепи, тогда как оксалоацетат, для прохождения которого через внутреннюю мембрану не существует переносчика, сначала подвергается трансаминированию до аспартата под действием *аспартаттрансаминазы* [**2а**]. Аспартат покидает матрикс и служит источником оксалоацетата в цитоплазме для осуществления реакции [**1а**] и источником глутамата для отправки обратно в митохондрии [**2б**]. В результате NADH попадает из цитоплазмы в митохондрии без затрат АТФ.

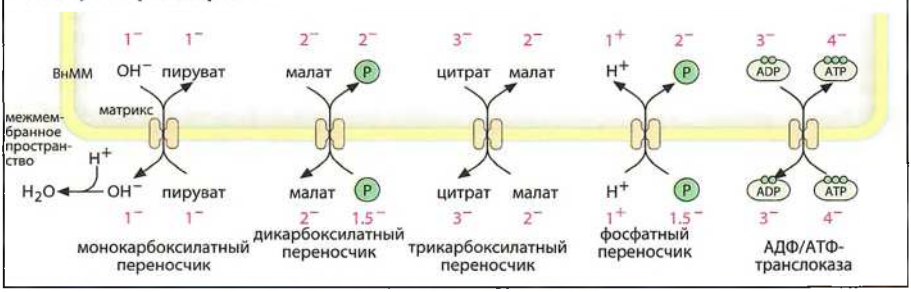
Глицерофосфатный челночный механизм (справа) действует в скелетных мышцах и головном мозге высших животных. В этой системе цитоплазматический NADH используется для восстановления дигидроксиацетонфосфата (промежуточный продукт гликолиза) до **3-глицерофосфата** [**3а**]. Последний проникает через порины в межмембранное пространство и вновь окисляется до дигидроксиацетонфосфата на внешней стороне внутренней мембраны митохондрий под действием *глицерин-3-фосфатдегидрогеназы* [**3б**]. Восстановительные эквиваленты подаются в дыхательную цепь при посредничестве убихинона (Q).

А. Транспорт метаболитов

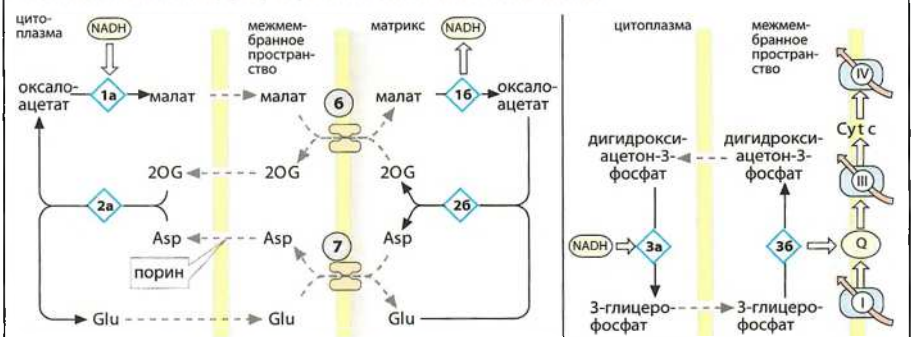


1 монокарбоксилатный переносчик **3** малатный челнок **5** АДФ/АТФ-транслоказа
2 карнитиновый переносчик **4** трикарбоксилатный переносчик

Б. Формы транспорта



В. Малатный и глицерофосфатный челночные механизмы



1а, 1б малатдегидрогеназа **2а, 2б** аспартаттрансаминаза **3а, 3б** глицерофосфатдегидрогеназа
6 М/О — переносчик малата/оксоглутарата **7** переносчик аспартата/глутамата

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ

Дыхательная цепь — один из метаболических путей *окислительного фосфорилирования* (с. 120). В этой цепочке реакций электроны переносятся с NADH или восстановленного убихинона (убихинола, QH_2) на молекулярный кислород. Из-за большой разницы в окислительно-восстановительных потенциалах доноров (NADH или QH_2) и акцептора (O_2) эта реакция носит выраженный экзергонический характер (с. 22). Большая часть выделяющейся энергии используется для поддержания протонного градиента на внутренней мембране митохондрий, который в конечном счете служит для синтеза АТФ с помощью *АТФ-синтазы*.

А. Компоненты дыхательной цепи

Электронтранспортная цепь (ЭТЦ) состоит из трех крупных белковых комплексов (**комплексы I**, **III** и **IV**), встроенных во внутреннюю мембрану митохондрий, и двух подвижных переносчиков — **убихинона** (кофермента Q) и **цитохрома *c***. Фермент *сукцинатдегидрогеназа*, действующий в цикле трикарбоновых кислот, вовлечен и в дыхательную цепь, где его называют **комплексом II**. *АТФ-синтазу* (с. 132) иногда называют **комплексом V**, хотя она не участвует в переносе электронов.

Комплексы электронтранспортной цепи состоят из многочисленных субъединиц и содержат связанные с белками **восстановительные кофакторы** (с. 22, 96). К ним относятся *флавины* (FMN или FAD в комплексах I и II), *железосерные кластеры* (I, II и III) и *гемовые группы* (II, III и IV). Среди более 80 полипептидов дыхательной цепи лишь 13 кодируются митохондриальным геномом (с. 220). Все остальные кодируются ядерными генами и доставляются в митохондрии после синтеза в цитоплазме.

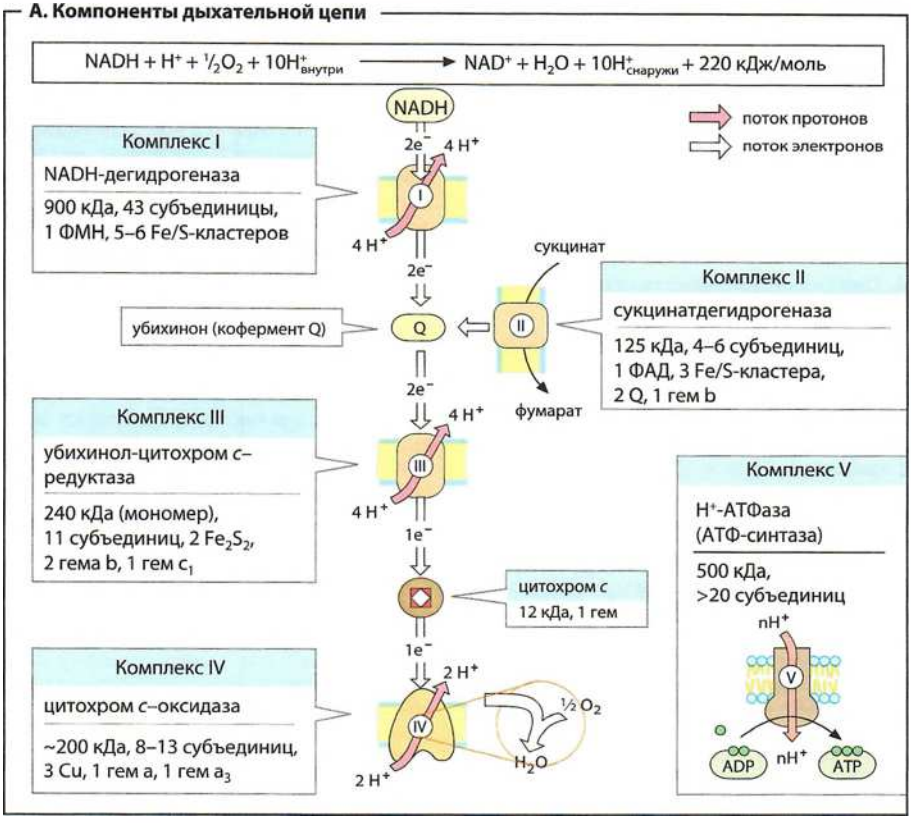
Электроны попадают в дыхательную цепь разными путями. При окислении NADH под действием *комплекса I* электроны передаются через FMN и железосерные кластеры на убихинон (Q). Электроны, возникающие при окислении сукцината, ацил-КоА и других субстратов, передаются на убихинон *сукцинатдегидрогеназой* или другими *митохондриальными дегидрогеназами* через связанный с ними $FADH_2$ и электронпереносящий флавопротеин (ETF, с. 156). Убихинон передает электроны комплексу III, который переносит их через две гемовые группы b-типа, один железосерный кластер и гем c_1 на маленький гемсодержащий белок *цитохром c*. Далее цитохром *c* передает электроны комплексу IV (*цитохром c-оксидазе*). Цитохром *c*-оксидаза (или просто цитохромоксидаза) имеет два окислительно-восстановительных медьсодержащих центра (Cu_A и Cu_B), а также две гемовые группы (a и a_3), через которые электроны в конечном итоге попадают на кислород (с. 132). В результате восстановления кислорода образуется (по крайней мере формально) сильноосновной анион O^{2-}, который превращается в воду, связывая два протона. Перенос электронов по этой цепи сопровождается **образованием протонного градиента** при участии комплексов I, III и IV (с. 118).

Б. Организация цепи

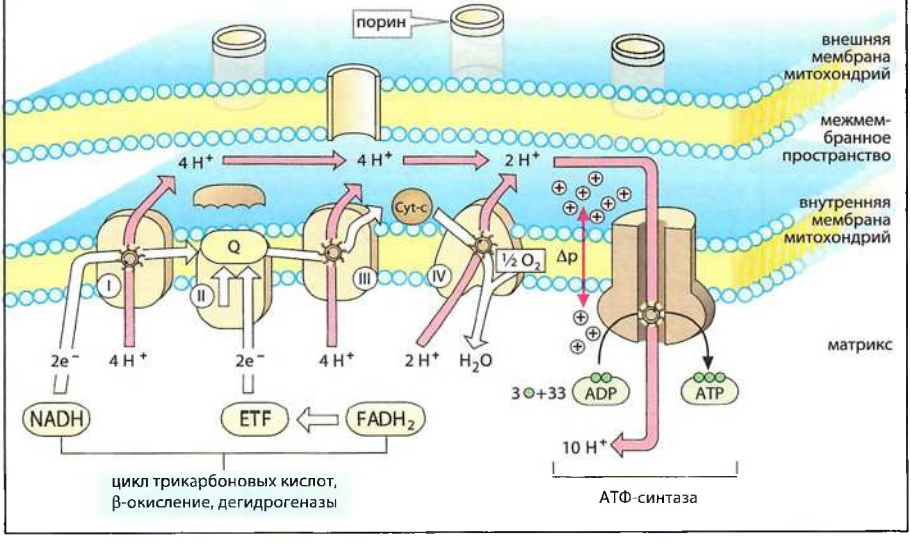
Перенос протонов через комплексы I, III и IV происходит *векторно* из матрикса в межмембранное пространство. При переносе электронов по цепи концентрация H^+ повышается (pH снижается примерно на единицу). Образование каждой молекулы H_2O сопровождается переносом в межмембранное пространство примерно 10 H^+. Поскольку внутренняя мембрана непроницаема, перенос протонов обратно в матрикс может осуществлять только *АТФ-синтаза* (с. 132). Именно в этом состоит причина сопряжения переноса электронов с синтезом АТФ, играющим важную роль в регуляции метаболизма (с. 134).

Хотя комплексы I–V интегрированы во внутреннюю мембрану митохондрий, обычно они не контактируют друг с другом, поскольку перенос электронов осуществляют убихинон и цитохром *c*. Убихинон, имеющий длинную неполярную боковую цепь, свободно перемещается в мембране. Цитохром *c* — это растворимый белок, локализованный на *внешней* поверхности внутренней мембраны. Окисление NADH под действием комплекса I происходит на *внутренней* стороне мембраны (в матриксе, где также осуществляются цикл трикарбоновых кислот и β-окисление — основные источники NADH). Восстановление O_2 и образование АТФ также происходят в матриксе.

А. Компоненты дыхательной цепи



Б. Организация цепи



СИНТЕЗ АТФ

В реакциях **дыхательной цепи** (с. 130) электроны передаются от NADH или убихинола (QH_2) на молекулу O_2. Полученная энергия используется для поддержания **протонного градиента** на внутренней мембране митохондрий. Наконец, **синтез АТФ** сопряжен с возвратным движением протонов из межмембранного пространства в матрикс.

А. Окислительно-восстановительные системы дыхательной цепи

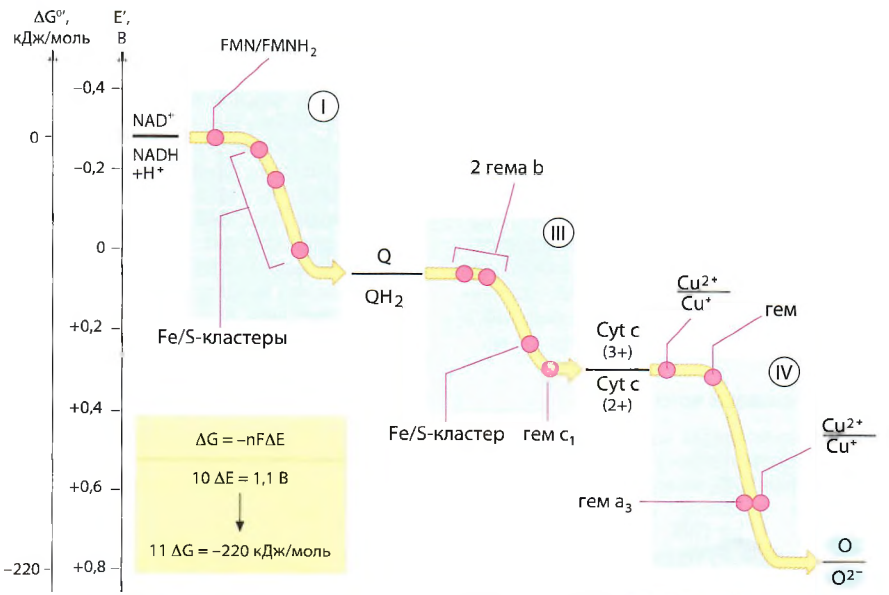
Электроны от NADH достигают кислорода не напрямую, а через ряд посредников. Они проходят как минимум через десять промежуточных окислительно-восстановительных систем (редокс-систем), большинство из которых связаны с комплексами I, III и IV как **простетические группы**. Может показаться удивительным, что в переносе электронов задействовано так много ферментов. Однако, как обсуждалось на с. 22, изменение свободной энергии (ΔG, т. е. осуществленная химическая работа) в окислительно-восстановительной реакции зависит только от разности потенциалов (ΔE) между донором и акцептором. Введение в систему дополнительных окислительно-восстановительных стадий не влияет на общий энергетический выход реакции. В дыхательной цепи разность между стандартным потенциалом донора ($NAD^+/NADH$, $E^{0\prime} = -0{,}32$ В) и акцептора (O_2/H_2O, $E^{0\prime} = +0{,}82$ В) соответствует изменению свободной энергии $\Delta G^{0\prime} > 200$ кДж/моль. Это большое количество энергии распределяется на более мелкие «порции» в соответствии с разностью потенциалов для соответствующих *промежуточных соединений*. Именно это распределение является причиной удивительно высокого энергетического выхода (около 60%) дыхательной цепи. На схеме представлены наиболее важные редокс-пары, участвующие в транспорте электронов в митохондриях с указанием приблизительных значений их окислительно-восстановительных потенциалов. Значения потенциалов определяют путь перемещения электронов, поскольку для обеспечения спонтанного переноса электронов **компоненты окислительно-восстановительного ряда** должны располагаться в порядке возрастания потенциалов (с. 22).

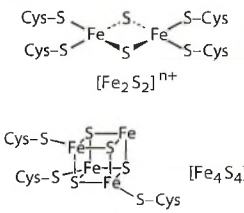
В **комплексе I** электроны от *NADH* + H^+ сначала передаются на *FMN* (с. 96), а затем на несколько *железосерных (Fe/S) кластеров*. Редокс-системы устойчивы только внутри белковых молекул. Разные типы Fe/S-кластеров могут содержать от двух до шести атомов железа, которые образуют комплексы с неорганическим сульфидом и с SH-группами остатков цистеина в белке. *Убихинон* (кофермент Q, с. 22), будучи подвижным переносчиком, захватывает электроны от комплексов I и II и от восстановленного ETF и передает их **комплексу III**. *Гемовые группы* тоже участвуют в переносе электронов разными способами. Гемы типа b аналогичны гему в составе гемоглобина (с. 296). Гем c в цитохроме *c* ковалентно связан с белком, тогда как тетрапиррольное кольцо гема a изопренилировано и несет формильную группу. *Ион меди* (Cu_B) и гем a_3 в **комплексе IV** реагируют непосредственно с кислородом.

Б. АТФ-синтаза

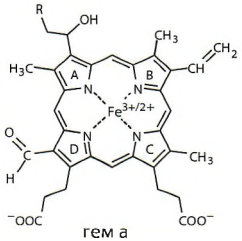
Фермент *АТФ-синтаза* (**комплекс V**), переносящий протоны для синтеза АТФ, является сложным молекулярным аппаратом. Фермент состоит из двух модулей — интегрированного в мембрану *протонного канала* F_o, чувствительного к олигомицину, и выступающей внутрь матрикса *каталитической субъединицы* F_1. Канал F_o состоит из 12 пронизывающих мембрану c-пептидов и одной α-субъединицы. «Головка» модуля F_1 состоит из трех α- и трех β-субъединиц, между которыми расположены три активных центра. «Ствол» между F_o и F_1 состоит из одной γ- и одной ε-субъединицы. Два дополнительных полипептида (b2 и δ) образуют нечто вроде крепежа, удерживающего субъединицы α и β в соответствующем положении относительно модуля F_o. Каталитический цикл можно разделить на три фазы, которые по очереди протекают во всех трех активных центрах фермента. Сначала происходит связывание АДФ и неорганического фосфата (1), затем образуется ангидридная связь (2), и, наконец, высвобождается продукт. При прохождении каждого протона в матрикс через белковый канал F_o все три активных центра переходят из одного состояния в следующее. Энергия, затрачиваемая на перенос протона, сначала расходуется на поворот γ-субъединицы, которая, в свою очередь, изменяет конформацию субъединиц α и β (которые остаются неподвижными относительно модуля F_o), тем самым направляя синтез АТФ.

А. Окислительно-восстановительные системы дыхательной цепи

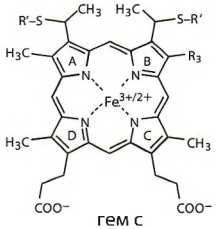




железосерные кластеры

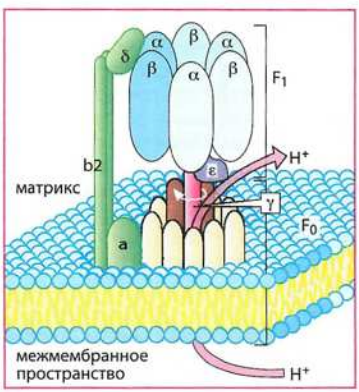


гем a

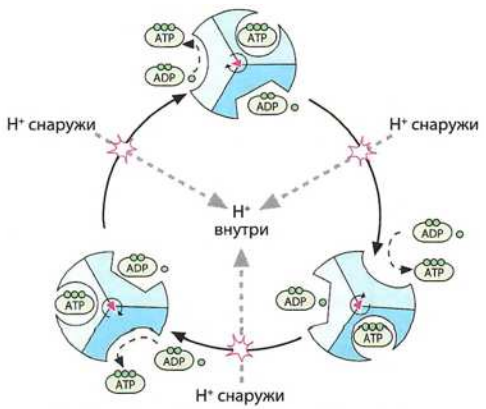


гем c

Б. АТФ-синтаза



1. Структура и локализация



2. Каталитический цикл ◀ γ-субъединица

РЕГУЛЯЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

Расщепление питательных веществ и синтез АТФ постоянно находятся в соответствии с изменяющимися потребностями организма. Необходимость координировать синтез и расходование АТФ становится очевидна уже на основании того факта, что *общее содержание ферментов* в организме остается низким. При нормальном способе питания в теле человека за сутки образуется до 65 кг АТФ, однако в нем содержится всего лишь 3–4 г адениловых нуклеотидов (АМФ + АДФ + АТФ). Это означает, что каждая молекула АДФ фосфорилируется до АТФ и вновь дефосфорилируется тысячи раз в сутки.

А. Дыхательный контроль

Простой регуляторный механизм, обеспечивающий «автоматическую» координацию синтеза и потребления АТФ, называется **дыхательным контролем**. Он основан на том, что цикл трикарбоновых кислот (ТКК, 1), дыхательная цепь (2) и синтез АТФ (3) *сопряжены* между собой и используют одни и те же коферменты.

Если расход АТФ в клетке невелик (**1**), в митохондриях практически нет АДФ. Без АДФ *АТФ-синтаза* (3) не может использовать протонный градиент на внутренней мембране митохондрий. Это, в свою очередь, тормозит электронный транспорт в дыхательной цепи, и, следовательно, NADH не может окисляться до NAD^+. Наконец, высокое значение соотношения $NADH/NAD^+$ ингибирует цикл ТКК и тем самым замедляет расщепление субстратов (AH_2, **1**). Напротив, высокая скорость утилизации АТФ (**2**) стимулирует расщепление питательных веществ и дыхательную цепь по тому же самому механизму.

При нарушении протонного градиента, например в результате разобщения метаболических процессов (**3**, см. также **Б**), окисление субстратов (1) и транспорт электронов (2) происходят гораздо быстрее. Однако при этом не образуется АТФ, а только выделяется тепло.

Б. Разобщение метаболических путей

Вещества, вызывающие функциональное разделение процессов окисления и фосфорилирования, называют **разобщителями**. Они нарушают градиент протонов, позволяя ионам H^+ возвращаться в матрикс из межмембранного пространства без участия АТФ-синтазы. Разобщение может быть результатом механического повреждения внутренней митохондриальной мембраны или воздействия жирорастворимых соединений, способных проводить протоны через мембрану (например, **2,4-динитрофенол**, **1**). Примером эндогенного разобщающего агента является **термогенин**, или разобщающий белок-1 (UCP-1; **2**) — ионный канал митохондрий клеток *бурой жировой ткани*. Эта ткань есть у новорожденных и у животных, впадающих в зимнюю спячку. Ее функция состоит исключительно в поддержании тепла. В холодные периоды норадреналин (с. 444) активирует *гормонзависимую липазу* [**1**] (с. 340). Интенсивное расщепление жиров приводит к образованию в адипоцитах большого количества свободных жирных кислот, что активирует транспорт протонов через термогенин. В результате расщепление жирных кислот перестает зависеть от наличия АДФ и происходит с максимальной скоростью, приводя только к выделению тепла. В других клетках обнаружены другие типы UCP, которые находятся под контролем таких гормонов, как тироксин (с. 436). Таким образом, эти вещества регулируют выход АТФ и скорость метаболических процессов.

В. АМФ-зависимая протеинкиназа

Еще один общий механизм, регулирующий активность катаболических и анаболических путей в соответствии с уровнем содержания АТФ, основан на активности специфической протеинкиназы (с. 420), которая активируется аденозинмонофосфатом (АМФ). Эта *АМФ-зависимая протеинкиназа* (АМФ-К) активна главным образом в печени, мышцах и центральной нервной системе.

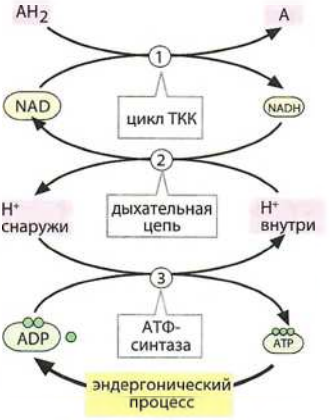
Анаболические пути и такие эндергонические процессы, как сокращения мышц, расходуют много АТФ и, следовательно, повышают внутриклеточный уровень АДФ. При повышении уровня АДФ *аденилаткиназа* [**2**] (с. 354) превращает больше АДФ в АТФ и АМФ. АМФ активирует АМФ-К, которая начинает фосфорилировать многие ключевые ферменты промежуточного метаболизма (с. 110). Это приводит к ингибированию анаболических путей, использующих АТФ, и активации катаболических путей, в которых АТФ синтезируется. При достаточном увеличении уровня АТФ снижается уровень АМФ и, следовательно, снижается активность киназы.

В печени АМФ-К стимулирует β-окисление жирных кислот и кетогенез (с. 328) и тормозит биосинтез жирных кислот, инактивируя ацетил-КоА-карбоксилазу (с. 160). В мышцах АМФ-К стимулирует потребление глюкозы, активируя переносчик Glut-4 (с. 150) и ингибируя синтез гликогена.

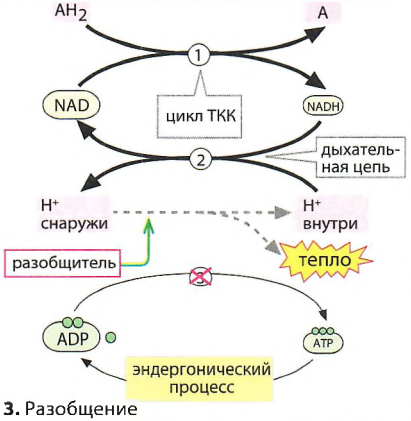
А. Дыхательный контроль



1. Малый расход АТФ

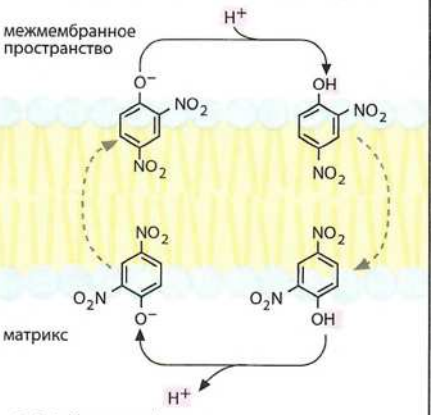


2. Большой расход АТФ

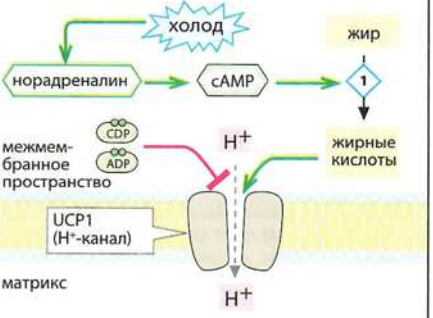


3. Разобщение

Б. Разобщение метаболических путей



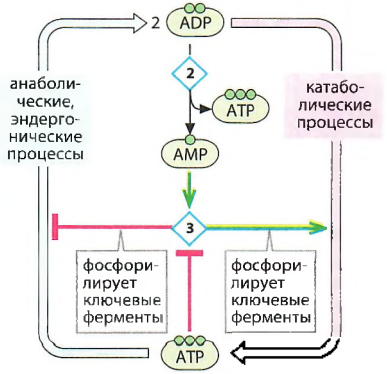
1. 2,4-Динитрофенол



1 гормонзависимая липаза

2. UCP1 (термогенин)

В. АМФ-зависимая протеинкиназа



2 аденилаткиназа
3 АМФ-зависимая протеинкиназа

НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

В аэробных условиях основная часть клеточного АТФ образуется в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях (с. 120). Активно расходующие АТФ органы: головной мозг, мышечные волокна и др. — используют этот наиболее эффективный способ получения энергии. Именно эти органы в первую очередь страдают от внезапного или хронического недостатка кислорода (*гипоксия*, **А**) и нарушения функций митохондрий (**Б**). ЦНС и миокард необратимо повреждаются даже при краткосрочном недостатке кислорода (например, при инсульте и инфаркте миокарда). Глубокое понимание биохимических процессов в поврежденных клетках помогает бороться с этими столь распространенными заболеваниями.

А. Гипоксия

Когда потребность в кислороде возрастает или его доступ ограничивается, обеспечение организма кислородом достигается за счет нескольких физиологических и биохимических процессов. Временная нехватка кислорода может быть полностью или частично компенсирована следующим образом (**1**). *Легкие* усиливают захват кислорода за счет учащения и углубления дыхания, а *сердце* увеличивает объем прокачиваемой крови за счет более быстрых и сильных сокращений. Аллостерические эффекторы гемоглобина в *эритроцитах*, такие, как 2,3-дифосфоглицерат (с. 300), способствуют тому, чтобы в тканях оставалось больше кислорода. В условиях гипоксии в результате действия гормонов (например, эритропоэтина, Epo) увеличивается и количество эритроцитов (гематокрит). Существуют и другие механизмы, позволяющие клеткам подстроиться к условиям гипоксии. Главную роль в этих механизмах играют транскрипционные факторы (с. 250), называемые *индуцируемыми гипоксией факторами* (ИГФ, HIF).

Среди них наиболее хорошо изучен активатор транскрипции **HIF-1α**. Он связывается с ДНК и при посредничестве CBP/p300 (с. 253) усиливает транскрипцию генов, продукты которых необходимы в условиях гипоксии. К ним относятся некоторые ферменты гликолиза и других метаболических путей, а также гормон эритропоэза Epo и ростовые факторы, способствующие в дальнейшем развитию сосудистой сети.

Теперь известно, почему HIF-1α активен только при гипоксии (**2**). При нормальном содержании кислорода (**нормоксия**, слева) *пролил-* и *аспарагинилгидроксилазы* [**1**] гидроксилируют остатки пролина и аспарагина в молекуле HIF-1α. С гидроксилированным белком связывается белок VHL, и образовавшийся комплекс подвергается расщеплению в протеасоме (с. 172). При недостатке O_2 (**гипоксия**, справа) гидроксилирования не происходит, и HIF-1α объединяется с HIF-1β, образуя активный транскрипционный фактор.

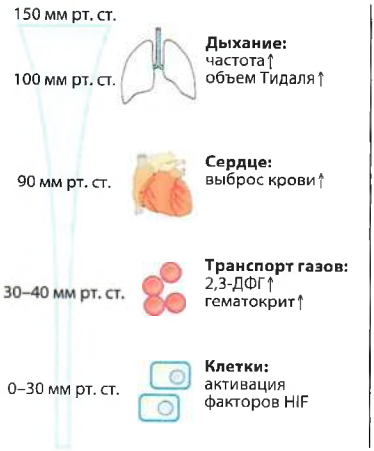
Б. Митохондриальные заболевания

Функциональная ДНК содержится не только в ядре клетки, но и в митохондриях (мтДНК, с. 216). Однако в митохондриях синтезируется лишь 0,1% всей клеточной ДНК. У человека мтДНК представляет собой кольцевую двуцепочечную молекулу, состоящую из 16 569 пар нуклеотидов и содержащую 37 генов. Большинство из этих генов кодируют необходимую для трансляции РНК, и лишь 13 кодируют субъединицы белков дыхательной цепи. Все остальные белки митохондрий кодируются в ядре и переносятся в митохондрии после трансляции.

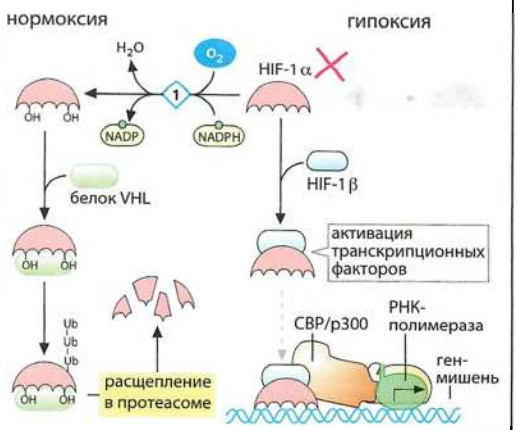
Мутации мтДНК вызывают **митохондриальные заболевания**. Несколько примеров таких серьезных заболеваний представлено в таблице. Клинические проявления этих заболеваний варьируют от незначительных нарушений до серьезных повреждений органов, которые могут возникать уже в детском возрасте. В основном эти нарушения затрагивают ткани, потребляющие наибольшее количество энергии. К частым симптомам относится нарушение мышечной функции (различные *миопатии*) и неврологические нарушения.

Распространенная в наше время, но пока еще недоказанная теория связывает накопление мутаций в мтДНК с дегенерацией органов и систем организма в **старости**. Действительно, вероятность мутаций мтДНК повышается с увеличением концентрации «реактивных форм кислорода» (с. 298) и ослаблением активности системы репарации ДНК (с. 264).

А. Гипоксия



1. Компенсаторные механизмы



2. Схема действия HIF-1α

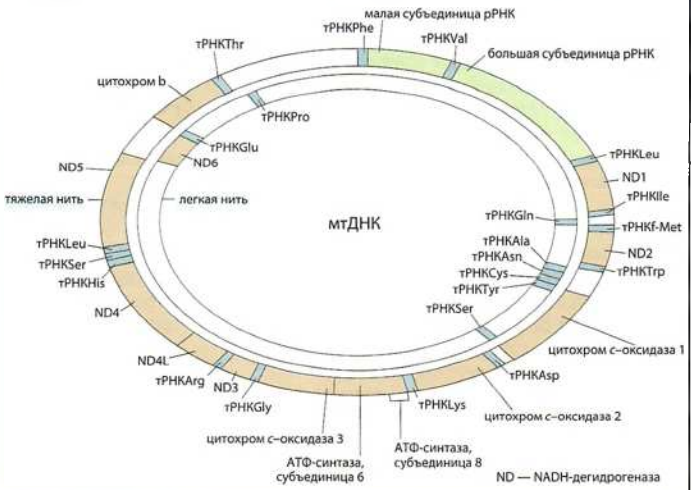
1 пролил- или аспарагинилгидроксилаза

Б. Митохондриальные заболевания



мтДНК кодирует:

- 2 рРНК,
- 22 тРНК,
- 7 субъединиц комплекса I,
- 1 субъединицу комплекса III,
- 3 субъединицы комплекса IV,
- 2 субъединицы комплекса V



Болезнь	Симптомы	Причина
Синдром Кернса–Сайра	парез мышц глазных яблок и век, нарушение пигментации сетчатки	обычно значительные делеции мтДНК
Синдром MELAS (энцефалопатия, молочно-кислый ацидоз, инсульт)	инсультоподобные состояния, митохондриальная миопатия, молочнокислый ацидоз	обычно точечные мутации гена тРНКLeu(UUR)
Синдром MERRF (миоклональная эпилепсия с «разорванными красными волокнами»)	непроизвольные подергивания мышц, эпилептические приступы, изменение мышечных волокон, полинейропатия	обычно точечные мутации гена тРНКLys
Атаксия Фридрейха	нарушения координации движений (атаксия)	мутации гена фратаксина, необходимого для синтеза Fe/S-кластеров

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Углеводы — большая группа биологических молекул, к которым в том числе относятся сахара (*моносахариды*) и их полимеры (*олигосахариды* и *полисахариды*, с. 38). Среди всех существующих в природе моносахаридов (с. 40) лишь немногие принимают участие в метаболизме животных. К ним относятся альдогексоза *D-глюкоза* и ее производные, а также *D-галактоза*, *D-манноза* и кетогексоза *D-фруктоза*. Пентозы используются животными главным образом для синтеза нуклеиновых кислот. *Олигосахариды* являются компонентами гликолипидов и гликопротеинов (с. 44), а также входят в состав молока, тогда как *полисахариды* за некоторыми исключениями (хитин, с. 42, протеогликаны, с. 364) служат в качестве *запасных углеводов*.

А. Метаболизм углеводов

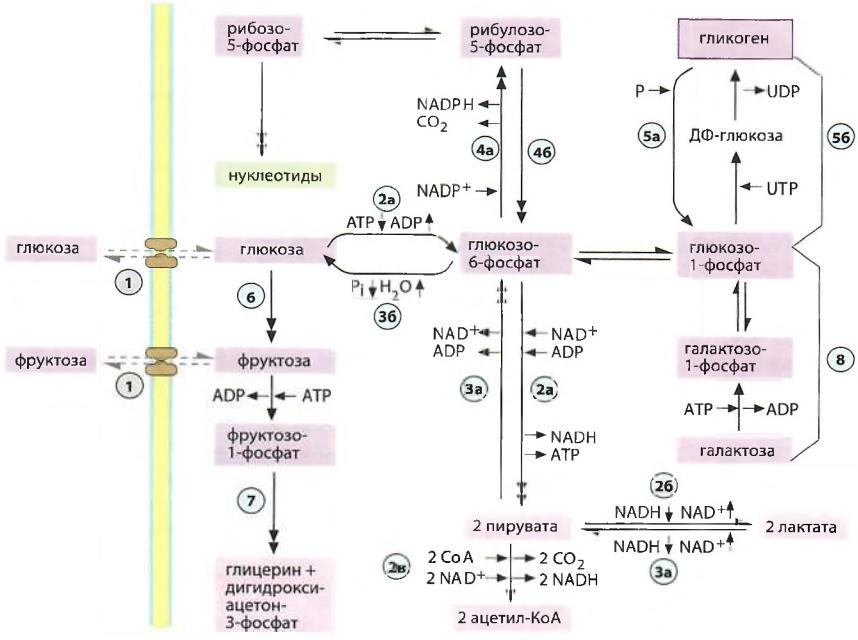
Центральное положение в метаболизме углеводов занимает эфир глюкозы и фосфорной кислоты **глюкозо-6-фосфат**, являющийся либо субстратом, либо конечным продуктом многих метаболических реакций. Глюкоза и другие сахара (фруктоза, галактоза и манноза) проникают в клетку в виде мономеров (1) за счет пассивного или вторично-активного транспорта (с. 220) и немедленно фосфорилируются в цитоплазме фосфотрансферазами (*киназами*) по положению 1 или 6. Фосфорилирование необходимо для удерживания сахара в клетке, поскольку в плазматической мембране нет переносчиков для сахарофосфатов.

В зависимости от конкретного органа и текущих клеточных нужд глюкозо-6-фосфат (Glc-6-P) претерпевает различные превращения.

- Если клетке нужен АТФ и/или «строительные блоки» C2 или C3, Glc-6-P в процессе **гликолиза** превращается в пируват (2). Гликолиз в эволюционном плане очень древний метаболический путь, реализующийся в подавляющем большинстве клеток. При отсутствии кислорода это единственный метаболический путь, в котором производится АТФ (**анаэробный гликолиз**). Для регенерации NAD^+ используются продукты брожения пирувата (лактат у животных; 2б). При наличии кислорода пируват превращается в ацетил-КоА (**аэробный гликолиз**, 2в), а окисление NADH происходит в дыхательной цепи.
- Синтез глюкозы в процессе **глюконеогенеза** (3а, 3б) происходит почти исключительно в печени и почках. Наиболее важными исходными соединениями для синтеза являются глюкогенные аминокислоты (особенно аланин и глутамин), а также лактат и глицерин. За счет глюконеогенеза ткани могут обходиться без внешнего источника глюкозы несколько недель.
- В окислительных реакциях **пентозофосфатного пути** (ПФП, 4а) образуется NADH для анаболических реакций и пентозы для синтеза нуклеотидов. На восстановительной части пути (4б) пентозы превращаются обратно в гексозы, или, когда NADH не нужен, но требуются пентозы, они поступают в реакции гликолиза.
- При избытке глюкозы глюкозо-6-фосфат в печени и мышцах через глюкозо-1-фосфат превращается в активированное соединение УДФ-глюкозу и расходуется для **синтеза гликогена** (5б). При дефиците глюкозы запасенный гликоген расщепляется до глюкозы (**гликогенолиз**, 5а). Гликогенолиз в печени позволяет поддерживать необходимый уровень сахара в крови и предоставляет глюкозу для анаэробного гликолиза в мышцах.
- Фруктоза, необходимая, в частности, для жизнедеятельности сперматозоидов, может образовываться из глюкозы по **полиольному** (альдозоредуктазному) **пути** (6). В качестве промежуточного продукта образуется сахароспирт сорбит. Фруктоза из пищи расщепляется по особому метаболическому пути до глицерина и дигидроксиацетонфосфата (**расщепление фруктозы**, 7).
- После фосфорилирования до галактозо-1-фосфата через образование изомеров галактоза в печени превращается в глюкозо-6-фосфат в результате изомеризации глюкозо-1-фосфата (**расщепление галактозы**, 8).

Регуляция. Активность метаболических путей с участием глюкозо-6-фосфата контролируется сложной регуляторной системой с участием нескольких гормонов: *инсулина*, *глюкагона* и *кортизола*. Эта система обеспечивает доставку глюкозы кровью в периферические органы. Регуляция метаболизма углеводов подробно обсуждается на с. 112, 150 и 152.

А. Метаболизм углеводов



Номер	Процесс	С.	Субстраты/продукты	Ключевые ферменты	Регуляция
1	Транспорт сахаров (ПМ)	283	—	—	Инс↑ (мышцы, ЖТ)
2а+2б	Аэробный гликолиз	141	глюкоза → 2 пирувата	гексокиназа глюкокиназа фосфофруктокиназа пируваткиназа	Glc-6-P⊥ Инс↑, кор↑, цАМФ⊥ Инс↑, АМФ↑, Fru-2,6-P↑, кор⊥, АТФ⊥, цитрат⊥ Fru-2,6-P↑, АТФ⊥, цАМФ⊥
2а+2в	Анаэробный гликолиз (Ц)	141	глюкоза → 2 лактата	см. выше	Источник пирувата и NAD^+
3а+3б	Глюконеогенез (ММ, Ц, гЭПР)	145	лактат, глицерин, глюкогенные аминокислоты	ФЕФ-карбоксикиназа Fru-2,6-дифосфатаза Glc-6-фосфатаза	Инс↑, ацетил-КоА↑, цАМФ↑ Инс↑, кор↑, цАМФ↑ Fru-2,6-P⊥, инс⊥, АМФ⊥, кор↑, цАМФ↑
4а+4б	ПФП (ММ)	143	Glc-6-P ↔ рибулозо-5-фосфат	—	Инс⊥
5а	Гликогенолиз (ММ)	147	гликоген → Glc-1-P	фосфорилаза	цАМФ↑, АМФ↑, Ca^{2+}↑, инс⊥
5б	Гликогенез (Ц)	147	Glc-1-P → гликоген	гликогенсинтаза	Цитрат
6	Полиольный путь	—	глюкоза → фруктоза	альдегидредуктаза	Glc↑, NO⊥
7	Расщепление фруктозы	327	Fru → глицерин, дигидроксиацетон-фосфат	альдолаза В	Инс↑, цАМФ⊥
8	Расщепление галактозы	327	галактоза → Glc-1-P		

Кор — кортизол, инс — инсулин, Ц — цитоплазма, ЖТ — жировая ткань, гЭПР — гладкий эндоплазматический ретикулум, ПФП — пентозофосфатный путь, ММ — митохондриальный матрикс, ПМ — плазматическая мембрана

ГЛИКОЛИЗ

Гликолиз — катаболический путь, протекающий в цитоплазме клеток практически всех без исключения организмов, как аэробных, так и анаэробных. Суть процесса проста: молекула глюкозы расщепляется на две молекулы пирувата, при этом образуются две молекулы АТФ и две молекулы NADH.

В присутствии кислорода пируват и NADH достигают митохондрий, где претерпевают дальнейшие превращения (**аэробный гликолиз**). В анаэробных условиях из пирувата и NADH в цитоплазме образуются продукты *брожения* (лактат или этиловый спирт). Это необходимо для регенерации NAD^+ и продолжения гликолиза (**анаэробный гликолиз**). В анаэробных условиях гликолиз — единственный метаболический путь, позволяющий клеткам животных синтезировать АТФ.

А. Реакции гликолиза

Гликолиз можно подразделить на 10 отдельных стадий, среди которых три реакции изомеризации и четыре реакции переноса фосфатной группы. Стадия (6) представляет собой единственную на этом пути окислительно-восстановительную реакцию.

(1) Глюкоза, проникающая из крови в клетки с помощью тканеспецифичных переносчиков (Glut, с. 222), сначала фосфорилируется до **глюкозо-6-фосфата**. Поскольку соединения со сложноэфирной связью не могут проходить через клеточную мембрану, ключевую роль в гликолизе играет *гексокиназа* [**1**]. Ее изофермент в печени, *глюкокиназа*, находится под контролем инсулина и отчасти регулируется путем компартментализации (с. 150).

(2) Глюкозо-6-фосфат превращается во **фруктозо-6-фосфат** под действием *глюкозо-6-фосфатизомеразы* [**2**].

(3) В результате следующей реакции фосфорилирования, опять с использованием АТФ, образуется **фруктозо-1,6-дифосфат**. На этом этапе работает второй ключевой фермент гликолиза — *фосфофруктокиназа* [**3**], активность которой регулируется гормонами и метаболитами (с. 148).

(4) Фруктозо-1,6-дифосфат, состоящий из шести атомов углерода, под действием *альдолазы* [**4**] распадается на два соединения из трех атомов углерода — **глицеральдегид-3-фосфат** и его изомер **дигидроксиацетонфосфат**.

(5) Во взаимных превращениях этих двух соединений, катализируемых *триозофосфатизомеразой* [**5**], быстро устанавливается равновесие.

(6) Под действием *глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы* [**6**] глицеральдегид-3-фосфат окисляется до **1,3-дифосфоглицерата**. В ходе реакции в молекулу включается фосфатная группа (*субстратное фосфорилирование*, с. 114) и образуется NADH. Продукт реакции содержит фосфоангидридную связь, в которой фосфатная группа обладает высоким химическим потенциалом.

(7) Под действием *фосфоглицераткиназы* [**7**] макроэргическая фосфатная группа переносится на АДФ, в результате чего образуются **3-фосфоглицерат** и АТФ. Таким образом, восстанавливается баланс АТФ.

(8) *Фосфоглицератмутаза* [**8**] переносит оставшуюся фосфатную группу в положение 2, в результате чего образуется изомер **2-фосфоглицерат**.

(9) В результате удаления молекулы воды из 2-фосфоглицерата под действием *енолазы* [**9**] образуется енолфосфат (с. 16) **фосфоенолпируват** (ФЕП). Это соединение содержит энергетически богатую фосфатную группу.

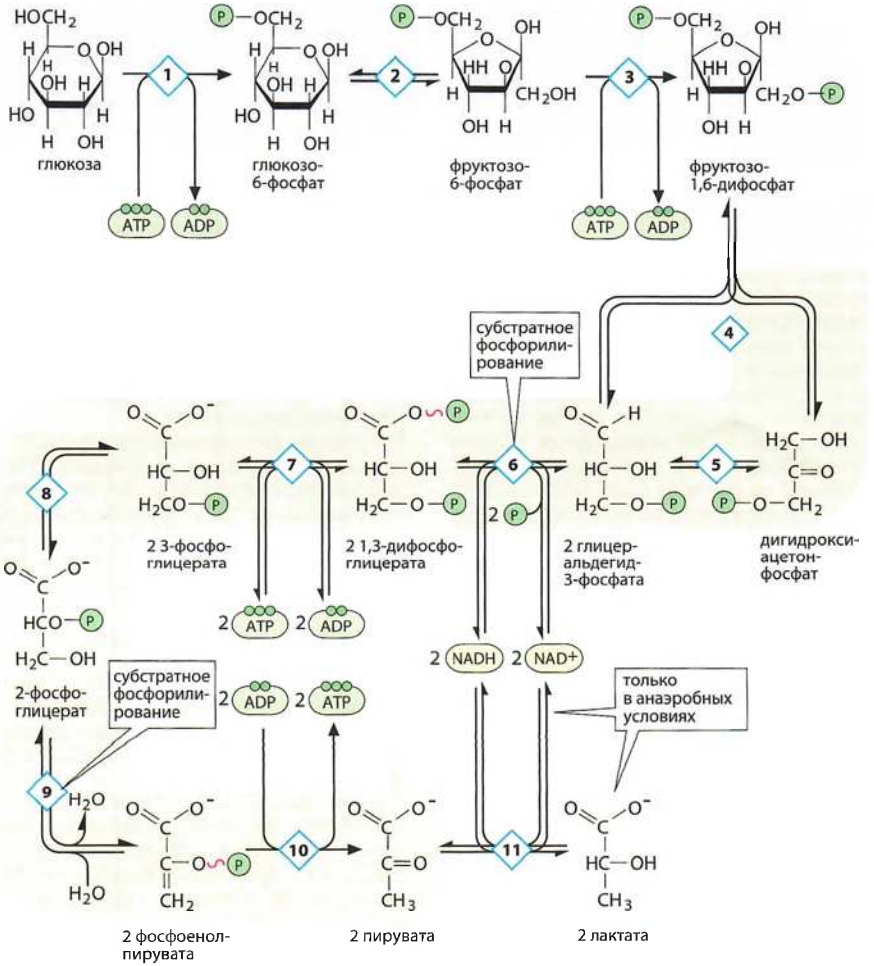
(10) *Пируваткиназа* [**10**] переносит эту фосфатную группу на АДФ. Енолпируват мгновенно превращается в гораздо более стабильный пируват. Реакция пируваткиназы также очень строго контролируется. Это одна из трех реакций в метаболизме животных (наряду со стадией (7) и реакцией тиокиназы в цикле трикарбоновых кислот (с. 124), в которой АТФ образуется вне зависимости от реакций дыхательной цепи.

Таким образом, в процессе гликолиза сначала расходуются две молекулы АТФ (стадии 1 и 3). Затем в результате превращений каждого трехуглеродного фрагмента на стадиях 7 и 10 образуется еще по две молекулы АТФ. В итоге расщепление каждой молекулы глюкозы сопровождается выделением двух молекул АТФ.

Только три реакции из десяти (реакции 1, 3 и 10) сопровождаются значительными изменениями свободной энергии. В каждом из этих случаев равновесие реакции сильно сдвинуто в сторону образования продуктов (с. 28). Все остальные реакции легко обратимы. Те же самые стадии — в обратном направлении — происходят в процессе глюконеогенеза (с. 144) при участии тех же самых ферментов. Вместо необратимых стадий 1, 3 и 10 в глюконеогенезе используются обходные пути.

А. Реакции гликолиза

глюкоза + 2 NAD^+ + 2 АДФ + 2 P_i ⟶ 2 пирувата + 2 NADH + 2 H^+ + 2 АТФ



1 гексокиназа
2 глюкозо-6-фосфатизомераза
3 фосфофруктокиназа
4 альдолаза
5 триозофосфатизомераза
6 глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа
7 фосфоглицераткиназа
8 фосфоглицератмутаза
9 енолаза
10 пируваткиназа
11 лактатдегидрогеназа

ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ

Пентозофосфатный путь (ПФП, другое название — *гексозомонофосфатный шунт*) — окислительный метаболический путь, осуществляющийся в цитоплазме, который, как и гликолиз, начинается от **глюкозо-6-фосфата**. Он является источником двух важных исходных соединений для анаболических процессов — **NADPH**, необходимого, например, для биосинтеза жирных кислот и изопреноидов (с. 160, 168), и предшественника нуклеотидов **рибозо-5-фосфата** (с. 192).

А. Окислительная фаза пентозофосфатного пути

На **окислительных стадиях** ПФП (**А**, слева) глюкозо-6-фосфат превращается в рибулозо-5-фосфат. Процесс сопровождается образованием одной молекулы CO_2 и двух молекул NADPH. В зависимости от метаболического состояния клетки в более сложной **восстановительной фазе** (**Б**, справа) некоторое количество пентозофосфатов может превращаться обратно в гексозофосфаты или включаться в гликолиз. В большинстве клеток не более 10% глюкозо-6-фосфата расщепляется по пентозофосфатному пути.

(1) **Окислительная фаза** начинается с окисления **глюкозо-6-фосфата** под действием *глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*. При этом образуется первая молекула **NADPH**. Второй продукт реакции, **6-фосфоглюконолактон**, представляет собой внутримолекулярный сложный эфир (*лактон*) 6-фосфоглюконата.

(2) Специфическая *гидролаза* расщепляет лактон, освобождая карбоксильную группу **6-фосфоглюконата**.

(3) Последний фермент окислительной фазы, *фосфоглюконатдегидрогеназа*, отщепляет карбоксильную группу 6-фосфоглюконата в виде CO_2 и одновременно окисляет карбоксильную группу у атома С3 до кетогруппы. На этой стадии образуется вторая молекула **NADPH**, а также кетопентоза **рибулозо-5-фосфат**. Под действием изомеразы это соединение превращается в рибозо-5-фосфат — исходное соединение для синтеза нуклеотидов.

Восстановительная фаза ПФП представлена схематично. Функция этой фазы состоит в том, чтобы скоординировать *суммарный* выход NADPH и пентозофосфатов с текущими потребностями клетки. Обычно потребность в NADPH намного выше, чем в пентозофосфатах. В такой ситуации на первой представленной на схеме реакционной стадии шесть молекул рибулозо-5-фосфата превращаются в пять молекул фруктозо-6-фосфата, которые затем изомеризуются в пять молекул глюкозо-6-фосфата. Из глюкозо-6-фосфата в окислительной фазе ПФП вновь могут образовываться молекулы NADPH. Повторение этих реакций в конечном итоге приводит к образованию из одной молекулы глюкозо-6-фосфата шести молекул CO_2 и 12 молекул NADPH, причем без образования пентозофосфатов.

Если клетке кроме NADPH требуется еще и АТФ, она способна направлять продукты восстановительной фазы (фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат) в реакции гликолиза. Дальнейшее расщепление в цикле трикарбоновых кислот и реакциях дыхательной цепи приводит к образованию CO_2 и воды. В сумме из шести молей глюкозо-6-фосфата получается 12 молей NADPH и около 150 молей АТФ. *Инсулин* стимулирует активность ПФП (с. 438). Это не только повышает скорость расщепления глюкозы, но и приводит к образованию дополнительных молекул NADPH, которые используются для синтеза жирных кислот.

Все реакции восстановительной фазы ПФП обратимы. Следовательно, с помощью этих же реакций гексозофосфаты можно превратить в пентозофосфаты. Такая ситуация реализуется при повышении потребностей клетки в пентозофосфатах, например при репликации ДНК в S-фазе клеточного цикла (с. 454).

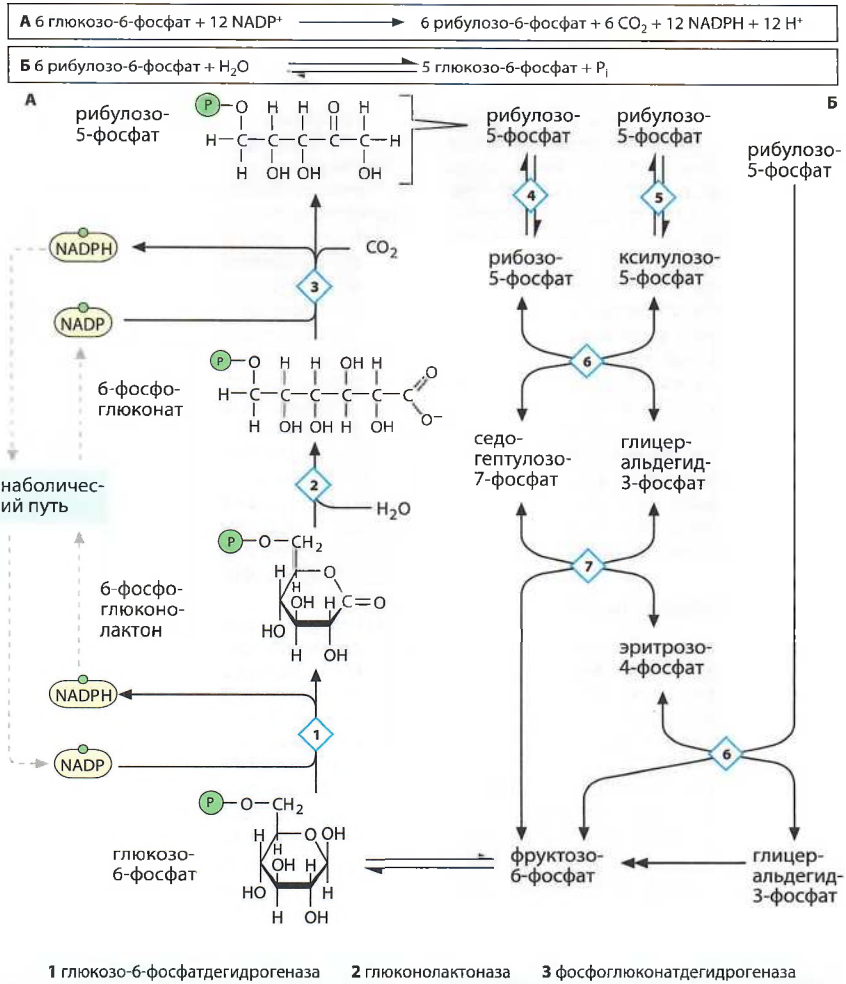
Б. Реакция транскетолазы

Во взаимных превращениях метаболитов восстановительной фазы ПФП наиболее важную роль играют два фермента, переносящие C_2 или C_3 фрагменты от одного сахарофосфата на другой.

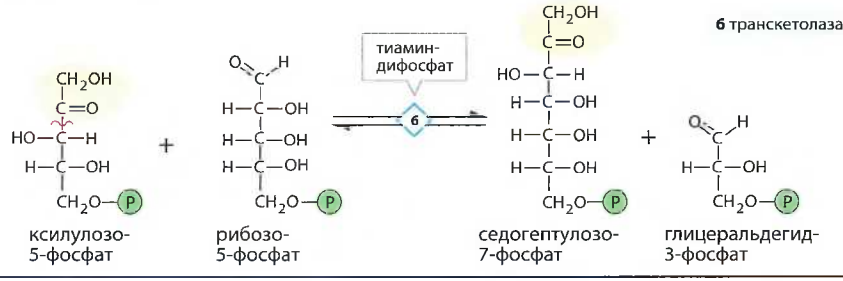
Транскетолаза [**6**] осуществляет перенос C_3-фрагментов. Например, в результате такого превращения два пятиуглеродных сахара превращаются в один семиуглеродный кетосахар седогептулозо-7-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат или наоборот (5 + 5 = 7 + 3). Коферментом в данной реакции служит *тиаминдифосфат* (ТДФ, ТРР, с. 98), который также помогает дегидрогеназам кетокислот (с. 122).

В аналогичном процессе, только без участия ТДФ, *трансальдолаза* [**7**] (см. **А**) катализирует перенос C_3-фрагментов, превращая гептозофосфаты и триозофосфаты в тетрозофосфаты и гексозофосфаты (7 + 3 = 4 + 6).

А. Окислительная фаза пентозофосфатного пути



Б. Реакция транскетолазы



ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

Некоторым тканям и клеткам, таким, как головной мозг и эритроциты, глюкоза требуется постоянно (с. 382). Если с пищей в организм попадает недостаточное количество углеводов, какое-то время уровень глюкозы в крови может поддерживаться за счет *расщепления гликогена в печени* (с. 146). Когда и этот источник сахара исчерпан, начинается синтез глюкозы *de novo* (**глюконеогенез**). Этот процесс происходит главным образом в печени, но также в клетках **почечных канальцев** (с. 348). Главными предшественниками для синтеза глюкозы служат **глюкогенные аминокислоты** (с. 178), образующиеся в основном в процессе гликолиза в мышцах. Другой важный предшественник – **лактат**, образующийся в эритроцитах и мышцах при недостатке кислорода. Глицерин, появляющийся в результате расщепления жиров, тоже может использоваться для глюконеогенеза. Однако превращение жирных кислот в глюкозу в организме животных *невозможно* (с. 154). За счет глюконеогенеза в организме человека за сутки образуется несколько сотен граммов глюкозы.

A. Реакции глюконеогенеза

Многие стадии глюконеогенеза катализируют те же ферменты, что участвуют в гликолизе (с. 141). Однако ферменты [**12**–**15**] являются специфическими ферментами глюконеогенеза и синтезируются только в случае необходимости по сигналу *кортизола* и *глюкагона* (с. 148). Гликолиз протекает исключительно в цитоплазме, тогда как глюконеогенез происходит еще и в *митохондриях* и *эндоплазматическом ретикулуме* (ЭПР). Для синтеза одной молекулы глюкозы в процессе глюконеогенеза расходуются четыре молекулы АТФ и две молекулы ГТФ, т. е. в три раза больше нуклеозидтрифосфатов, чем образуется при гликолизе.

(11) **Лактат** для глюконеогенеза производится в основном в мышцах (цикл Кори, с. 382) и эритроцитах. *Лактатдегидрогеназа* (с. 82) окисляет его до пирувата с выделением молекулы NADH.

(12) Первая стадия глюконеогенеза протекает в *митохондриях*. Это связано с необходимостью сдвига равновесия экзергонической реакции, катализируемой *пируваткиназой* (ΔG = –62 кДж/моль, с. 116). Даже сопряжения с гидролизом АТФ недостаточно для *прямого* превращения пирувата в фосфоенолпируват (ФЕП). Поэтому **пируват** сначала транспортируется в митохондриальный матрикс с помощью монокарбоксилатного переносчика (с. 128) и там под действием *пируваткарбоксилазы* и при участии биотина карбоксилируется до **оксалоацетата**. Оксалоацетат одновременно является промежуточным соединением цикла трикарбоновых кислот. Поэтому *аминокислоты*, которые включаются в цикл или превращаются в пируват, называют глюкогенными кислотами (с. 178).

Образовавшийся в митохондриях оксалоацетат с помощью малатного челночного механизма экспортируется в цитоплазму (с. 128).

(13) В цитоплазме оксалоацетат превращается в **фосфоенолпируват** (ФЕП) под действием *ФЕП-карбоксикиназы*; при этом расходуется одна молекула ГТФ (но не АТФ). Следующие стадии, вплоть до фруктозо-1,6-дифосфата, представляют собой обратные реакции гликолиза. Еще одна молекула АТФ используется при превращении каждого C_3-фрагмента в 1,3-дифосфоглицерат.

Далее две специфические для глюконеогенеза фосфатазы последовательно отщепляют от **фруктозо-1,6-дифосфата** две фосфатные группы. Между этими двумя реакциями происходит изомеризация фруктозо-6-фосфата в **глюкозо-6-фосфат** — еще одна гликолитическая реакция.

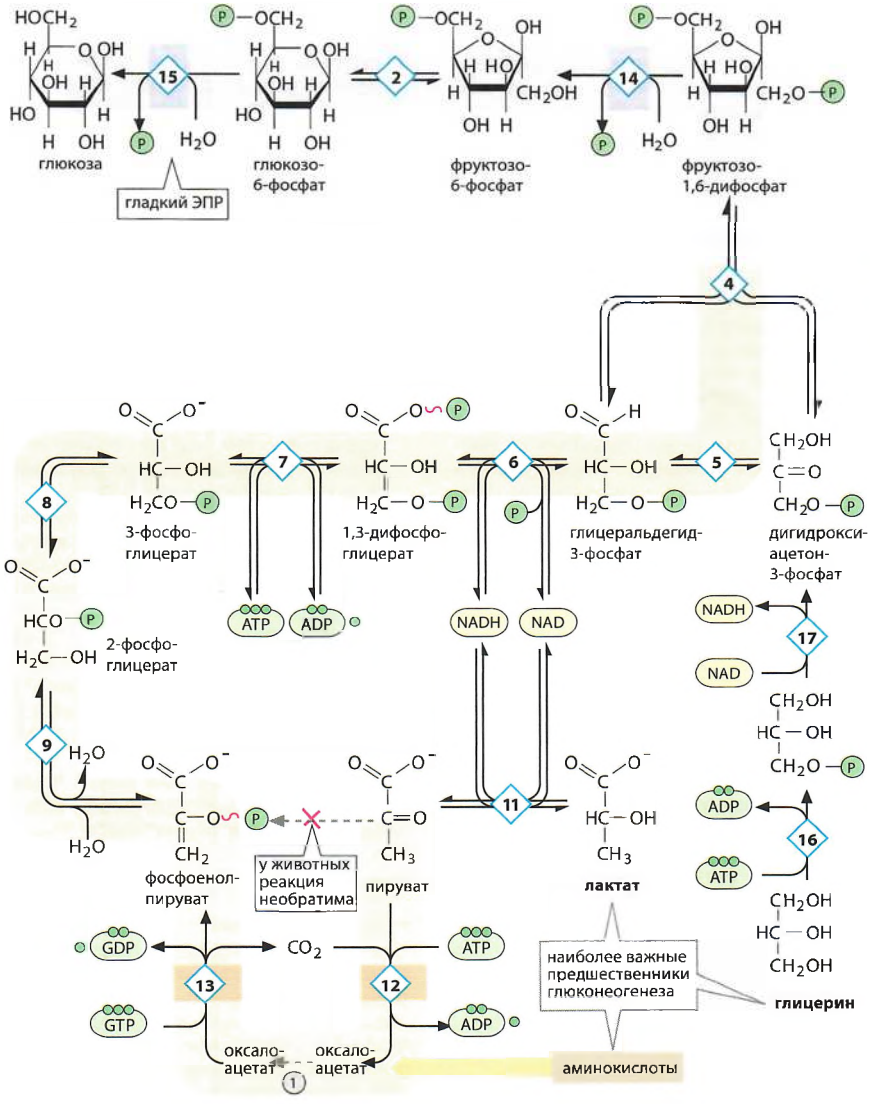
(14) Реакция, катализируемая *фруктозо-1,6-дифосфатазой*, очень важна для регуляции всего процесса в целом (с. 148).

(15) Последний фермент этого пути, *глюкозо-6-фосфатаза*, содержится в печени, но ее нет в мышцах (с. 146). Этот интегральный мембранный белок локализован в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Специфические переносчики позволяют глюкозо-6-фосфату проникнуть в ЭПР, а образовавшейся здесь **глюкозе** выйти в цитоплазму. Отсюда глюкоза наконец попадает в кровь с помощью переносчика Glut-2 (с. 222).

Свободный **глицерин**, образующийся в основном при расщеплении жиров, сначала подвергается фосфорилированию по положению C3 (16). Образующийся **3-глицерофосфат** окисляется под действием NAD^+-зависимой дегидрогеназы до **дигидроксиацетон-3-фосфата** (17) и таким образом включается в глюконеогенез. Еще один FAD-зависимый митохондриальный фермент тоже способен катализировать эту реакцию (это так называемый глицерофосфатный челночный механизм, с. 128).

А. Реакции глюконеогенеза

2 пируват + 4 АТФ + 2 ГТФ + 2 NADH + $2H^+$ ⟶ глюкоза + 4 АДФ + 6 P_i + 2 ГДФ + 2 NAD^+



Ферменты 2–11 перечислены на с. 141

12 пируваткарбоксилаза (биотин)
13 ФЕП-карбоксикиназа (ГТФ)
14 фруктозо-1,6-дифосфатаза
15 глюкозо-6-фосфатаза
16 глицерокиназа
17 глицерин-3-фосфатдегидрогеназа

МЕТАБОЛИЗМ ГЛИКОГЕНА

Полисахарид гликоген (с. 42) используется животными в качестве **запасного источника углеводов**, из которого при необходимости можно получить глюкозофосфаты и глюкозу. Запасание глюкозы в свободном виде невозможно, поскольку ее высокая концентрация создавала бы в клетке очень высокое осмотическое давление и, следовательно, вызывала бы сильный приток воды. В отличие от глюкозы, нерастворимый полимерный гликоген не создает значительного осмотического давления в клетке.

А. Баланс гликогена

В организме человека может содержаться до 450 г гликогена: до 150 г в **печени** и практически все остальное в **мышечной ткани** (с. 382). В других органах и тканях гликогена мало. **Гликоген печени** используется в основном для поддержания *необходимого уровня глюкозы в крови* (с. 388). По этой причине содержание гликогена в печени может изменяться в широком диапазоне и в периоды продолжительного голодания может падать практически до нуля. После исчерпания запасов гликогена в печени для обеспечения организма глюкозой включается процесс глюконеогенеза (с. 144). **Гликоген мышц** служит энергетическим резервом и не участвует в регуляции уровня глюкозы в крови. В мышцах нет глюкозо-6-фосфата, и поэтому они не могут экспортировать глюкозу в кровь. По этой причине вариации содержания гликогена в мышцах не столь велики, как в печени.

Б. Метаболизм гликогена

Гликоген животных, подобно амилопектину растений (с. 42), представляет собой *разветвленный гомополимер глюкозы*. Остатки глюкозы в полимере связаны между собой α1→4-гликозидными связями. К каждому одиннадцатому остатку с помощью α1→6-связи присоединен еще один остаток, от которого начинается новая цепочка связанных между собой α1→4-связями глюкозных звеньев. В результате образуется древовидная структура, состоящая из 50 000 и более остатков глюкозы ($M > 1 \times 10^7$ Да).

Гликоген печени никогда не расщепляется полностью. Обычно укорачиваются только невосстанавливающие концы цепей (они же и удлиняются при избытке глюкозы).

(2) Образование гликозидных связей между молекулами сахаров является *эндергоническим* процессом. Следовательно, сначала в реакции между глюкозо-1-фосфатом и УТФ (UTP) синтезируется активированное соединение – УДФ-глюкоза (с. 102).

(3) Далее *гликогенсинтаза* переносит остатки глюкозы один за другим от молекул УТФ-глюкозы на невосстанавливающие концы доступных ветвей гликогена.

(4) Как только растущая цепь достигает определенной длины (> 11 остатков), *фермент ветвления* отщепляет от нее фрагмент длиной 6–7 остатков и встраивает его внутрь той же или соседней цепи с помощью α1→6-связи. Далее эти **ветви** удлиняются гликогенсинтазой.

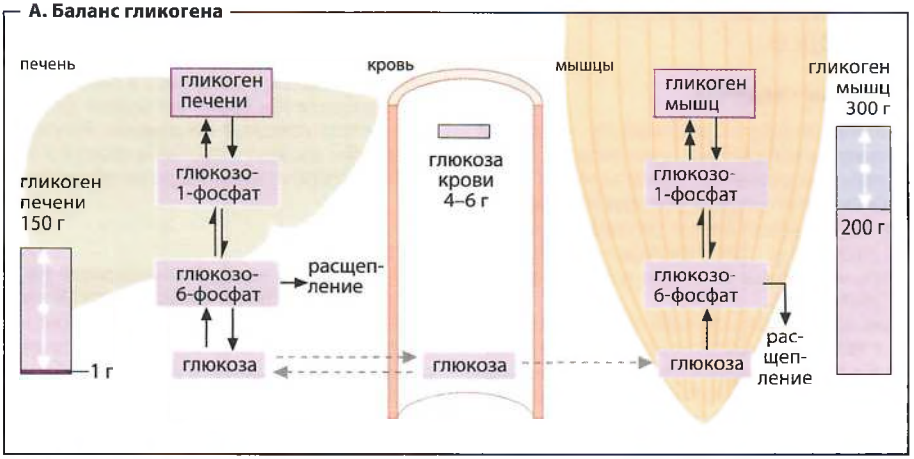
(5) Разветвленная структура гликогена позволяет одновременно высвобождать множество остатков сахаров. Самый важный фермент расщепления гликогена — *гликогенфосфорилаза* — последовательно отщепляет от невосстанавливающих концов цепей остатки **глюкозо-1-фосфата**. Чем больше таких концов, тем больше фермент может атаковать одновременно. Преимущество глюкозо-1-фосфата перед свободной глюкозой заключается в том, что для включения этих молекул в гликолиз или пентозофосфатный путь не нужно расходовать АТФ.

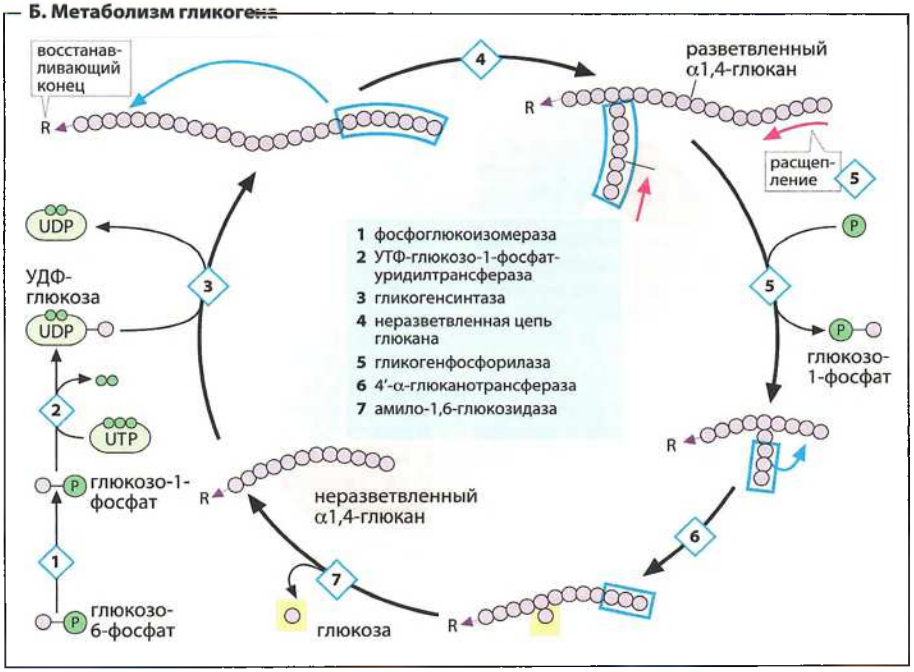
(6), (7) Действие гликогенфосфорилазы останавливается за четыре остатка глюкозы до точки ветвления. Преодолевают это препятствие два других фермента. *Глюканотрансфераза* [**6**] переносит трисахарид от конца боковой цепи на основную цепь, а затем *1,6-глюкозидаза* [**7**] отщепляет последнее оставшееся звено в виде свободной глюкозы и делает следующий участок неразветвленной цепи доступным для действия фосфорилазы.

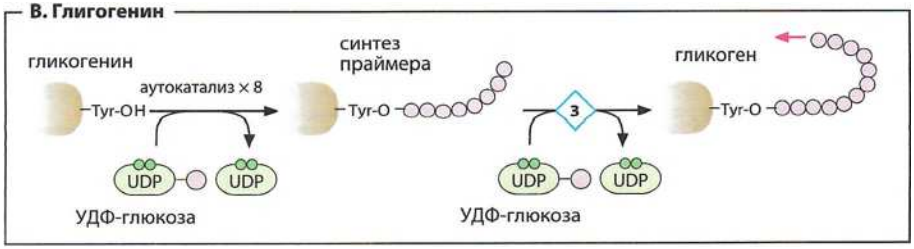
Регуляция метаболизма гликогена с помощью взаимных превращений ферментов и роль гормонов в этом процессе обсуждаются на с. 150.

В. Гликогенин

Нерастворимые молекулы гликогена связаны своими восстанавливающими концами с белком **гликогенином**. Гликогенин обладает ферментативными свойствами, катализирует образование ковалентной связи между первым остатком глюкозы и собственным остатком тирозина и пристраивает к нему еще до семи остатков глюкозы. Только после этого *гликогенсинтаза* начинает свою работу по удлинению цепи.


А. Баланс гликогена
печень
гликоген печени
гликоген печени 150 г
1 г
гликоген печени
глюкозо-1-фосфат
глюкозо-6-фосфат
расщепление
глюкоза
кровь
глюкоза крови 4–6 г
глюкоза
мышцы
гликоген мышц
глюкозо-1-фосфат
глюкозо-6-фосфат
расщепление
глюкоза
гликоген мышц 300 г
200 г


Б. Метаболизм гликогена
восстанавливающий конец
R
4
разветвленный α1,4-глюкан
R
расщепление
5
P
5
P
глюкозо-1-фосфат
UDP
УДФ-глюкоза
3
UDP
2
UTP
P
глюкозо-1-фосфат
1
P
глюкозо-6-фосфат
1 фосфоглюкоизомераза
2 УТФ-глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза
3 гликогенсинтаза
4 неразветвленная цепь глюкана
5 гликогенфосфорилаза
6 4'-α-глюканотрансфераза
7 амило-1,6-глюкозидаза
R
6
R
7
глюкоза
R
неразветвленный α1,4-глюкан


В. Глигогенин
гликогенин
аутокатализ × 8
Тир-ОН
UDP
UDP
УДФ-глюкоза
синтез праймера
Тир-О
3
UDP
UDP
УДФ-глюкоза
гликоген
Тир-О

РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ I

А. Общие сведения

Контроль метаболизма углеводов — сложный процесс, в котором участвуют *гормоны*, *метаболиты* и *коферменты*. Представленная упрощенная схема процесса реализуется в **печени**, где происходят основные реакции метаболизма углеводов (с. 326). Некоторые из описанных здесь механизмов регуляции в других органах не реализуются.

Одна из важнейших функций печени заключается в запасании избытка глюкозы в форме гликогена и в высвобождении глюкозы по мере необходимости (*буферная функция*). Когда резервы глюкозы исчерпаны, печень может обеспечивать организм глюкозой за счет синтеза *de novo* (*глюконеогенез*, с. 144). Кроме того, как и во всех других тканях, в печени происходит расщепление глюкозы в процессе гликолиза. Эти функции должны быть скоординированы между собой. Нет смысла в *одновременном* протекании процессов гликолиза и глюконеогенеза, и синтез и расщепление гликогена тоже не могут происходить параллельно. Такой пустой цикл (с. 110) не реализуется благодаря тому, что важные стадии двух процессов катализируют разные ферменты, которые осуществляют только катаболическую или только анаболическую реакцию. Активность этих ферментов регулируется по-разному. Здесь обсуждаются только эти **ключевые ферменты**.

Гормоны

К гормонам, влияющим на метаболизм углеводов, относятся пептиды *инсулин* и *глюкагон* (с. 438, 442), глюкокортикоид *кортизол* (с. 430) и катехоламин *адреналин* (с. 444).

Инсулин активирует *гликогенсинтазу* [**1**] (с. 150) и индуцирует ферменты гликолиза [**3**, **5**, **7**]. В то же время он ингибирует синтез некоторых ферментов глюконеогенеза [**4**, **6**, **8**, **9**] (с. 252). Наиболее важный антагонист инсулина, **глюкагон**, выполняет противоположную функцию. Он индуцирует ферменты глюконеогенеза [**4**, **6**, **8**, **9**] и подавляет активность *пируваткиназы* [**7**] — ключевого фермента гликолиза. Дополнительное действие глюкагона основано на *взаимопревращениях ферментов* и осуществляется при участии вторичного посредника *цАМФ*. Так ингибируется синтез гликогена [**1**] и активация глюконеогенеза [**2**]. **Адреналин** выполняет в печени похожую функцию. Ингибирование *пируваткиназы* [**7**] глюкагоном тоже происходит в соответствии с механизмом взаимопревращения ферментов.

Глюкокортикоиды, главным образом **кортизол**, индуцируют все ключевые ферменты глюконеогенеза [**4**, **6**, **8**, **9**]. В то же время они индуцируют ферменты, участвующие в расщеплении аминокислот, и тем самым поставляют для глюконеогенеза исходные соединения. Регуляция экспрессии ключевого фермента глюконеогенеза *ФЕП-карбоксикиназы* подробно обсуждается на с. 252.

Метаболиты

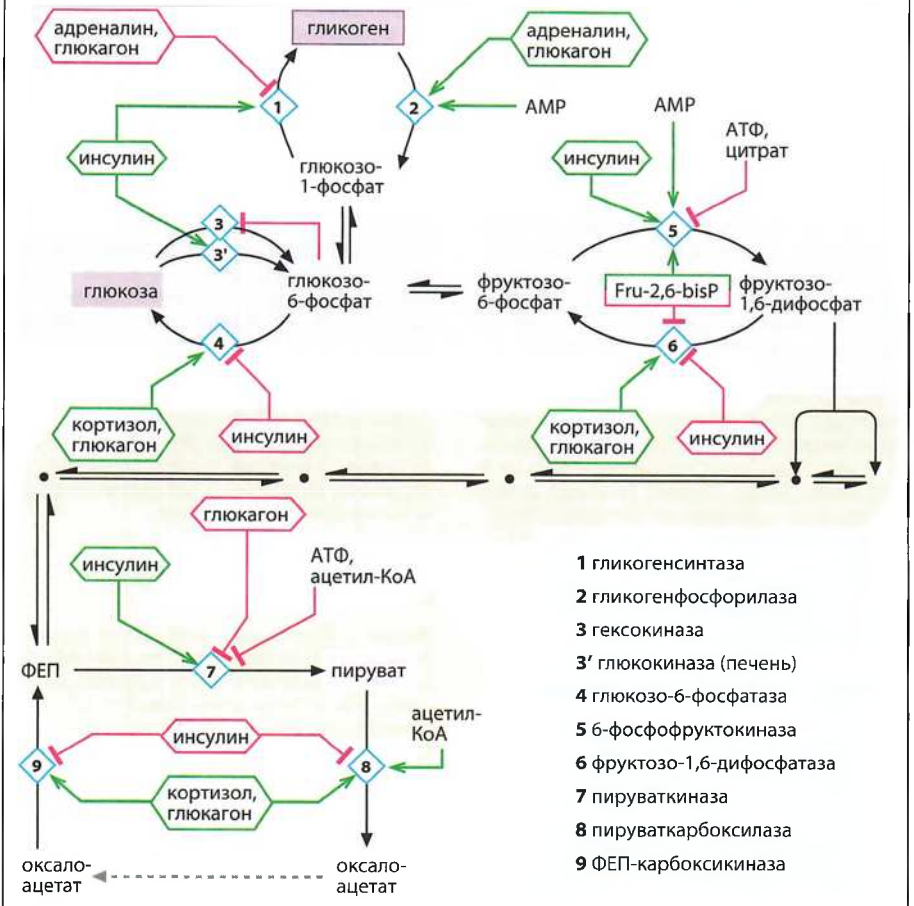
АТФ и **цитрат** в высокой концентрации ингибируют гликолиз путем аллостерической регуляции *фосфофруктокиназы* [**5**]. АТФ также ингибирует *пируваткиназу* [**7**]. Аналогичное действие оказывает **ацетил-КоА**. Эти метаболиты появляются в результате расщепления глюкозы (*ингибирование по принципу обратной связи*). Появление **АДФ** и **АМФ** свидетельствует о недостатке АТФ; эти метаболиты активируют расщепление гликогена и ингибируют глюконеогенез (с. 144).

Б. Фруктозо-2,6-дифосфат

Фруктозо-2,6-дифосфат (Fru-2,6-bp) играет важную роль в метаболизме углеводов. Этот метаболит образуется в небольшом количестве в гепатоцитах из фруктозо-6-фосфата и выполняет исключительно *регуляторную функцию*. Он стимулирует гликолиз путем аллостерической активации *фосфофруктокиназы* [**5**] и ингибирует глюконеогенез путем ингибирования *фруктозо-1,6-дифосфатазы* [**6**].

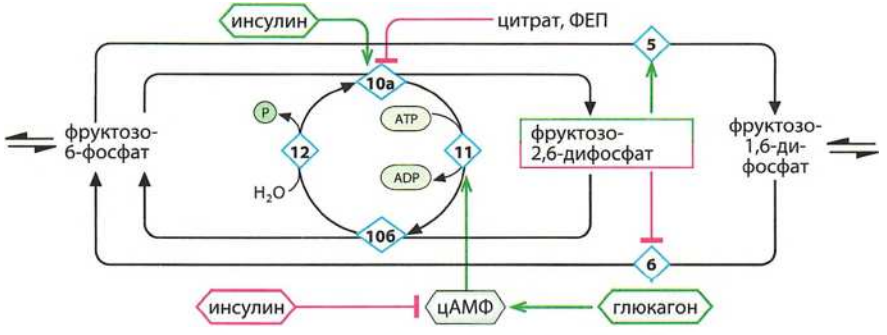
Синтез и расщепление Fru-2,6-bp катализирует один и тот же фермент [**10а**, **10б**]. Если этот фермент присутствует в нефосфорилированной форме [**10а**], он выполняет функцию *киназы* и приводит к *образованию* Fru-2,6-bp. После фосфорилирования под действием цАМФ-зависимой *протеинкиназы А* он выполняет функцию *фосфатазы* [**10б**] и катализирует *расщепление* Fru-2,6-bp до фруктозо-6-фосфата. Равновесие между реакциями (**10а**) и (**10б**) регулируется гормонами. Адреналин и глюкагон повышают уровень цАМФ, что стимулирует активность протеинкиназы А, снижает уровень Fru-2,6-bp и ингибирует гликолиз, но при этом активирует глюконеогенез. Напротив, инсулин активирует форму [**10а**], способствуя тем самым синтезу Fru-2,6-bp и гликолизу. Инсулин, кроме того, ингибирует действие глюкагона, понижая уровень цАМФ (с. 438).

А. Общие сведения



1 гликогенсинтаза
2 гликогенфосфорилаза
3 гексокиназа
3' глюкокиназа (печень)
4 глюкозо-6-фосфатаза
5 6-фосфофруктокиназа
6 фруктозо-1,6-дифосфатаза
7 пируваткиназа
8 пируваткарбоксилаза
9 ФЕП-карбоксикиназа

Б. Фруктозо-2,6-дифосфат



10а 6-фосфофрукто-2-киназа
10б фруктозо-2,6-дифосфатаза
11 протеинкиназа А
12 протеинфосфатаза

РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ II

В этом разделе обсуждаются другие важные механизмы регуляции метаболизма углеводов в мышцах и печени.

А. Компартментализация глюкокиназы

В печени содержится несколько форм (*изоферментов*) гексокиназы. Наиболее важную роль играет очень активная форма фермента, называемая **глюкокиназой** (ГК, или гексокиназа IV). Фермент неактивен при низком содержании глюкозы в крови, поскольку в таких условиях он переносится в ядро клетки (с. 110), где связывается с регуляторным белком GKRP. Под микроскопом (справа) видно, что ГК (красная флуоресценция) сконцентрирована в круглых ядрах клеток (вверху). При повышении уровня глюкозы ГК за несколько минут переносится обратно в цитоплазму (внизу). Перенос ГК в ядро делает невозможным превращение глюкозы, образовавшейся путем гликогенолиза, в глюкозо-6-фосфат, который не может выходить из клеток. Активность некоторых других ферментов гликолиза и глюконеогенеза тоже регулируется путем компартментализации.

Б. Регуляция метаболизма гликогена

Печень является главным органом, отвечающим за гомеостаз глюкозы в организме (с. 326). При высоком содержании глюкозы в крови гепатоциты поглощают глюкозу из кровотока и превращают ее в гликоген (с. 42) и другие метаболиты, а дефицит глюкозы восполняется за счет расщепления гликогена. Скорость образования гликогена определяется активностью *гликогенсинтазы* (внизу справа), а его расщепление контролируется *гликогенфосфорилазой* (внизу слева) (с. 146). На упрощенной схеме метаболизма гликогена отмечены реакции, на которые влияют пептидные гормоны инсулин (с. 438) и глюкагон (с. 442).

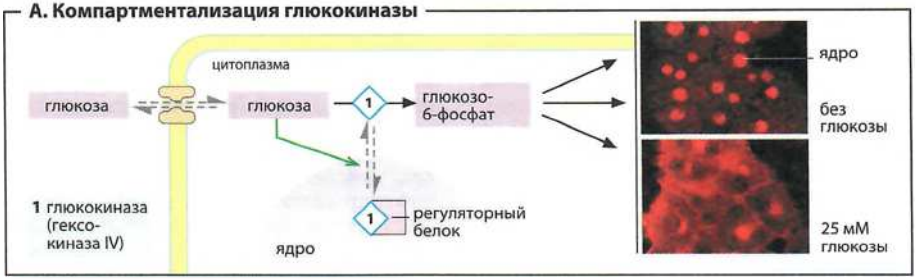
При снижении уровня глюкозы в крови поджелудочная железа начинает секретировать **глюкагон**. Он активирует гликогенолиз и ингибирует синтез гликогена. Связывание глюкагона с рецепторами на плазматической мембране (см. с. 416) через активацию *аденилатциклазы* [**1**] приводит к образованию *вторичного посредника* **цАМФ**. *Протеинкиназа А* (ПК-А) [**3**], активируемая цАМФ, действует на разных этапах: она инактивирует гликогенсинтазу путем *фосфорилирования* и тем самым останавливает синтез гликогена. Кроме того, она активирует другую протеинкиназу [**4**], которая в конечном итоге превращает неактивную форму гликогенфосфорилазы в активную форму также путем фосфорилирования (**взаимопревращения форм ферментов**, с. 110). Активная фосфорилаза высвобождает глюкозу из гликогена в две стадии, и глюкоза поступает в кровь. Когда уровень цАМФ вновь падает, одерживают верх *протеинфосфатазы* [**6**]: они дефосфорилируют различные фосфопротеины каскада, останавливая расщепление гликогена и способствуя его синтезу.

При высоком содержании глюкозы в крови **инсулин** стимулирует синтез гликогена и останавливает гликогенолиз. Через промежуточные продукты реакций он ингибирует *протеинкиназу GSK-3* [**5**] (с. 438) и тем самым предотвращает остановку синтеза гликогена. Кроме того, инсулин препятствует действию глюкагона, снижая уровень цАМФ через активацию *цАМФ-фосфодиэстеразы* (ФДЭ) [**2**]. Наконец, инсулин активирует некоторые *протеинфосфатазы* [**6**], переключая метаболизм гликогена из катаболического в анаболический режим.

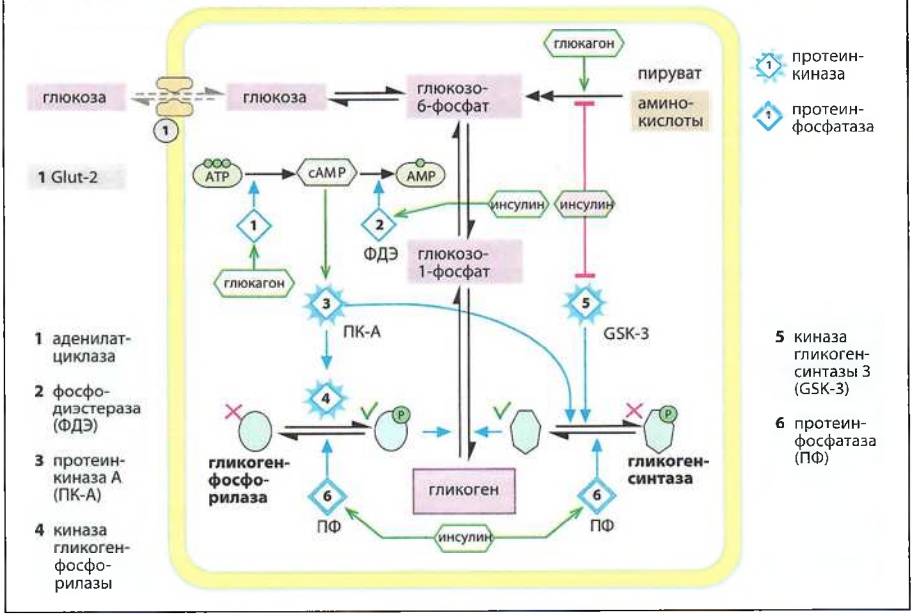
В. Образование АТФ в мышцах в анаэробных условиях

Мышцы, работающие в анаэробных условиях, получают АТФ за счет гликолиза. Они либо поглощают глюкозу из крови с помощью инсулинозависимого переносчика **Glut-4** (с. 222), либо получают ее путем расщепления гликогена. Координация мышечной активности и скорости расщепления гликогена осуществляется посредством нескольких механизмов. Ионы Ca^{2+}, проникающие в саркоплазму перед мышечным сокращением (с. 352), активируют гликогенолиз (1), способствуя получению АТФ. При большом расходе АТФ повышается уровень **АМФ**, что является сигналом исчерпания энергетического запаса. В мышцах это приводит к активации не только гликогенолиза (1), но и *АМФ-зависимой протеинкиназы* (с. 134), что, среди прочего, усиливает поглощение глюкозы с помощью Glut-4 (не показано). Гормон стресса **адреналин** также активирует гликогенолиз, воздействуя на ПК-А (см. **Б**). Образующиеся при гликолизе ионы H^+ переносятся в кровь вместе с лактатом (2), поэтому значительного снижения pH в мышцах не происходит даже при длительной физической нагрузке.

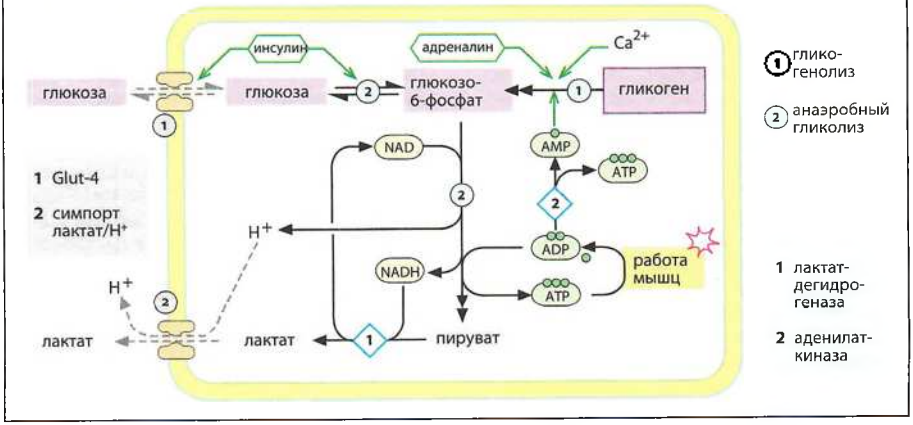
А. Компартментализация глюкокиназы



Б. Регуляция метаболизма гликогена



В. Образование АТФ в мышцах в анаэробных условиях



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Ввиду столь важной роли, которую играет глюкоза в метаболизме всех клеток, нарушения центральных путей углеводного обмена, таких, как гликолиз и глюконеогенез, несовместимы с жизнью. В то же время врожденные патологии (с. 104) ферментов, вовлеченных в метаболизм фруктозы, галактозы и гликогена, встречаются достаточно часто.

А. Непереносимость фруктозы и галактоземия

На начальных этапах метаболизм фруктозы не связан с метаболизмом глюкозы. Лишь на второй и третьей стадиях превращений образуются продукты, которые могут включаться в гликолиз (с. 326). Наиболее распространенным нарушением этого пути является **непереносимость фруктозы** (в Европе встречается с частотой 1:20 000). Заболевание обычно связано с дефектом *альдолазы В* [1], которая в норме превращает фруктозо-1-фосфат в глицеральдегид и дигидроксиацетонфосфат. Острые симптомы (тошнота, нарушения пищеварения, неврологические расстройства) проявляются лишь тогда, когда ребенок употребляет в пищу продукты, содержащие фруктозу (фрукты, мед, сахар домашнего приготовления и др.). Длительное потребление фруктозы может привести к необратимому повреждению печени. Биохимической основой нарушения является *исчерпание в клетках АТФ и фосфата*, поскольку поступающая с пищей фруктоза фосфорилируется, но дальше не расщепляется. Кроме того, накапливающийся *фруктозо-1-фосфат* ингибирует гликолиз и глюконеогенез. Лечение заключается в постоянной диете с минимально возможным содержанием фруктозы.

Классическая форма **галактоземии** (встречается с частотой 1:40 000) связана с недостаточностью *галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы* [2]. При отсутствии этого фермента галактоза не может включаться в гликолиз (с. 326). Когда новорожденные получают молоко (и, следовательно, лактозу, с. 40), у них возникает рвота и судороги. Также возможны нарушения функции печени и почек, что может привести к смертельному исходу, если заболевание не будет вовремя диагностировано. Кроме свободной галактозы в крови накапливаются такие метаболиты, как *галактозо-1-фосфат* и продукт восстановления галактозы сахароспирт *галактит*. Галактит, в частности, повреждает хрусталик глаза и ингибирует синтез гликогена. Большинство осложнений этого нарушения могут быть устранены с помощью диеты с низким содержанием галактозы.

Б. Нарушения метаболизма гликогена

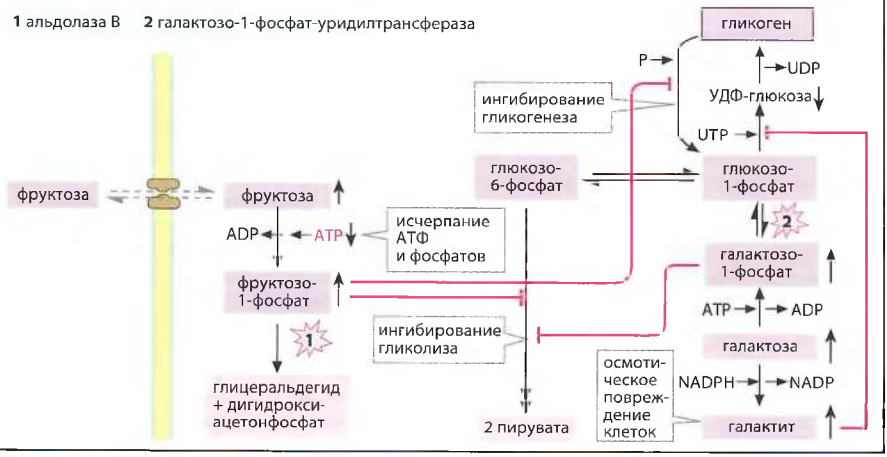
К нарушениям метаболизма гликогена, или **гликогенозам**, относится целая группа врожденных заболеваний. В Германии различные нарушения из этой группы встречаются у одного из 10 000–20 000 новорожденных. На сегодняшний день известно не менее 12 форм заболеваний, многие из которых названы по имени впервые описавших их врачей. Наиболее важные гликогенозы с указанием их причин и симптомов перечислены в таблице. На долю гликогенозов типа I, II и IV приходится около 70% случаев, тогда как все остальные варианты встречаются значительно реже.

Гликогенозы в основном поражают органы, в которых происходит активный метаболизм гликогена, а именно печень и мышцы. Отложение большого количества гликогена часто (но не всегда) приводит к разрастанию и/или повреждению соответствующих тканей. Кроме мышечной слабости типичным симптомом заболевания является гипогликемия (низкий уровень глюкозы в крови).

Тип I (*болезнь фон Гирке*) — пример нарушения метаболизма гликогена. Это нарушение было описано еще в 1952 г. как патология, связанная с ферментной недостаточностью. Причиной заболевания является дефект *глюкозо-6-фосфатазы* [3], из-за него печень не может выделять в кровь глюкозу, образовавшуюся при расщеплении гликогена или при глюконеогенезе. Мышцы, в которых этого фермента нет (с. 146), не повреждаются.

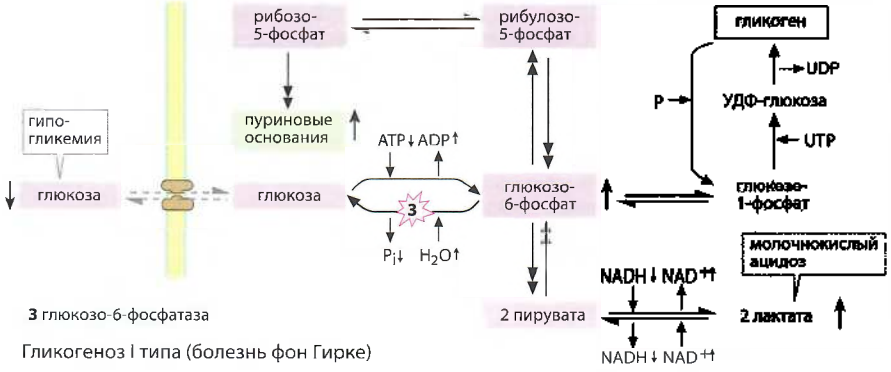
Первым симптомом заболевания, проявляющимся вскоре после рождения, является тяжелая *гипогликемия*, не поддающаяся лечению глюкагоном. Позднее наблюдаются нарушения роста, увеличивается размер печени (*гепатомегалия*). Поскольку глюкозо-6-фосфат не может превращаться в глюкозу, он включается в другие метаболические пути, такие, как гликолиз, пентозофосфатный путь и синтез гликогена. Это приводит не только к увеличению продукции гликогена, но и к *молочнокислому ацидозу* и усиленному синтезу пуриновых оснований, что выражается в виде *гиперурикемии* (с. 196). Усиливается расщепление липидов и образование кетоновых тел (*ацетонемия*). Для компенсации метаболической гипогликемии больные вынуждены постоянно употреблять в пищу углеводы. Строгое следование диете позволяет таким больным прожить достаточно долго.

А. Непереносимость фруктозы и галактоземия



Б. Нарушения метаболизма гликогена

Тип	Название	Поврежденный фермент	Симптомы
0	—	гликогенсинтаза	жировое перерождение печени, гипогликемия при голодании
I	Болезнь фон Гирке	глюкозо-6-фосфатаза	гепатомегалия, гипогликемия, молочнокислый ацидоз, ацетонемия, гиперурикемия
II	Болезнь Помпе	кислая α-гликозидаза	гепатомегалия, мышечная слабость
III	Болезнь Форбса–Кори	4′-α-глюканотрансфераза	гепатомегалия, цирроз, гипогликемия, слабость сердечной мышцы
IV	Болезнь Андерсона	глюканветвящий фермент	цирроз, мышечная слабость
V	Синдром МакАрдла	гликогенфосфорилаза мышц	мышечная слабость, судороги
VI	—	гликогенфосфорилаза печени	гепатомегалия, гипогликемия при голодании, ацетонемия



3 глюкозо-6-фосфатаза

Гликогеноз I типа (болезнь фон Гирке)

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

К группе **липидов** относится множество соединений, сильно различающихся по структуре, но объединенных выраженными гидрофобными свойствами. Наиболее важные классы веществ этой группы перечислены на с. 46.

За исключением *изопреноидов* (вверху справа), почти все важные для метаболизма человека липиды в качестве основного элемента структуры содержат спирт (*глицерин* или *сфингозин*), связанный с *жирными кислотами* и другими компонентами. Таким образом, метаболизм жирных кислот играет центральную роль в метаболизме липидов.

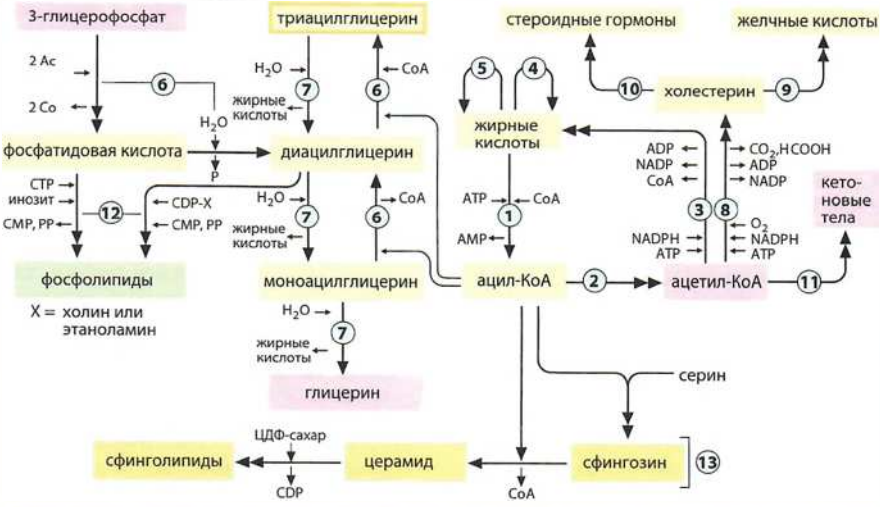
A. Метаболизм липидов

Здесь представлена лишь упрощенная схема липидного обмена, без указания всех задействованных кофакторов. В то время как синтез и расщепление жирных кислот осуществляются растворимыми ферментами, в превращениях сложных липидов участвуют ферменты, интегрированные в мембраны гладкого эндоплазматического ретикулума (гЭПР).

Метаболические пути

- Прежде чем жирные кислоты смогут расщепиться или встроиться в другие соединения, они должны связаться с коферментом А с образованием более реакционноспособных производных (**активация жирных кислот**, **1**).
- Расщепление активированных производных жирных кислот в реакциях **β-окисления** (**2**) происходит в матриксе митохондрий. В этом процессе образуются ацетил-КоА и восстановленные коферменты (NADH и QH_2), которые используются в дыхательной цепи для синтеза АТФ. Перенос ацетил-КоА в митохондрии осуществляется с помощью *карнитинового челнока* (не показано, см. с. 156).
- Ацетил-КоА, кроме того, является исходным соединением для **синтеза жирных кислот** (**3**) в цитоплазме. В роли восстанавливающего агента выступает NADPH, поступающий главным образом из реакций пентозофосфатного пути. Источником ацетил-КоА служит цитрат, экспортируемый из митохондрий (с. 128).
- Биосинтез жирных кислот позволяет получить насыщенную *пальмитиновую кислоту* (C_{16}). Более длинные жирные кислоты синтезируются в процессе **удлинения жирных кислот** (**4**) в гЭПР (подробнее см. на с. 162).
- Человеческий организм способен синтезировать некоторые ненасыщенные жирные кислоты из насыщенных кислот (**десатурация жирных кислот**, **5**), однако двойная связь может вводиться лишь до положения С9. Наиболее важным продуктом десатурации является *олеиновая кислота*.
- *Нейтральные жиры* (триацилглицерины) синтезируются из ацил-КоА и 3-глицерофосфата путем последовательного переноса ацильных групп (**липогенез**, **6**). Важными промежуточными соединениями этого процесса являются *фосфатидаты*, которые могут расщепляться с образованием диацилглицеринов или далее превращаться в фосфолипиды (см. ниже).
- В ходе расщепления жиров *липазы* высвобождают три ацильных остатка в виде анионов жирных кислот (**липолиз**, **7**).
- *Холестерин* является предшественником всех стероидов. Его многостадийный синтез протекает в печени и периферических тканях (**синтез холестерина**, **8**).
- В количественном отношении важнейшими производными холестерина являются желчные кислоты, обладающие выраженными амфифильными свойствами. Они синтезируются в печени (**синтез желчных кислот**, **9**) и служат для растворения жиров и других липидов в желчи и в кишечнике.
- **Синтез стероидных гормонов** (**10**) — процесс очень сложный. Он осуществляется специализированными клетками эндокринных желез.
- **Кетоновые тела** (**11**) — продукты расщепления жирных кислот. В некоторых случаях, особенно при голодании, они служат ценным энергетическим субстратом для мышц, ЦНС и других органов (с. 388).
- При **синтезе фосфолипидов** (**12**) аминоспирты или инозит присоединяются к фосфатидатам и диацилглицерину; активированными предшественниками в этом процессе служат производные ЦДФ.
- **Синтез сфинголипидов** (**13**) происходит аналогичным образом на основе *церамида*. В отличие от глицеролипидов, большинство сфинголипидов в качестве полярного компонента содержат не фосфатную группу, а остаток моно- или олигосахарида.

А. Метаболизм липидов



	Путь	С.	Субстрат → продукт	Ключевые ферменты	Регуляция
1	Активация ЖК (ММ, ПМ)	161	ЖК→ацил-КоА	—	—
2	β-окисление (ММ)	157	ацил-КоА→ n ацетил-КоА	карнитинацил-трансфераза I	NAD+/NADH, ацил-КоА (с. 113), пищевые липиды↑
3	Синтез ЖК (Ц)	161	n ацетил-КоА→ ацилКоА	цитратлиаза ацетил-КоА-карбоксилаза синтаза жирных кислот	Инс↑, кор⊥ инс↑, цитрат↑ (с. 113) кор⊥, АМФК⊥, ацил-КоА⊥, инс↑, кор⊥
4	Элонгация ЖК (гЭПР)	163	удлинение ЖК	—	—
5	Десатурация ЖК (гЭПР)	163	насыщенная ЖК→ ненасыщенная ЖК	—	—
6	Липогенез (гЭПР)	165	глицерин, ацил-КоА→ триацилглицерин	—	Гормоны, в том числе инс↑, лептин⊥, соматотропин⊥
7	Липолиз (ПМ, Ц)	341	триацилглицерин→ глицерин, ЖК	липопротеинлипаза, гормонозависимая липаза	Инс↑, ЖТ
8	Синтез холестерина (Ц, гЭПР)	167	ацетил-КоА→ холестерин	ГМГ-КоА-редуктаза	Инс↑, Т3↑, холестерин⊥, цАМФ↑, АМФК↑
9	Синтез желчных кислот	331	холестерин→ желчные кислоты	7α-гидроксилаза (с. 330)	Желчные кислоты⊥
10	Синтез стероидных гормонов (гЭПР)	435	холестерин→ гормоны	холестеринэстераза, белок StAR (с. 434)	Гландулярные гормоны
11	Образование кетоновых тел	329	ацетил-КоА→ кетоновые тела	—	—
12	Синтез фосфо-липидов (гЭПР)	165	диацилглицерин→ фосфолипиды		
13	Синтез сфинголипидов	165	сфингозин→ сфинголипиды		

АМФК — АМФ-зависимая протеинкиназа; гЭПР — гладкий эндоплазматический ретикулум; ЖК — жирные кислоты; ЖТ — жировая ткань; инс — инсулин; кор — кортизол; ММ — матрикс митохондрий; ПМ — плазматическая мембрана; Ц — цитоплазма

РАСЩЕПЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: β-ОКИСЛЕНИЕ

Попадая в клетку, жирные кислоты активируются путем связывания с коферментом А — образуется **ацил-КоА**. Этот процесс катализируют несколько *ацил-КоА-синтаз* с различной субстратной специфичностью и различной локализацией. Дальнейшая судьба жирной кислоты также зависит от ее типа. Кислоты с *короткой* (C_4–C_6) или *средней* (C_8–C_{10}) *цепью* связываются с монокарбоксилатным переносчиком (с. 129) и активируются в митохондриальном матриксе до ацил-КоА. *Длинноцепочечные жирные кислоты* (C_{12}–C_{18}) превращаются в ацил-КоА на внешней мембране митохондрий и затем переносятся через мембрану с помощью **карнитинового челночного механизма**. Затем все три группы кислот расщепляются в процессе **β-окисления**. В отличие от них, *жирные кислоты с очень длинной цепью* (>C_{18}) и *жирные кислоты с разветвленной цепью* доставляются в *пероксисомы*, где и подвергаются расщеплению (с. 236).

А. Перенос длинноцепочечных жирных кислот

Перенос длинноцепочечных жирных кислот (C_{12}–C_{18}) через внутреннюю мембрану митохондрий осуществляется специфической транспортной системой. Сначала ацильные группы переносятся на **карнитин** с помощью *карнитинацилтрансферазы I* [**1а**] на внешней мембране митохондрий, а затем они попадают в митохондриальный матрикс в виде **ацилкарнитина** в обмен на свободный карнитин (*ацилкарнитин/карнитин-антипорт*). Здесь митохондриальный изофермент *карнитинацилтрансфераза II* [**1б**] катализирует перенос ацильной группы обратно на КоА.

Этот **челночный механизм** *лимитирует скорость* всего процесса расщепления жирных кислот. Малонил-КоА ингибирует активность карнитинацилтрансферазы (с. 154) и тем самым останавливает транспорт жирных кислот в митохондрии. Образование малонил-КоА *ацетил-КоА-карбоксилазой* находится под строгим тканеспецифическим контролем.

Б. Расщепление жирных кислот: β-окисление

Расщепление жирных кислот в матриксе митохондрий происходит в результате серии окислительных реакций, в которых от активированных жирных кислот последовательно отщепляются C_2-звенья в виде активированной уксусной кислоты (**ацетил-КоА**). В этом процессе каждая CH_2-группа ацильного остатка у атома С3 (β-атом) окисляется с образованием кетогруппы, поэтому процесс называется **β-окислением**. Образующиеся в ходе реакции восстановленные коферменты поступают в дыхательную цепь. Как в пространственном, так и в функциональном отношении β-окисление тесно связано с циклом трикарбоновых кислот (с. 124) и дыхательной цепью (с. 130).

(1) На первой стадии β-окисления происходит дегидрирование ацил-КоА по атомам С2 и С3 с образованием ненасыщенного **Δ²-еноил-КоА** с *транс*-конфигурацией двойной связи. Оба атома водорода сначала передаются от *FAD-зависимой ацил-КоА-дегидрогеназы* на **электронпереносящий флавопротеин** (**ETF**). Затем *ETF-дегидрогеназа* [**5**] переносит их от ETF на компонент *дыхательной цепи* (с. 130) убихинон (кофермент Q).

(2) На второй стадии процесса происходит присоединение молекулы воды по двойной связи еноил-КоА (*гидратация*) с образованием **β-гидроксиацил-КоА**.

(3) Далее ОН-группа у атома С3 окисляется до карбонильной группы (*дегидрирование*). В результате образуется **β-кетоацил-КоА**, а восстановительные эквиваленты переносятся на NAD^+, который также передает их в дыхательную цепь.

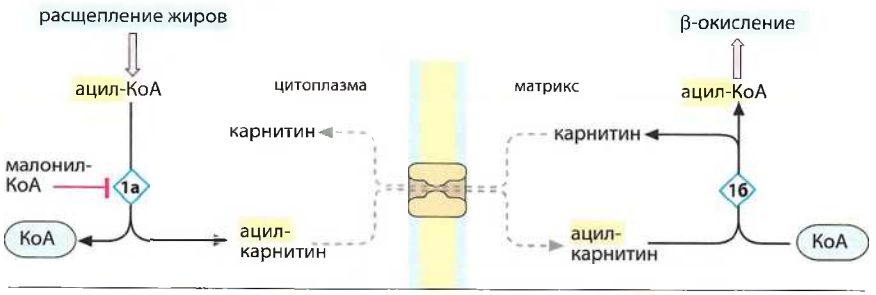
(4) Теперь β-кетоацил-КоА под действием *ацилтрансферазы* распадается на **ацетил-КоА** и **укороченный на два атома углерода ацил-КоА** (так называемое *тиолитическое расщепление*).

В реакциях β-окисления участвуют различные изоферменты с избирательной активностью по отношению к жирным кислотам определенной длины. Для полного расщепления длинноцепочечной жирной кислоты требуется несколько циклов таких реакций (например, восемь в случае стеарил-КоА (С18:0).

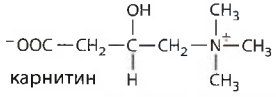
При полном расщеплении пальмитиновой кислоты образуется 106 молекул АТФ, что соответствует энергетическому выходу 3300 кДж/моль. Такой высокий энергетический выход делает жиры идеальной формой хранения энергии (с. 382). Между приемами пищи β-окисление жирных кислот служит источником энергии для многих тканей, включая мышцы и почки, тогда как в печени за счет этих реакций в основном образуются кетоновые тела. В головном мозге и в эритроцитах β-окисление не происходит.

Наиболее важным регулятором процесса является отношение NAD^+/NADH. Если дыхательная цепь не расходует NADH, из-за недостатка NAD^+ останавливается не только цикл трикарбоновых кислот, но и β-окисление.

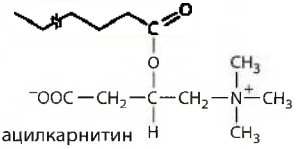
А. Перенос длинноцепочечных жирных кислот



1a карнитинацилтрансфераза I
16 карнитинацилтрансфераза II

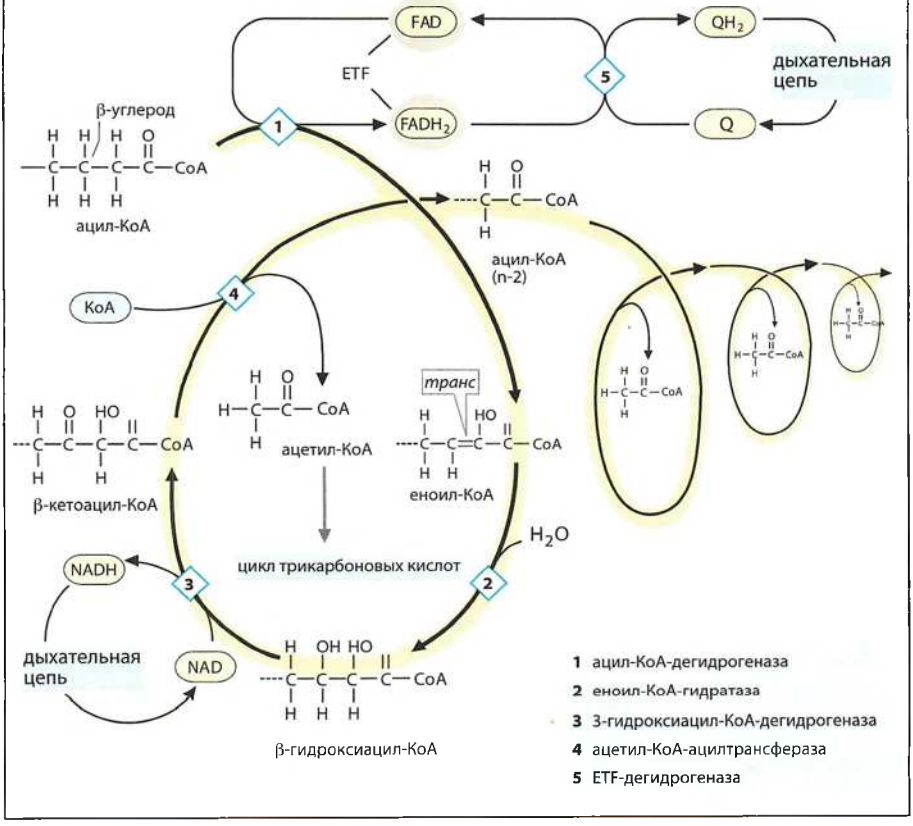


карнитин



ацилкарнитин

Б. Расщепление жирных кислот: β-окисление



ДРУГИЕ ПУТИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

А. Расщепление ненасыщенных жирных кислот

Ненасыщенные жирные кислоты обычно содержат двойную *цис*-связь в положении 9 или 12 (например, линоленовая кислота 18:2; 9,12). Как и в случае насыщенных кислот, их расщепление происходит путем β-окисления, но только до двойной связи у атома С9. Поскольку еноил-КоА-гидратаза активна только по отношению к субстратам с *транс*-конфигурацией двойной связи, соответствующий еноил-КоА под действием изомеразы сначала превращается из *цис*-изомера в *транс*-изомер (**1**). Теперь β-окисление может продолжаться дальше до тех пор, пока не образуется укороченное *транс*-Δ^2, *цис*-Δ^4-производное, которое не может изомеризоваться, как раньше, и поэтому восстанавливается при участии NADPH до транс-Δ^3-производного (**2**). После перегруппировки этого соединения под действием *еноил-КоА-изомеразы* [**1**] β-окисление наконец завершается.

Б. Другие пути расщепления жирных кислот

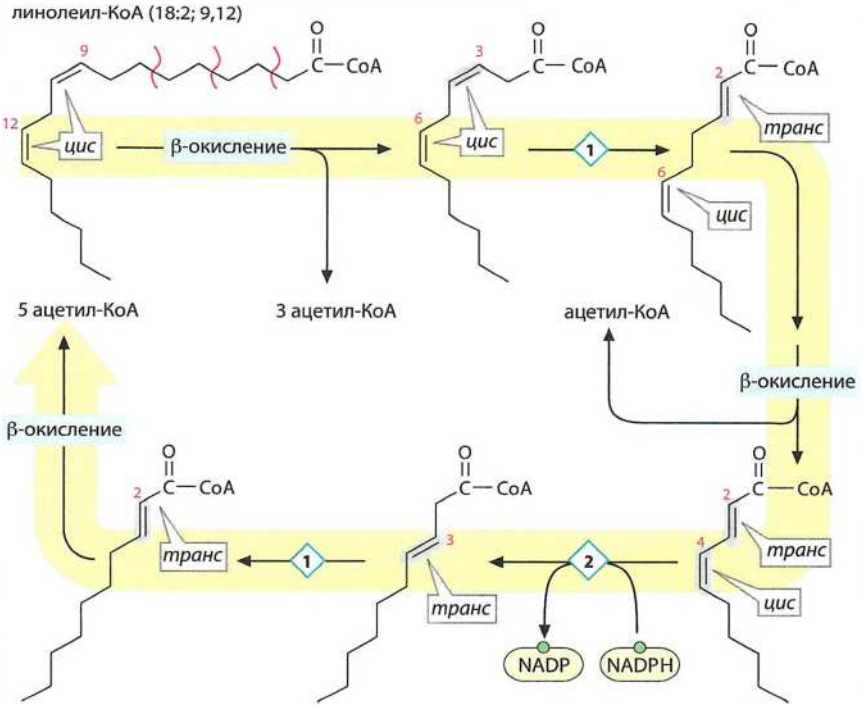
1. Жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода расщепляются так же, как и «нормальные» жирные кислоты, — путем β-окисления в митохондриях (с. 156). На последней стадии процесса вместо ацетил-КоА образуется **пропионил-КоА**. Эта активированная трехатомная карбоновая кислота, которая также является промежуточным продуктом метаболизма аминокислот, далее превращается в **сукцинил-КоА** (с. 180).

2. Расщепление метил-разветвленных жирных кислот (таких, как фитановая кислота) начинается в *пероксисомах* по механизму *α-окисления*. При этом *α-гидроксилаза* гидроксилирует α-атом углерода (с. 236). Затем жирная кислота окисляется и декарбоксилируется с образованием пристановой кислоты (не показано). Далее следуют реакции *β-окисления* (по-прежнему в пероксисомах), в результате которых поочередно образуются ацетил-КоА и пропионил-КоА. Когда в цепи остается восемь атомов углерода, жирная кислота доставляется в митохондрии, где расщепляется далее, как жирная кислота со средней длиной цепи.

3. Небольшое количество жирных кислот расщепляется в **эндоплазматическом ретикулуме** по механизму **ω-окисления**. Эта реакция заключается в гидроксилировании концевой метильной группы жирной кислоты под действием системы цитохрома Р450 (с. 334) с последующим окислением дегидрогеназами до образования карбоксильной группы. Возникающая **дикарбоновая кислота** расщепляется далее по механизму β-окисления до дикарбоновой кислоты из 6–10 атомов углерода. Такие соединения уже достаточно хорошо растворимы в воде и могут подвергаться дальнейшему расщеплению, подобно жирным кислотам со средней длиной цепи, или выводиться из организма с мочой.

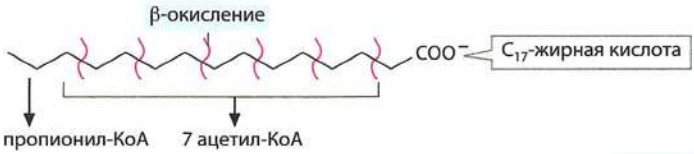
Жирная кислота (примеры)	Место активации	Транспорт	Расщепление	Дополнительные реакции
ЖК с **короткой** (C_4–C_6) и **средней** (C_8–C_{10}) цепью, напр. масляная, капроновая, каприловая, каприновая	Внешняя мембрана митохондрий	Монокарбоксилатный транспорт в митохондрии	**β-окисление** в митохондриях	—
ЖК с **длинной цепью** (C_{12}–C_{20}), **насыщенные с четным числом атомов**, напр. пальмитиновая, стеариновая	Внешняя мембрана митохондрий	Карнитиновый челнок в митохондрии	**β-окисление** в митохондриях	—
ЖК с **очень длинной цепью** ($\geqslant C_{20}$), некоторые ЖК с длинной цепью, **метил-разветвленные** ЖК, напр. фитановая, **ксенобиотики**	Мембрана пероксисом	В пероксисомах	**α- и β-окисление** в пероксисомах до ЖК со средней и короткой цепью, перенос и расщепление в митохондриях	При β-окислении в пероксисомах АТФ не накапливается, но образуется H_2O_2
Ненасыщенные, длинноцепочечные ЖК (C_{12}–C_{20}), напр. олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая	Внешняя мембрана митохондрий	Карнитиновый челнок в митохондрии	**β-окисление** в митохондриях	Перенос двойной связи с последующим восстановлением *транс*-производных
ЖК с **нечетным числом атомов**, напр. маргариновая	Внешняя мембрана митохондрий	Карнитиновый челнок в митохондрии	**β-окисление** в митохондриях	Конечный продукт пропионил-КоА превращается в сукцинил-КоА
Некоторые ЖК и **ксенобиотики**	—	В ЭПР	**ω-окисление** в ЭПР	Конечный продукт C_6–C_{10} дикарбоновые кислоты

А. Расщепление ненасыщенных жирных кислот



1 еноил-КоА-изомераза — сдвиг и изомеризация двойной связи
2 диеноил-КоА-редуктаза — восстановление и сдвиг двойной связи

Б. Другие пути расщепления жирных кислот



1. Жирная кислота с нечетным числом атомов углерода



2. Метил-разветвленная жирная кислота



3. ω-Окисление

БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

При избытке в пище энергетически богатых веществ они расходуются на производство жирных кислот. Особенно это касается белков и глюкозы.

Биосинтез жирных кислот происходит в основном в печени, а также в жировой ткани. Отдельные стадии процесса катализирует полифункциональная ферментативная система — *синтаза жирных кислот*. Фермент локализован в цитоплазме и для активации нуждается в присутствии ацетил-КоА. В ходе циклической реакции к этой ацетильной группе семь раз присоединяется C_2-фрагмент. Восстанавливающим агентом служит NADPH. Конечный продукт реакции — насыщенная *пальмитиновая кислота* (C_{10}), которая далее может превращаться в другие жирные кислоты (с. 162).

А. Биосинтез жирных кислот

1. Реакции. Перед началом синтеза осуществляется еще одна очень важная реакция, катализируемая *ацетил-КоА-карбоксилазой* [**1**]. В ходе АТФ-зависимого карбоксилирования ацетил-КоА образуется **малонил-КоА**, необходимый для первой стадии процесса. Биотинсодержащая карбоксилаза *активируется* за счет дефосфорилирования (по сигналу инсулина) и *инактивируется* АМФ-зависимой протеинкиназой (АМФК; с. 134). *Цитрат* является аллостерическим активатором процесса, а конечный продукт синтеза *пальмитоил-КоА* ингибирует карбоксилазу.

Сам циклический процесс сборки жирных кислот катализирует мультифункциональная *синтаза жирных кислот*. Первый цикл синтеза начинается с переноса ацетогруппы с ацетил-КоА на периферический остаток цистеина в молекуле фермента (Cys-SH; см. ниже) [**2**]. В то же время малонильная группа переносится с малонил-КоА на 4′-фосфопантетеиновую группу (Pan-SH; см. ниже) [**3**]. Далее цепочка удлиняется за счет соединения ацетогруппы (или ацильной группы в последующих циклах) с малонильной группой с одновременным декарбоксилированием [**4**]. Три следующие стадии (восстановление 3-кетогруппы [**5**], отщепление воды [**6**] и еще одно восстановление [**7**]) в принципе соответствуют обратным реакциям процесса β-окисления, только в качестве восстановителя в них используется NADPH, а не NADH. Источником NADPH является пентозофосфатный цикл (с. 142) и реакция, катализируемая яблочным ферментом (с. 126). Наконец, удлинившийся ацильный остаток переносится обратно на периферический остаток цистеина [**2**], и цикл повторяется после связывания Pan-SH с новой малонильной группой. Через семь циклов, когда ацильная группа состоит уже из 16 атомов углерода, в результате гидролитического расщепления высвобождается **пальмитат** [**8**].

2. Структура синтазы жирных кислот. Реакции [**2–8**] осуществляет *синтаза жирных кислот* — компактная многофункциональная ферментная система. У позвоночных фермент состоит из двух идентичных полипептидных цепей, образующих димер х-образной формы. Каждая пептидная цепь (M = 272 кДа) катализирует все семь реакций синтеза пальмитата.

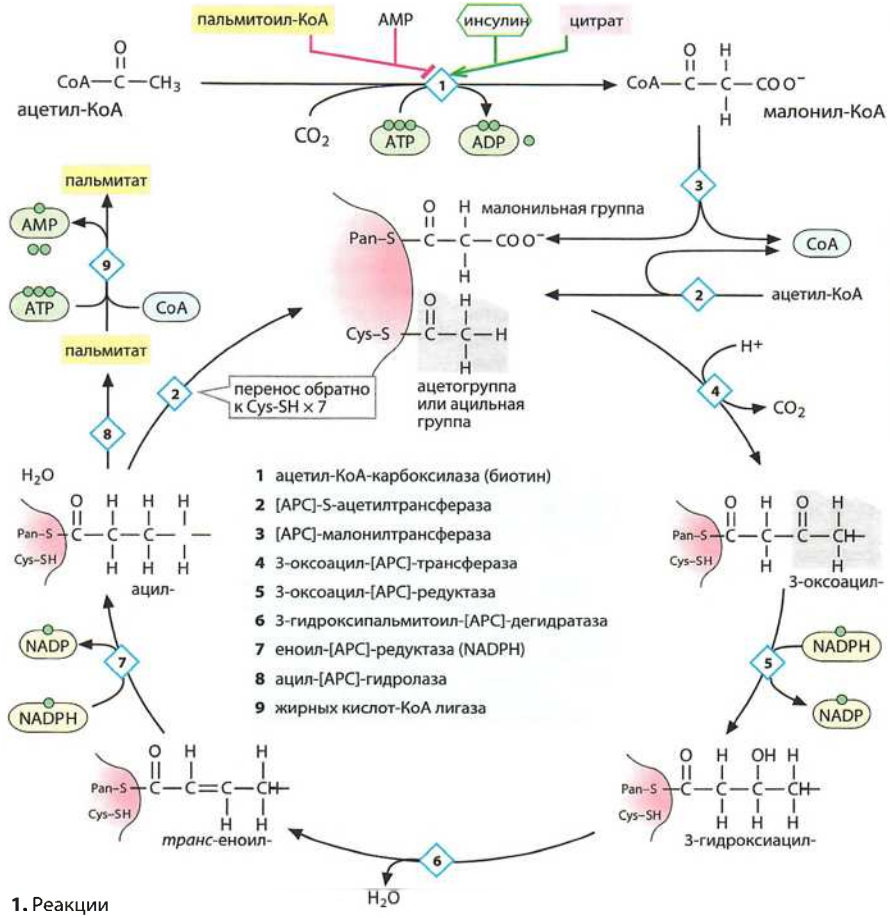
Обе субъединицы с помощью тиоэфирной связи присоединяют ацильные группы к двум SH-группам: один в периферическом *остатке цистеина* (Cys-SH) и другой в центральном *остатке 4′-фосфопантетеина* (Pan-SH), который напоминает по структуре кофермент А (с. 98). Группа Pan-SH ковалентно связана с белковым сегментом синтазы — *ацилпереносящим белком* (АПБ, ACP). Эта часть молекулы фермента действует как длинная рука, переносящая субстрат от одного реакционного центра к другому. Две субъединицы ферментного комплекса в этом процессе действуют сообща, так что фермент активен только в виде димера.

Последовательные стадии ферментативного процесса осуществляются в разных доменах фермента. Участок с активностями [**2**] и [**3**] катализирует **сближение субстратов** (ацетил-КоА/ацил-КоА и малонил-КоА). Последующая конденсация двух партнеров [**4**] приводит к **удлинению цепи**. Далее происходит **восстановление** оксогруппы, **отщепление воды** и **восстановление** двойной связи. На последней стадии цикла растущая цепочка либо переносится обратно на стартовую позицию (периферический цистеин) [**2**], либо, если длина цепи достаточна, **высвобождается в виде конечного продукта** [**8**].

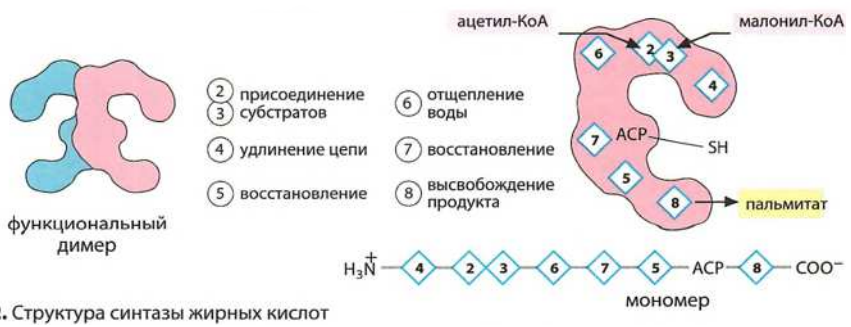
Такое пространственное разделение процессов в едином полифункциональном комплексе имеет ряд преимуществ по сравнению с полиферментным комплексом: удается избежать конкурентных реакций, реакционные стадии происходят в строго определенном порядке, а отсутствие диффузионных потерь делает процесс особенно эффективным.

А. Биосинтез жирных кислот

8 ацетил-КоА + 7 АТФ + 14 NADPH + 14 H^+ → пальмитат + 8 КоА + 7 АДФ + 7 P_i + 14 $NADP^+$



1. Реакции



2. Структура синтазы жирных кислот

МЕТАБОЛИЗМ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: ДРУГИЕ РЕАКЦИИ

Синтезированные в организме (с. 154) или полученные с пищей (с. 284) жирные кислоты превращаются в другие жирные кислоты путем наращивания или укорочения цепи или образования двойных связей. Например, образующийся при биосинтезе жирных кислот пальмитат (с. 160) может превратиться в стеарат и еще более длинные кислоты или дегидрировать до олеиновой кислоты.

А. Удлинение жирных кислот

Образующаяся в результате биосинтеза пальмитиновая кислота (C_{16}-карбоновая кислота) сначала активируется, связываясь с КоА (в реакции участвует АТФ) [**1**]. Удлинение пальмитоил-КоА и других активированных жирных кислот происходит в *эндоплазматическом ретикулуме*. Здесь ацил-КоА удлиняется на два атома углерода с помощью малонил-КоА. В результате пальмитоил-КоА может превращаться в стеарил-КоА (C_{18}), а потом в арахидоновую кислоту (C_{20}). Другие реакции приводят к образованию жирных кислот с **очень длинной цепью** (C_{22} и C_{24}). Эти кислоты необходимы для синтеза липидов головного мозга.

В отличие от биосинтеза жирных кислот, катализируемого синтазой жирных кислот (с. 160), реакции удлинения цепи происходят как индивидуальные стадии с участием активированных жирных кислот, а не ацильных остатков, связанных с ацилпереносящим белком (ACP). Для присоединения каждого фрагмента C_2 требуется одна молекула малонил-КоА и две молекулы NADPH.

Б. Синтез ненасыщенных жирных кислот

В образовании двойной связи в последовательности жирной кислоты принимают участие молекулярный кислород, NADPH и цитохром b_5. *Десатуразы жирных кислот* [**7**] человека не могут вводить двойную связь дальше атомов С9/С10. Примером может служить превращение стеариновой кислоты в **олеиновую кислоту**. Аналогичным образом (не показано) пальмитиновая кислота превращается в **пальмитолеиновую кислоту**. Кроме того, в организме человека двойная связь в молекулах жирных кислот может возникать у атомов С4, С5 и С6, но не далее чем у С9.

В. Синтез арахидоновой кислоты из линолевой кислоты

Из-за невозможности встраивания двойной связи дальше атома С9 человеческий организм не способен синтезировать из ацетильных остатков такие **полиненасыщенные жирные кислоты**, как линолевая, линоленовая и арахидоновая. Поэтому линолевая кислота (**ω-6 жирная кислота**) и линоленовая кислота (**ω-3 жирная кислота**) являются незаменимыми компонентами нашей пищи (о нумерации атомов углерода в жирных кислотах см. с. 48).

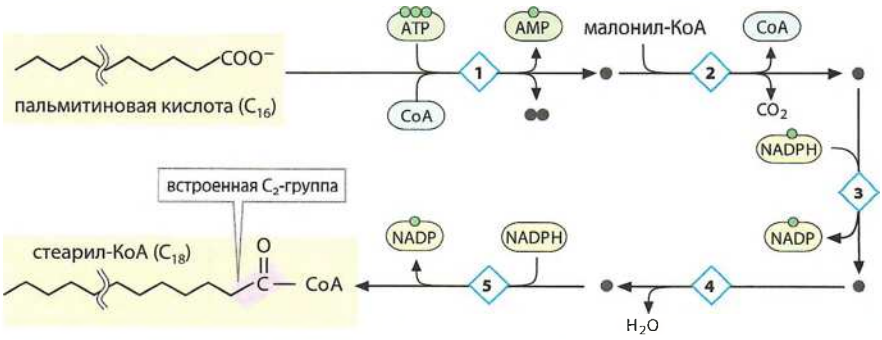
Арахидоновая кислота (ω-6 жирная кислота) синтезируется из ω-6 линолевой кислоты путем удлинения на один фрагмент C_2 [**9**] и образования двух двойных связей [**8**, **10**]. Таким образом, арахидоновая кислота является незаменимой только при отсутствии в пище линолевой кислоты.

Полиненасыщенные жирные кислоты (**ПНЖК**) необходимы для синтеза сигнальных молекул из группы **эйкозаноидов** (с. 448). Линолевая кислота является предшественником более длинных полиненасыщенных жирных кислот в головном мозге и важным компонентом липидов кожи. Наиболее важным пищевым источником полиненасыщенных жирных кислот служат растительные масла и рыбий жир.

Растения способны встраивать двойную связь за пределами атома С9. Поэтому содержащиеся в растительных маслах ω-3 и ω-6 жирные кислоты являются ценным компонентом человеческой пищи. Рыбы не могут синтезировать полиненасыщенные кислоты, но они получают их с пищей. Таким образом, полиненасыщенные жирные кислоты рыб тоже происходят из растений (планктон).

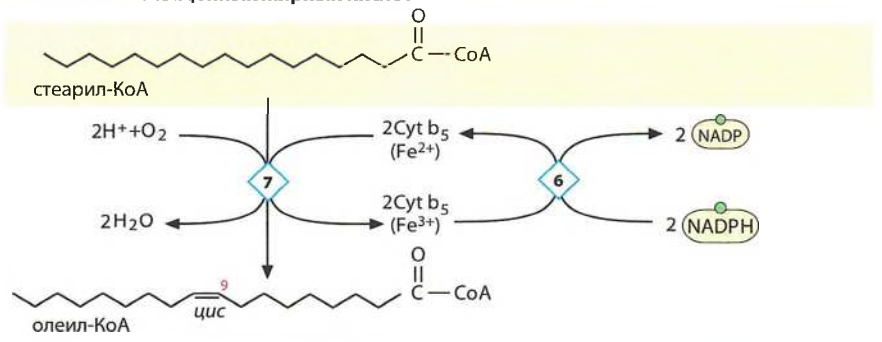
Двойные связи полиненасыщенных жирных кислот, образующиеся под действием десатураз животных или растений, всегда имеют *цис*-конфигурацию. Жирные кислоты с *транс*-двойной связью (***транс*-жирные кислоты**) в основном синтезируются микробами, населяющими пищеварительный тракт жвачных животных, или получаются в результате промышленной переработки пищевых жиров. Однозначного ответа на вопрос, повышают ли *транс*-жирные кислоты риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, пока не получено.

А. Удлинение жирных кислот



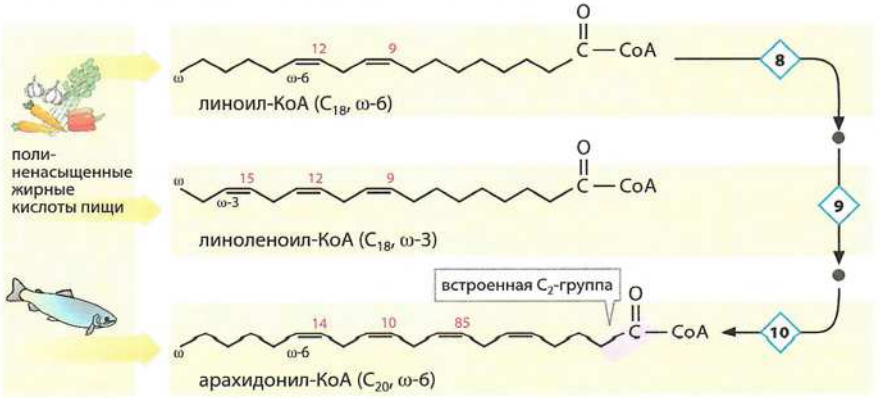
1 жирных кислот-КоА лигаза **2** 3-оксоацил-КоА-синтаза **3** 3-оксоацил-КоА-редуктаза
4 3-гидроксиацил-КоА-дегидратаза **5** еноил-КоА-редуктаза

Б. Синтез ненасыщенных жирных кислот



6 цитохром-b_5-редуктаза (ФАД) **7** десатураза жирных кислот (Cyt b_5, Fe)

В. Синтез арахидоновой кислоты из линолевой кислоты



8 Δ^6-десатураза **9** удлинение цепи **10** Δ^5-десатураза

БИОСИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЛИПИДОВ

Сложные липиды — нейтральные жиры (триацилглицерины), фосфолипиды и гликолипиды — синтезируются в одних и тех же реакционных процессах. В основном ферменты, задействованные в этих процессах, связаны с мембраной *гладкого эндоплазматического ретикулума* (гЭПР).

А. Биосинтез жиров и фосфоглицеридов

Биосинтез глицеролипидов (жиров и фосфоглицеридов) начинается от **3-глицерофосфата** (внизу слева). Это соединение образуется в двух метаболических путях: в печени в результате восстановления **дигидроксиацетонфосфата** и при фосфорилировании **глицерина**, попадающего в печень из крови. Участвующая в этой реакции *глицеринкиназа* отсутствует в жировой ткани, так что здесь 3-глицерофосфат образуется из промежуточных продуктов гликолиза или в процессе глицеронеогенеза (с. 340).

В печени, жировой ткани и кишечнике синтез глицеролипидов происходит по одной и той же схеме.

(1) При этерификации 3-глицерофосфата длинноцепочечной жирной кислотой образуется амфифильный **лизофосфатидат**. В ходе реакции ацильная группа переносится от активированного предшественника (ацил-КоА) на гидроксильную группу у С1 атома.

(2) Вторая реакция этерификации такого же типа приводит к образованию **фосфотидата**. Ненасыщенные ацильные группы обычно встраиваются у С2 атома глицерина. Фосфотидаты (анионы фосфатидовой кислоты) являются ключевыми компонентами в биосинтезе жиров и фосфоглицеролипидов.

(3) При синтезе жиров (триацилглицеринов) происходит гидролитическое удаление фосфатной группы. При этом образуется **диацилглицерин** (ДАГ).

(4) Перенос на ДАГ еще одного ацильного остатка приводит к образованию **триацилглицерина**. На этом синтез нейтральных жиров заканчивается. В печени они упаковываются в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и выводятся в кровь. В адипоцитах они накапливаются в виде нерастворимых капелек жира.

(5) В просвете кишечника пищевые жиры в основном расщепляются на **моноацилглицерины** (с. 284). В клетках слизистой кишечника они снова превращаются в нейтральные жиры. В этом процессе вновь образуется **ДАГ**. Наконец, жиры упаковываются в хиломикроны в энтероцитах и поступают в лимфу. Биосинтез фосфоглицеролипидов тоже начинается с ДАГ. Головки липидов (фосфатные и спиртовые группы) присоединяются двумя способами – за счет активации группы головки [**6**] или группы ДАГ (путь [**7–10**]).

(6) Перенос остатка фосфохолина на свободную ОН-группу приводит к образованию **фосфатидилхолина** (лецитина). Остаток фосфохолина возникает из активированного предшественника — ЦДФ-холина (с. 102). Аналогичным образом из ЦДФ-этаноламина и ДАГ синтезируется **фосфатидилэтаноламин**. А вот **фосфатидилсерин** возникает из фосфатидилэтаноламина в результате замены аминоспиртовой группы (не показано).

(7) Исходным соединением для биосинтеза **фосфатидилинозита** служит не ДАГ, а фосфатиды. На первой стадии в результате переноса остатка ЦМФ образуется активированное промежуточное соединение ЦДФ-диацилглицерин.

(8) Замена ЦДФ на инозит приводит к **фосфатидилинозиту**.

(9) Фосфатидилинозит локализуется в плазматической мембране, где может подвергаться фосфорилированию, превращаясь в **фосфатидилинозит-4-фосфат**.

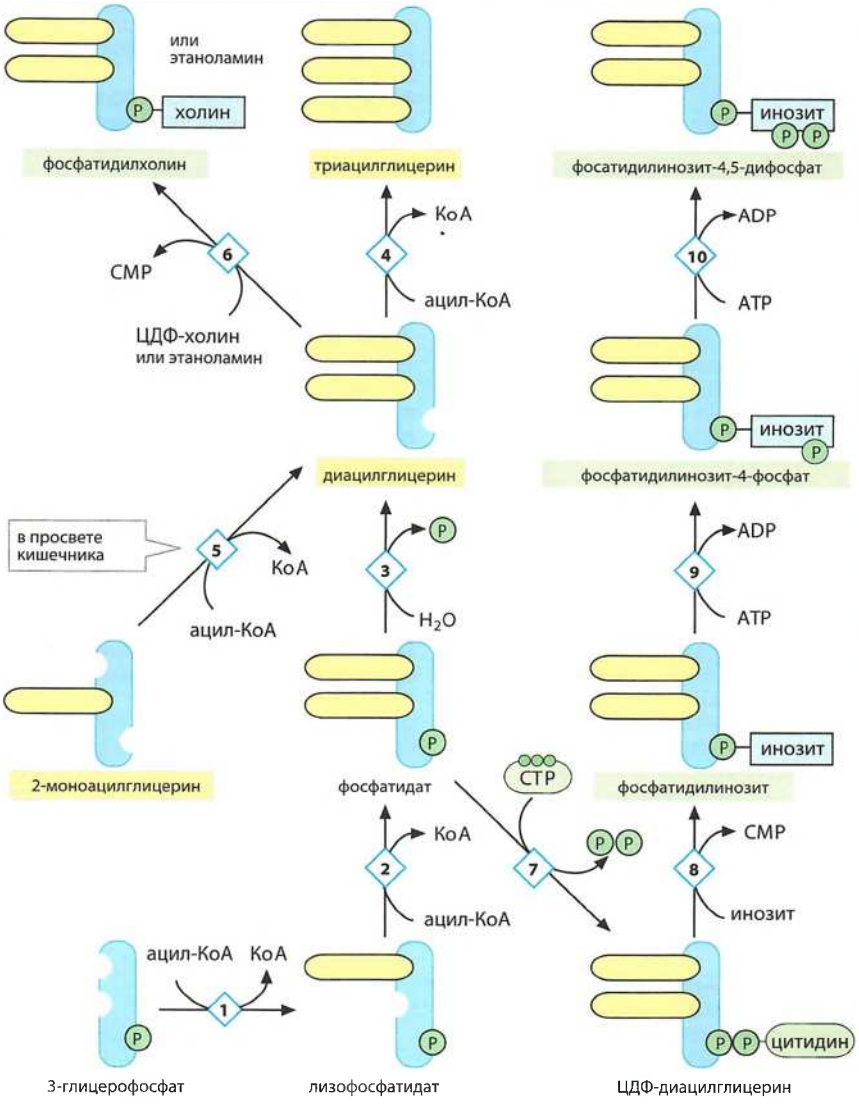
(10) Дополнительное фосфорилирование приводит к образованию **фосфатидилинозит-4,5-дифосфата**. Это соединение является предшественником вторичных посредников *2,3-диацилглицерина* (ДАГ) и *инозит-1,4,5-трифосфата* ($ИФ_3$) (с. 416).

Кардиолипин, характерный липид внутренней мембраны митохондрий (с. 50), тоже получается из ЦДФ-диацилглицерина в результате переноса фосфатидильного остатка на фосфатидилглицерин (не показано).

Взаимные превращения фосфолипидов осуществляются с помощью других реакций. Например, фосфатидилсерин путем декарбоксилирования может превращаться в фосфатидилэтаноламин, а последний — в фосфатидилхолин в результате метилирования S-аденозилметионином.

Схема биосинтеза **сфинголипидов** здесь не показана. Процесс начинается с образования церамида (с. 52), к которому затем присоединяются **серин** и **пальмитоил-КоА**, и одновременно происходит декарбоксилирование. Далее происходит восстановление под действием NADPH, присоединение жирной кислоты с очень длинной цепью и дегидрирование с образованием ненасыщенного производного. По структуре церамид напоминает диацилглицерин. На его основе могут синтезироваться **цереброзиды** и **ганглиозиды** (путем переноса активированных остатков сахара) или **сфингомиелин** (путем переноса активированных головок [**6**]).

А. Биосинтез жиров и фосфоглицеридов



1 3-глицерофосфат-ацилтрансфераза
2 1-ацил-3-глицерофосфат-ацилтрансфераза
3 фосфатидатфосфатаза
4 ацилглицерин-пальмитоилтрансфераза
5 диацилглицерин-ацилтрансфераза
6 1-алкил-2-ацилглицерин-холинфосфотрансфераза
7 фосфатидат-цитидилтрансфераза
8 ЦДФ-диацилглицерин-инозит-3-фосфатидилтрансфераза
9 фосфатидилинозиткиназа
10 фосфатидилинозит-4-фосфаткиназа

БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА

Холестерин — основной компонент клеточных мембран животных (с. 218). Организм способен сам синтезировать весь необходимый ему холестерин (примерно 1 г в сутки). Однако при смешанном характере питания только половина холестерина образуется за счет эндогенного биосинтеза, проходящего во многих клетках организма, но главным образом в печени (~50%). Остальное организм получает с пищей. Большая часть холестерина включается в липидный слой плазматической мембраны или превращается в **желчные кислоты** (с. 330). Незначительное количество холестерина используется для синтеза **стероидных гормонов** (с. 434). Кроме того, около 1 г холестерина в сутки выводится из организма с желчью.

Механизм всасывания холестерина и растительных стеролов (полистеролов, с. 56) из просвета кишечника в энтероциты еще подробно не изучен. Полистеролы и некоторое количество холестерина переносятся из клеток обратно в просвет кишечника с затратой АТФ.

А. Биосинтез холестерина

Биосинтез холестерина, как и всех изопреноидов, начинается с **ацетил-КоА** (с. 54). В результате длинной и сложной последовательности реакций из C_2-компонентов образуется C_{27}-стерол. Биосинтез холестерина можно подразделить на четыре стадии. На первой стадии (**1**) в цитозоле из трех молекул ацетил-КоА образуется C_6-соединение **мевалонат**. На второй стадии (**2**) мевалонат превращается в **изопентенилдифосфат** — «активированный изопрен». На третьей стадии (**3**) шесть этих C_5-молекул связываются, образуя **сквален** (C_{30}). Наконец, сквален циклизуется с удалением трех атомов углерода, в результате чего получается холестерин (**4**).

1. Синтез мевалоната. Превращение ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА и затем в **3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА** (3-ГМГ-КоА) идет по тому же пути, что и образование *кетоновых тел* (см. с. 328). Однако в данном случае синтез происходит не в митохондриях, а в гладком эндоплазматическом ретикулуме. На следующем этапе 3-ГМГ-КоА отщепляется от КоА и при участии NADPH восстанавливается до мевалоната. *3-ГМГ-КоА-редуктаза* является *ключевым ферментом* биосинтеза холестерина. Ее регуляция осуществляется посредством *репрессии* транскрипции (эффекторы — стеролы), *протеолитического расщепления* (эффекторы — холестерин и желчные кислоты) и *взаимопревращения ферментов* (эффекторы — гормоны). Инсулин и тироксин активируют фермент, а глюкагон его ингибирует путем цАМФ-зависимого фосфорилирования. Поступление большого количества холестерина с пищей тоже снижает активность 3-ГМГ-КоА-редуктазы.

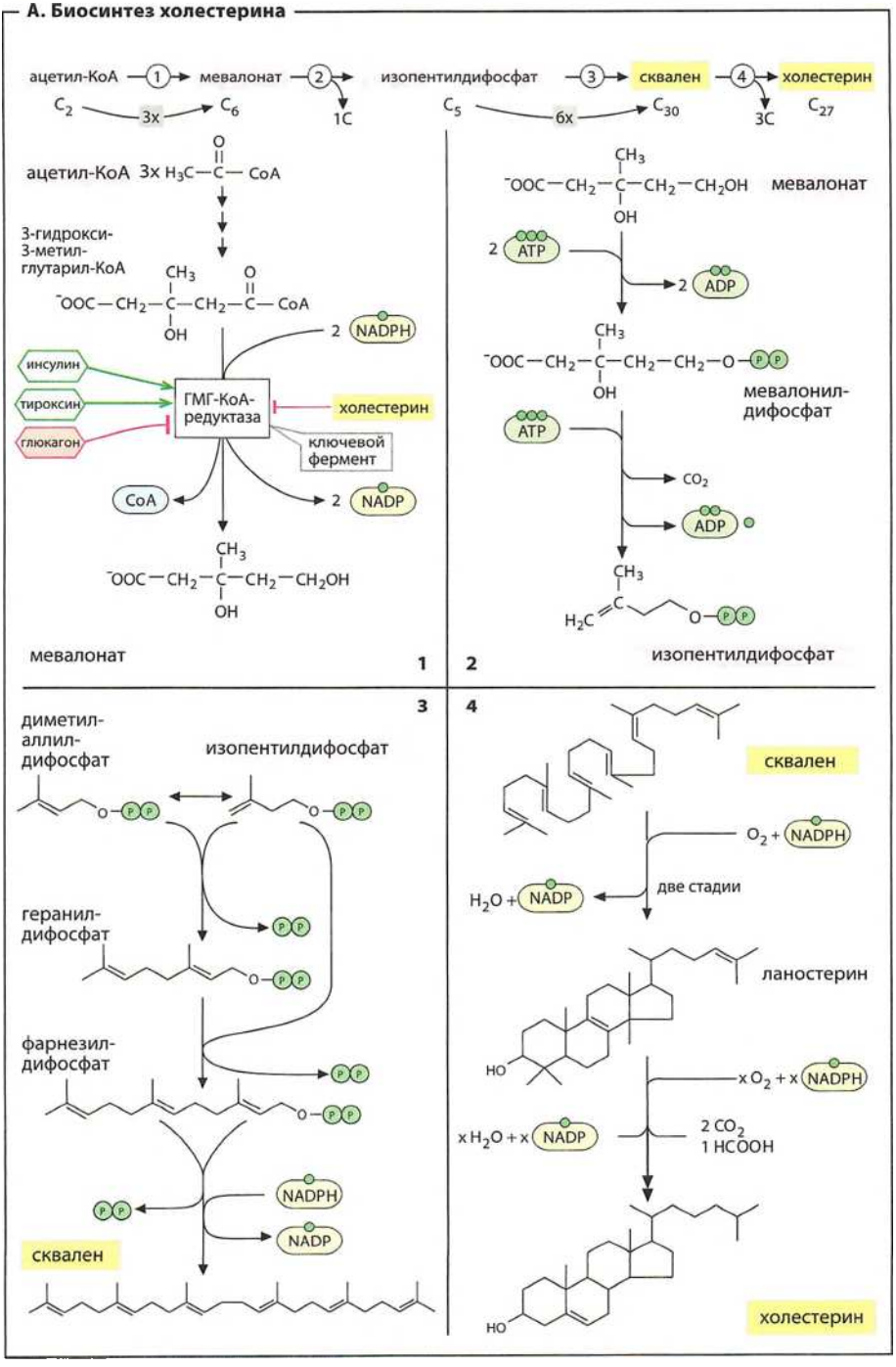
2. Синтез изопентенилдифосфата. Мевалонат декарбоксилируется до изопентенилдифосфата с затратой АТФ. Из этого соединения строятся все изопреноиды (с. 54).

3. Синтез сквалена. Изопентенилдифосфат изомеризуется, превращаясь в диметилаллилдифосфат. Продуктом конденсации двух молекул C_5 является геранилдифосфат, а присоединение еще одного изопентенилдифосфата приводит к образованию фарнезилдифосфата. Это соединение может димеризоваться по типу «*голова к голове*», в результате чего образуется сквален. Кроме того, фарнезилдифосфат является исходным соединением для синтеза других полиизопреноидов, включая долихол и убихинон (с. 54).

4. Синтез холестерина. Линейный изопреноид сквален циклизуется (с затратой молекулы кислорода) в ланостерин (C_{30}-стерол). Далее от этого соединения отщепляются три метильные группы и образуется конечный продукт всего пути — холестерин. Некоторые из перечисленных реакций катализирует *система цитохрома P450* (с. 334). Весь метаболический путь осуществляется в *гладком эндоплазматическом ретикулуме*. Необходимая энергия поступает в форме производных КоА и АТФ. Восстанавливающим агентом при синтезе мевалоната и сквалена, а также на заключительных этапах синтеза холестерина служит NADPH.

Промежуточные продукты процесса можно разделить на три группы: производные КоА, дифосфаты и чрезвычайно гидрофобные, очень плохо растворимые в воде соединения (от сквалена до холестерина), которые в клетке связаны с переносчиками стеролов.

A. Биосинтез холестерина



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Нарушения липидного обмена встречаются часто. Во многих случаях они сопутствуют другим заболеваниям: *ожирению* (с. 342), *сахарному диабету* (с. 440) или *дислипидемии* (с. 310).

А. Примеры нарушений липидного обмена

Первичные нарушения возникают в результате генетических дефектов метаболизма липидов, а вторичные нарушения являются следствием каких-то других дефектов. Ниже приведены некоторые примеры.

Жировое перерождение печени. Это вторичное нарушение, которое может быть вызвано продуктами расщепления этилового спирта. Так, *NADH* и *ацетат* ингибируют глюконеогенез и расщепление жирных кислот, но в то же время стимулируют синтез кетоновых тел и жирных кислот. Дополнительные жиры не могут эффективно выводиться в кровь, поскольку *ацетальдегид* препятствует образованию ЛПОНП.

Болезнь Гоше — наиболее распространенное врожденное нарушение липидного обмена, которое в Центральной Европе встречается с частотой 1:40 000. Это пример патологии лизосомного накопления липидов (с. 234). Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному механизму и связана с функциональной недостаточностью *глюкоцереброзидазы* в лизосомах макрофагов. Этот фермент расщепляет глюкоцереброзиды, накапливающиеся в основном в эритроцитах и лейкоцитах, на глюкозу и церамид (с. 52). Сниженная активность фермента в макрофагах печени, селезенки и костного мозга приводит к отложению в этих тканях нерасщепленных *цереброзидов* (с. 52). Макрофаги увеличиваются в размерах и превращаются в так называемые *клетки Гоше*. Результат — увеличение объема и нарушение функции пораженных органов. Современные методы лечения основаны на введении в организм генно-инженерной глюкоцереброзидазы. Кроме болезни Гоше, существуют другие заболевания, связанные с патологиями метаболизма сфингозина (*сфинголипидозы*); все они вызваны нарушением расщепления сфинголипидов и приводят к их отложению.

Синдром Рефсуна — редкое нарушение метаболизма изопреноидов, характеризующееся различными неврологическими проявлениями. *Фитол* (с. 54) является компонентом хлорофилла и других веществ растительного происхождения; в организме животных он окисляется до разветвленной фитановой кислоты, которая разлагается путем α-окисления и последующего β-окисления в пероксисомах (с. 158). Заболевание связано с дефектом *фитаноил-КоА-гидроксилазы*, участвующей в α-окислении (с. 158).

Респираторный дистресс-синдром возникает у новорожденных детей, не способных производить необходимое количество *сурфактанта* (поверхностно-активного вещества) в легких. Эта жидкость представляет собой смесь нескольких веществ, в частности содержит фосфолипид *лецитин* (с. 50) и обеспечивает нормальное развитие и функционирование альвеол.

Транспорт жирных кислот в митохондрии (с. 154) может нарушаться на нескольких этапах. Встречаются дефекты самого *карнитина* (с. 156), двух *карнитин-пальмитоил-трансфераз* и *ацилкарнитинтранслоказы*. Дефицит ферментов наблюдается в основном в мышцах и приводит к мышечной слабости, миоглобинурии и жировым отложениям.

Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD) — пример врожденной патологии фермента, участвующего в расщеплении жирных кислот. Из-за отсутствия активности данного фермента (с. 156) в митохондриях накапливаются жирные кислоты из 6–12 атомов углерода, которые препятствуют нормальному обмену, в частности нарушают цикл трикарбоновых кислот.

Б. Статины

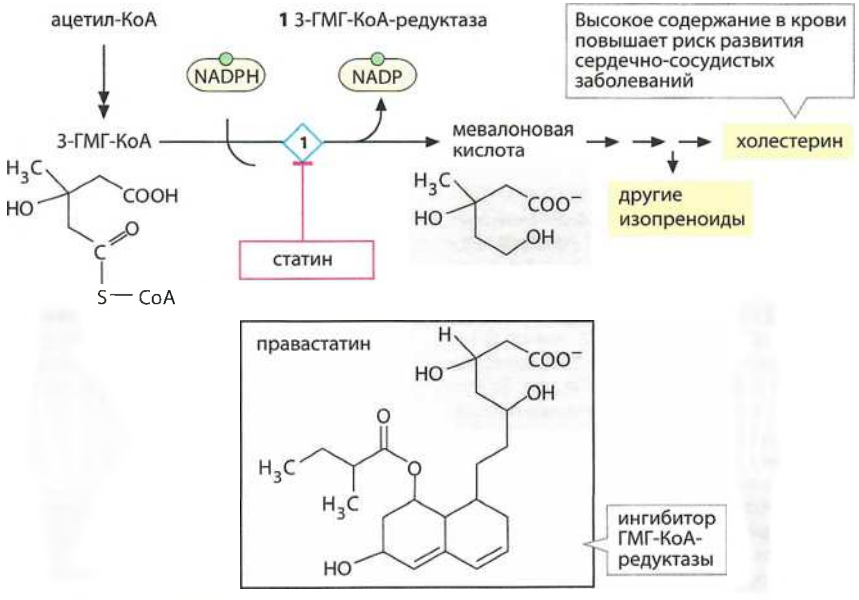
Статины — группа лекарственных препаратов, предназначенных для снижения уровня холестерина в крови. Повышенное содержание холестерина (более 200 мг/дл (или 5,2 ммоль/л) считается фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Статины препятствуют биосинтезу холестерина, ингибируя *3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу* (ГМГ-КоА-редуктазу, с. 166), лимитирующую скорость синтеза холестерина. Статины широко применяют для снижения риска возникновения инфаркта миокарда.

Часть молекулы **правастатина** (см. формулу) очень похожа на молекулу субстрата. Поэтому статины связываются в активном центре ГМГ-КоА-редуктазы и блокируют синтез мевалоната.

А. Примеры нарушений липидного обмена

Нарушение	Причина	Результат
Жировое перерождение печени	злоупотребление алкоголем (с. 336)	ингибирование расщепления ЖК из-за дефицита NAD^+ и накопления NADH
Болезнь Гоше	отсутствие или дефект глюкоцереброзидазы в макрофагах (с. 52)	накопление глюкоцереброзидов в макрофагах
Синдром Рефсуна	невозможность расщеплять фитол и его производные из-за дефицита фитаноил-КоА-гидроксилазы (первая стадия α-окисления, с. 158)	различные нейропатии
Респираторный дистресс-синдром	недостаточность легочного сурфактанта (с. 50)	недостаток сурфактанта (в том числе лецитина) приводит к нарушению дыхания, особенно у новорожденных
Нарушение транспорта ЖК в митохондрии	дефект карнитиновой транспортной системы, карнитин-пальмитоилтрансферазы I или II или ацилкарнитинтранслоказы (с. 154)	гипогликемия, гипокетоз, жировые отложения, кардиомиопатия
Дефицит MCAD	нарушение окисления ЖК из 6–12 атомов углерода из-за дефекта среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (с. 158)	гипогликемия из-за недостаточного энергетического выхода от расщепления ЖК, летаргия, кома

Б. Статины



ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В количественном отношении белки представляют собой наиболее важную группу эндогенных макромолекул. В теле человека массой 70 кг содержится примерно 10 кг белка, большая часть которого сосредоточена в мышцах. Содержание других азотсодержащих соединений в организме гораздо ниже.

Метаболизм белков можно подразделить на две основные составляющие: 1) синтез и расщепление самих белков и 2) синтез и расщепление формирующих их *протеиногенных аминокислот* (с. 60). Биосинтез белков в ходе трансляции на рибосомах и последующее созревание в ЭПР обсуждаются в разделах, посвященных молекулярной и клеточной биологии (с. 230, 258). Ниже рассматриваются реакции биосинтеза и расщепления аминокислот как часть промежуточного метаболизма и тесно связанные с циклом трикарбоновых кислот.

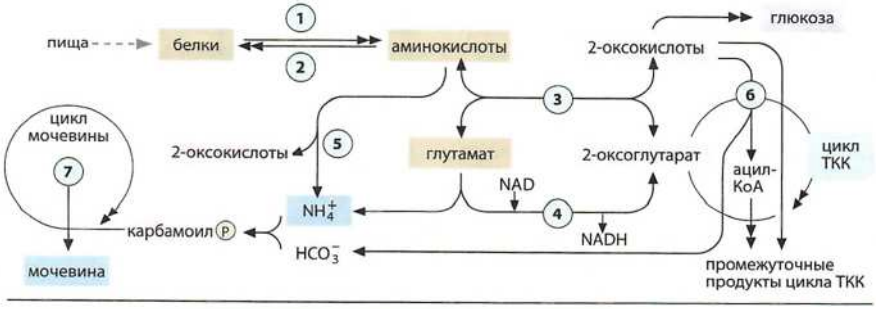
A. Метаболизм аминокислот

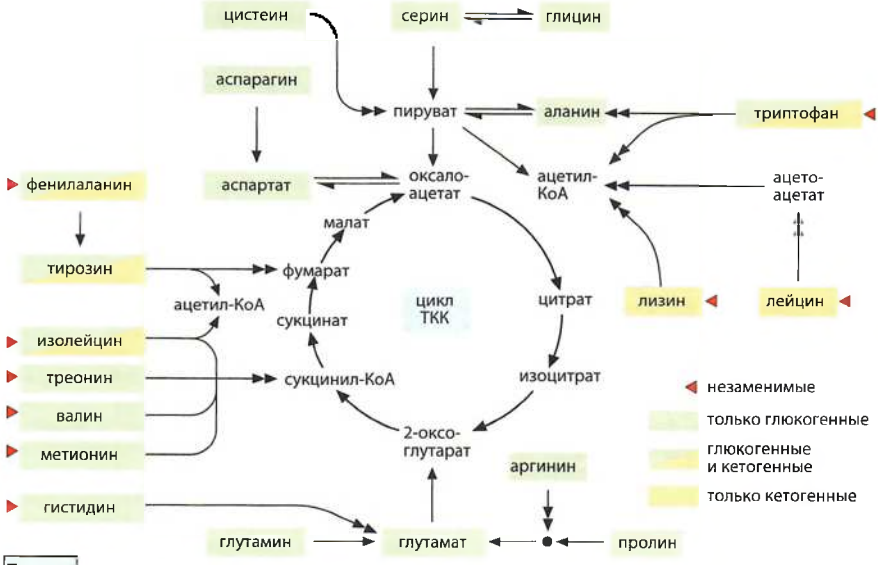
Важные для организма аминокислоты очень разнообразны по строению, но реакции их катаболизма и анаболизма протекают по похожим схемам, которые рассматриваются ниже. Наибольшее внимание здесь уделено *незаменимым (заменимым) аминокислотам*, т. е. тем, которые синтезируются в организме человека. Далее обсуждается различие между *глюкогенными* и *кетогенными* аминокислотами. Глюкогенные аминокислоты (на зеленой плашке) могут служить исходными соединениями для глюконеогенеза, а кетогенные (желтая плашка) являются предшественниками кетоновых тел или ацетил-КоА, которые не превращаются в глюкозу.

Метаболические пути

- В организме человека за сутки около 300–400 г белка расщепляется на отдельные аминокислоты (**протеолиз**, **1**). И приблизительно такое же количество аминокислот включается в состав новых белков (**биосинтез белка**, **2**). Такая высокая скорость белкового обмена связана с тем, что многие белки *существуют очень недолго* — среднее время полужизни этих молекул составляет от двух до восьми суток. Наиболее короткоживущие — *ключевые ферменты* промежуточного метаболизма; многие из них расщепляются через несколько часов после синтеза и сразу заменяются новыми молекулами. Такой непрерывный процесс синтеза и расщепления позволяет клетке быстро скорректировать количество (а следовательно, и активность) важных ферментов в соответствии с текущими требованиями. Напротив, структурные белки, такие, как гемоглобин или гистоны, отличаются большой продолжительностью жизни. *Внутриклеточный протеолиз* отчасти происходит в лизосомах (с. 234), отчасти в так называемых протеасомах в цитоплазме, где расщепляются неправильно свернутые белки (с. 172).
- Расщепление большинства аминокислот начинается с **трансаминирования** (**2**). При этом α-аминогруппа аминокислоты переносится на *2-оксоглутарат* (который превращается в *глутамат*), а сама аминокислота превращается в другую 2-оксокислоту и подвергается дальнейшему расщеплению. На последней стадии биосинтеза многих аминокислот тоже происходит трансаминирование: в данном случае аминогруппа переносится с глутамата на соответствующую 2-оксокислоту.
- Высвобождение иона аммония (NH_4^+) из глутамата и регенерация 2-оксоглутарата происходят за счет реакции **окислительного дезаминирования** (**4**). Эта реакция протекает главным образом в печени и является важной отправной точкой в цикле мочевины.
- Кроме окислительного, существуют и **другие формы дезаминирования** (**5**). Они тоже служат источником NH_4^+ и 2-оксокислот, например пирувата.
- Дальнейшее расщепление 2-оксокислот после стадий трансаминирования или дезаминирования часто начинается с **окислительного декарбоксилирования** (**6**). В этой реакции высвобождается CO_2, образуется NADH, а оставшийся ацильный остаток переносится на кофермент А. Далее ацил-КоА расщепляется различными путями до конечных продуктов, которые являются промежуточными продуктами цикла трикарбоновых кислот или могут включаться в этот цикл.
- Аммиак (NH_3) и находящийся с ним в равновесии ион аммония (NH_4^+) токсичны для организма и поэтому до выведения конвертируются в более безопасные соединения. Это происходит в **цикле мочевины** (**7**) в печени. Цикл сводится к превращению гидрокарбоната (HCO_3^-) и двух ионов NH_4^+ в мочевину, которая выводится из организма с мочой.

А. Метаболизм аминокислот





Процесс	Название	С.	Субстрат → продукт	Фермент	Комментарии
1	Протеолиз	173, 279	белок → аминокислоты	протеиназы, пептидазы	внутри и вне клеток
2	Биосинтез белка (трансляция)	259, 261	аминокислоты → белок	аминоацил-тРНК-синтазы, рибосомы	—
3	Трансамини-рование	177	АК(1) + ОК(2) → → ОК(1) + АК(2)	аминотрансферазы	расщепление и биосинтез
4	Окислительное дезаминирование	177	Glu + NAD^+ → → 2-ОГ + NADH + NH_4^+	глутамат-дегидрогеназа	ATP⊥, GTP⊥, ADP↑, лейцин↑
5	Другие типы дезаминирования	177	АК + H_2O → ОК + NH_4^+ АК(1) + H_2O → АК(2) + NH_4^+	дезаминазы	элиминирование (Ser, Thr) гидролиз (Gln, Asn)
6	Окислительное декарбокси-лирование	179, 181	ОК + NAD+ + KoA → → Ац-КоА + NADH + HCO_3^-	дегидрогеназы кетокислот	при расщеплении Ala, Thr, Met, Val, Leu, Ile, Asp, Glu, Lys
7	Цикл мочевины (в печени)	183	HCO_3^- + NH_4^+ + аспартат → → мочевина + фумарат	несколько ферментов	Arg↑, N-ацетил-Glu↑, кортизол↑, глюкагон↑

АК — аминокислота; цикл ТКК — цикл трикарбоновых кислот; ОГ — оксоглутарат; ОК — 2-оксокислота

ПРОТЕОЛИЗ

Ферменты, катализирующие гидролиз пептидной связи (*протеиназы* и *пептидазы*), присутствуют не только в просвете кишечника (с. 278), но и на поверхности и внутри клеток. Кроме расщепления пептидов и белков, они выполняют и другие специфические функции, в частности участвуют в регуляции метаболизма (с. 110), свертывании крови (с. 304), апоптозе (с. 458), действии системы комплемента (с. 318).

А. Протеолитические ферменты

В зависимости от способа расщепления полипептидной цепи протеолитические ферменты подразделяют на *эндопептидазы* и *экзопептидазы*. **Эндопептидазы** (или **протеиназы**) расщепляют белки внутри пептидной цепи. Они распознают участок аминокислотной последовательности, связываются с ним, а затем более или менее специфическим образом расщепляют связь между определенными аминокислотными остатками. Кроме того, протеиназы классифицируют в соответствии со структурой их активного центра. Например, в катализе *сериновыми протеиназами* важную роль играет остаток серина (см. **В**), в катализе *цистеиновыми протеиназами* — остаток цистеина и т. д. В таблице справа представлены примеры ферментов нескольких групп.

Экзопептидазы расщепляют пептидные цепи, начиная от конца. Те ферменты, что атакуют N-конец, называют **аминопептидазами**, а те, что начинают с С-конца, — **карбоксипептидазами**. **Дипептидазы** расщепляют исключительно дипептиды.

Б. Протеасомы

Функциональные клеточные белки должны быть защищены от преждевременного протеолиза. Поэтому некоторые внутриклеточные протеолитические ферменты, например **катепсины**, заключены в лизосомах (с. 234).

Другая регулируемая протеолитическая система локализована в цитоплазме: это крупный белковый комплекс ($M = 2 \times 10^6$ Да), называемый **протеасомой**. Центральная часть протеасомы имеет форму бочонка и состоит из 28 субъединиц с коэффициентом седиментации 20 S (с. 258). Протеолитическая активность (ножницы на рисунке) скрыта внутри бочонка. За открытие и закрытие бочонка отвечают частицы с коэффициентом седиментации 19 S, имеющие сложное строение.

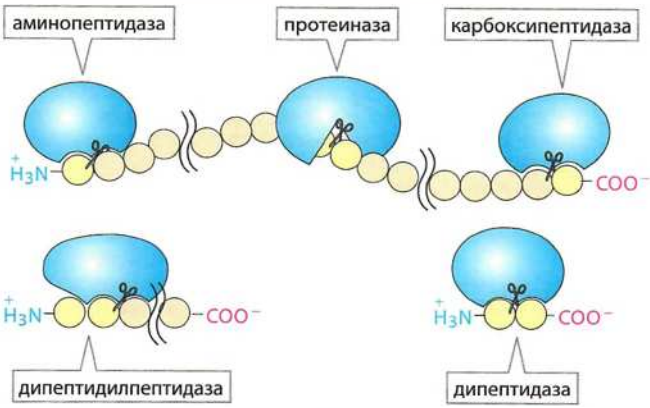
Неправильно свернутые или отжившие свое молекулы белка направляются на расщепление в протеасомы. Для этого они помечаются, ковалентно связываясь с маленьким белком **убиквитином**. Предварительно убиквитин активируется введением активной тиоэфирной группы. Меченные убиквитином (убиквитинированные) молекулы распознаются 19 S частицей, линеаризуются с помощью АТФ и проталкиваются внутрь бочонка, где происходит их расщепление. Сам убиквитин не расщепляется, а вновь активируется и используется для мечения следующих белков.

В. Сериновые протеиназы

Многие протеиназы имеют в активном центре остаток серина. Например, к сериновым протеиназам относятся пищеварительные ферменты *трипсин*, *химотрипсин* и *эластаза*, многие *факторы свертывания крови* и фибринолитический фермент *плазмин* и его *активаторы*.

Ферменты поджелудочной железы секретируются в виде **проферментов** (зимогенов; с. 280). Их переход в активную форму тоже происходит путем протеолитического расщепления. На схеме это проиллюстрировано на примере **трипсиногена** — предшественника трипсина (**1**). Активация трипсиногена начинается с отщепления N-концевого гексапептида под действием *энтеропептидазы* (энтерокиназы) — специфической сериновой протеиназы, локализованной в мембранах эпителиальных клеток кишечника. Продукт расщепления (β-трипсин) уже обладает каталитической активностью и расщепляет дополнительные молекулы трипсиногена (красные точки); это пример аутокаталитического расщепления. Предшественники химотрипсина, эластазы, карбоксипептидазы А и других ферментов тоже активируются трипсином. На нижнем рисунке изображен активный центр трипсина (**2**). Остаток серина (Ser-195) при участии остатков гистидина (His-57) и аспарагиновой кислоты (Asp-102) по механизму нуклеофильного замещения атакует расщепляемую связь (красная стрелка). Участок расщепления в молекуле субстрата расположен со стороны С-конца от остатка лизина, боковая цепь которого в процессе катализа находится в специальном «кармане» в молекуле фермента (слева).

А. Протеолитические ферменты



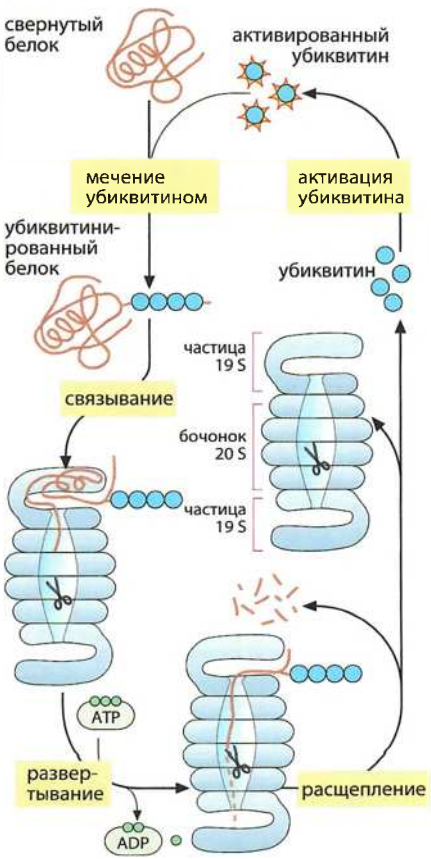
Сериновые протеиназы: трипсин, химотрипсин, эластаза, факторы свертывания, плазмин, активаторы плазминогена, компоненты комплемента

Цистеиновые протеиназы: каспазы, катепсин B

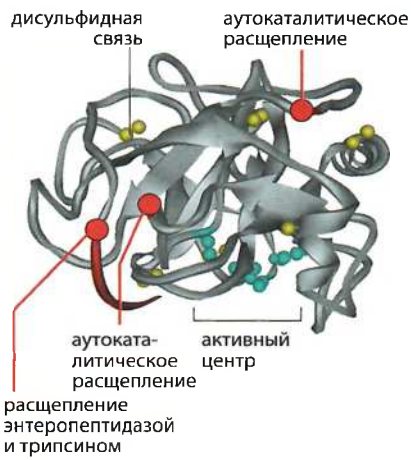
Аспарагиновые протеиназы: пепсин, химозин, катепсин D, ренин

Металлопротеиназы: матриксные, шеддазы

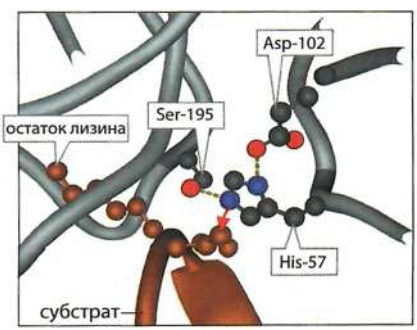
Б. Протеасомы



В. Сериновые протеиназы



1. Активация трипсиногена



2. Активный центр трипсина

МЕТАБОЛИЗМ АЗОТА

А. Соединения азота

В биологически важных молекулах атом азота может находиться в степени окисления от –3 (аммиак, NH_3) до +5 (нитраты, NO_3^-). Растения и микроорганизмы используют соединения азота с более высокой степенью окисления (**Б**), тогда как в организме животных в основном содержатся соединения азота в такой же степени окисления, что и в аммиаке (за исключением оксида азота NO, с. 418).

Газообразный **аммиак** (NH_3), основание средней силы, находится в равновесии со своей сопряженной кислотой — **ионом аммония** (NH_4^+). Значение pK_a этой системы составляет 9,2, поэтому при физиологическом значении pH 7,4 почти 98% аммиака находится в форме кислоты (NH_4^+). По этой причине о NH_3 обычно говорят лишь тогда, когда имеют в виду основание. В отличие от незаряженной молекулы NH_3, заряженный ион аммония не способен проникать через биологические мембраны. Это имеет большое значение для выведения NH_3/NH_4^+ из организма (с. 348).

Б. Цикл азота в природе

Атмосфера Земли является неисчерпаемым источником азота в форме N_2. Но прежде чем включиться в биологический цикл, молекулярный азот должен быть восстановлен до NH_3 (**фиксация азота**, **4**). Этот процесс способны осуществлять лишь немногие бактерии и синезеленые водоросли, или цианеи (см. **В**).

Большинство бактерий и растений удовлетворяют свои потребности в азоте за счет **ассимиляции аммония**. Аммоний включается в глутаминовую кислоту в качестве α-аминогруппы с помощью *глутаматдегидрогеназы* (ГДГ; [**1**]) или в качестве амидной группы с помощью *глутаминсинтазы* [**2**]. Глутаминовая кислота играет центральную роль в метаболизме аминокислот, поскольку является универсальным донором NH_2-группы в реакциях трансаминирования (с. 176) и тем самым позволяет осуществлять синтез всех других аминокислот.

Человек не способен ассимилировать аммоний, поскольку человеческий фермент отличается по свойствам от растительной и микробной форм ГДГ. Кроме того, концентрация NH_4^+ в митохондриальном матриксе, где локализована ГДГ, в результате действия *карбамоилфосфатсинтетазы* [**5**] поддерживается на столь низком уровне, что эффективный синтез глутамата невозможен. Поэтому человек использует ранее синтезированные аминокислоты, входящие в состав животных и растительных белков.

Другие реакции цикла азота, сопровождающиеся выделением или потреблением NH_4^+, тоже реализуются только в растениях или микроорганизмах. В результате **восстановления нитратов** из NO_3^- образуется NH_4^+, а **нитрифицирующие бактерии** осуществляют обратную реакцию. Для сельского хозяйства **денитрификация** — процесс нежелательный, поскольку превращает ценный нитрат в элементарный азот.

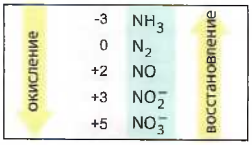
Для **выведения азота** из организма у высших животных существуют специальные метаболические пути. *Уреотелические организмы*, к которым относится и человек, синтезируют *мочевину* (с. 182) и выводят ее в составе мочи. Этот процесс сопряжен со значительной потерей воды, поэтому *урикотелические организмы* (например, птицы и пресмыкающиеся) превращают глутамин в *мочевую кислоту*, которая выводится в твердом виде, что позволяет организму сохранять воду.

В. Симбиотическая фиксация азота

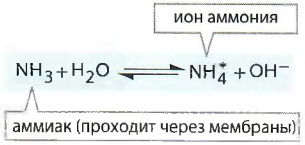
Азотфиксирующие организмы живут в почве либо свободно, либо в **симбиозе** с растениями. Наиболее важное сельскохозяйственное значение имеет симбиоз между бактериями рода *Rhizobium* и такими бобовыми растениями, как клевер, фасоль и горох. Благодаря симбиозу с бактериями семена этих растений отличаются очень высоким содержанием белка и являются ценным пищевым сырьем.

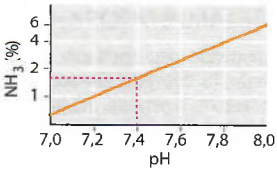
Бактерии, живущие в симбиозе с бобовыми растениями, существуют в виде так называемых *бактероидов* внутри **растительных клубеньков**. Растение снабжает бактероиды питательными веществами и пользуется ассимилированным бактериями азотом. Функцию фиксации азота у бактерий выполняет фермент *нитрогеназа*. Фермент состоит из двух компонентов: содержащий железосерный кластер (с. 130) *Fe-белок*, обладающий окислительно-восстановительной активностью, принимает электроны от *ферредоксина* и передает их второму компоненту — *FeMo-белку*. Этот молибденсодержащий белок переносит электроны на N_2, в результате чего через несколько промежуточных стадий образуется ион аммония (NH_4^+). В побочных реакциях некоторое количество восстановительных эквивалентов передается на H^+, вот почему наряду с NH_3 в этом процессе всегда образуется водород.

А. Соединения азота



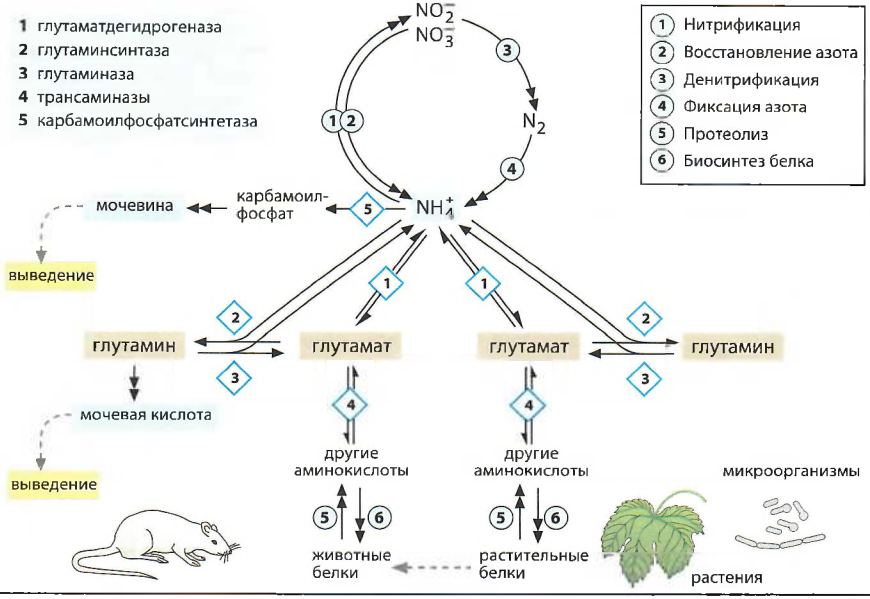
1. Степени окисления азота



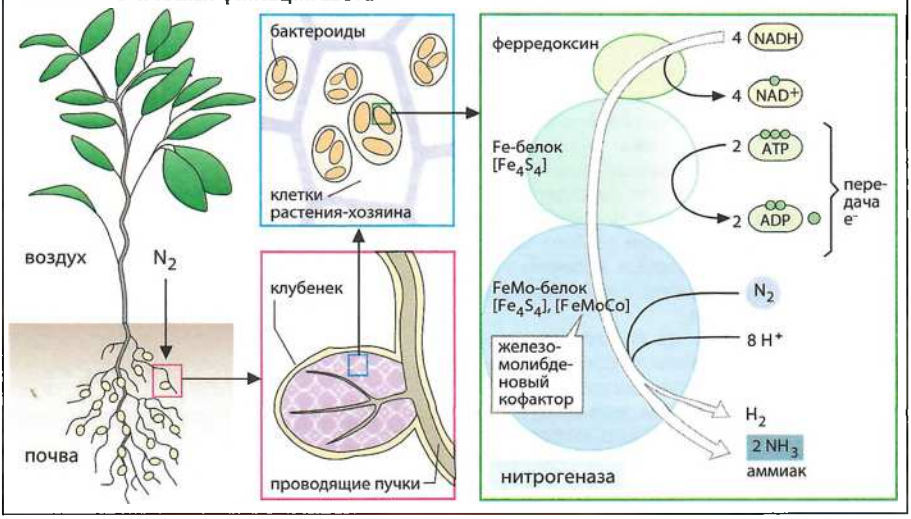


2. Баланс аммиака и аммония

Б. Цикл азота в природе



В. Симбиотическая фиксация азота



ТРАНСАМИНИРОВАНИЕ И ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

В процессе расщепления белков накапливается азот (в составе аминогрупп), однако его, в отличие от углерода, нельзя использовать для получения энергии. Поэтому те аминогруппы, которые не используются для синтеза новых белков, сначала переносятся на 2-оксоглутарат в реакции трансаминирования. Далее из образовавшегося глутамата в результате дезаминирования выделяется NH_4^+. В конечном итоге NH_4^+ превращается в мочевину (с. 182) и выводится из организма.

А. Трансаминирование

Среди реакций, сопровождающихся переносом аминогрупп, наиболее важны реакции **трансаминирования** (**1**). Эти реакции катализируются **аминотрансферазами** (*трансаминазами*, [**1**]) и являются частью как катаболических, так и анаболических путей. В процессе трансаминирования аминогруппа аминокислоты 1 переносится на 2-кетокислоту 2. В результате из аминокислоты 1 образуется 2-кетокислота 1, а бывшая 2-кетокислота 2 становится аминокислотой 2. Аминогруппу на время забирает связанный с ферментом кофермент **пиридоксальфосфат** (ПЛФ, с. 98), который превращается в *пиридоксаминфосфат*.

В таблице перечислены некоторые аминотрансферазы и указаны их субстраты. На примере аминотрансферазы γ-аминомасляной кислоты (ГАМК-трансферазы) показано, что за счет трансаминирования альдегиды могут превращаться в амины, а амины — в альдегиды.

Роль кофермента в трансаминировании показана на примере реакции (**3**). Когда субстрата нет, альдегидная группа пиридоксальфосфата ковалентно связана с остатком лизина в молекуле фермента (не показано). Соединения такого типа называют **альдиминами** (основаниями Шиффа). В ходе реакции аминокислота 1 (АК1) вытесняет остаток лизина, что приводит к образованию нового основания Шиффа. Далее в ходе реакции изомеризации двойная связь перемещается. Образующийся **кетимин** гидролизуется с образованием 2-кетокислоты и **пиридоксаминфосфата**.

В другой части реакции эти же процессы протекают *в противоположном направлении*: пиридоксаминфосфат и вторая кетокислота (ОК2) образуют кетимин, который изомеризуется, превращаясь в альдимин. Наконец, вторая аминокислота (АК2) высвобождается, а кофермент регенерирует.

Б. Дезаминирование

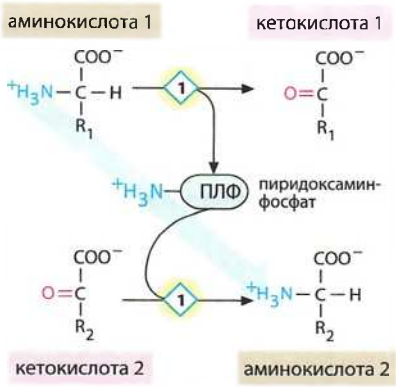
Если аминогруппа аминокислоты высвобождается в виде аммиака, процесс называют **дезаминированием**. Механизмы этой реакции могут быть различными.

При **гидролитическом дезаминировании** амидная группа в боковой цепи глутамина отщепляется под действием *глутаминазы* [**2**], что приводит к образованию глутамата и иона аммония. В ходе аналогичной реакции *аспарагиназы* превращают аспарагин в аспартат и аммоний. При **окислительном дезаминировании**, которому в организме человека подвергается только глутамат, α-аминогруппа аминокислоты сначала *окисляется* до иминогруппы, а восстановительные эквиваленты передаются на NAD или NADP. На следующем этапе иминогруппа отщепляется в результате *гидролиза*. Как и при трансаминировании, это приводит к образованию 2-кетокислоты. Окислительное дезаминирование глутамата происходит главным образом в печени под действием *глутаматдегидрогеназы* [**3**] и приводит к выделению 2-оксоглутарата и иона аммония.

Серин и *треонин* расщепляются до аммония и пирувата или 2-оксобутирата соответственно в реакции **неокислительного дезаминирования**. В этой реакции, катализируемой *серин-* или *треониндегидратазой* [**4**], сначала происходит отщепление молекулы воды из боковой цепи аминокислоты (поэтому ферменты и называются дегидратазами). Это приводит к появлению ненасыщенного промежуточного соединения, которое самопроизвольно превращается в кетимин. На следующем этапе кетимин присоединяет молекулу воды и распадается на NH_4^+ и пируват (или 2-оксобутират), как описано выше.

На первом этапе расщепления *гистидина* тоже происходит неокислительное дезаминирование. Однако дальше реакция протекает по иному пути.

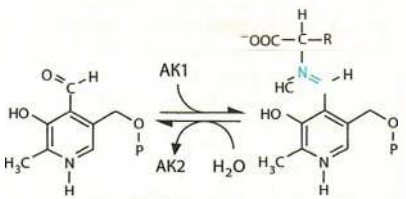
А. Трансаминирование



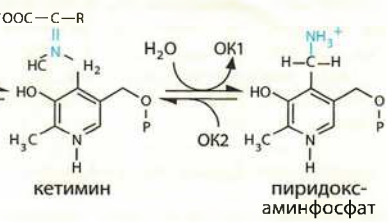
Фермент	Сокращение	АК1/ОК2	АК2/ОК1
Аланин-аминотрансферазa	АЛТ, АлАТ	аланин/ 2-оксоглутарат	пируват/ глутамат (с. 179)
Аспартат-аминотрансферазa	АСТ, АсАТ	аспартат/ 2-оксоглутарат	оксалоацетат/ глутамат (с. 179)
Фенилала-нинамино-трансферазa	—	фенилаланин/ 2-оксоглутарат	фенилпируват/ глутамат (с. 187)
ГАМК-амино-трансферазa	—	ГАМК/ 2-оксоглутарат	ЯПА/ глутамат (с. 377)

АК — аминокислота;
ОК — оксокислота (кетокислота);
ГАМК — γ-аминомасляная кислота;
ЯПА — янтарный полуальдегид;
ПЛФ — пиридоксальфосфат

1. Механизм трансаминирования

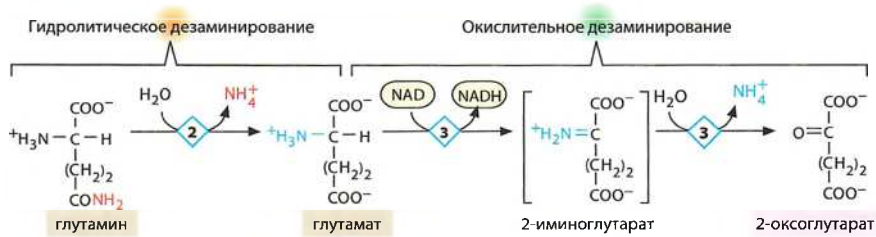


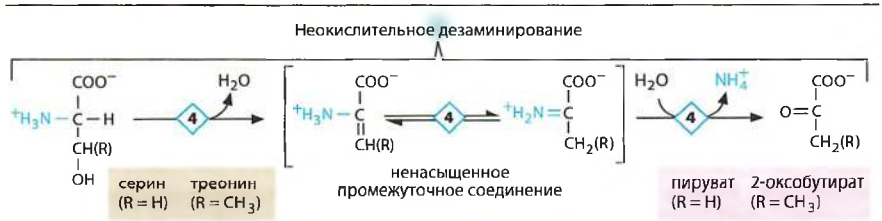
2. Важные трансаминазы



3. Функция кофермента

Б. Дезаминирование





2 глутаминаза **3** глутаматдегидрогеназа **4** серин (треонин) дегидратаза

РАСЩЕПЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ I

При всем разнообразии протеиногенных аминокислот вариантов конечных продуктов их разложения немного. К ним относятся четыре промежуточных продукта цикла трикарбоновых кислот (*2-оксоглутарат*, *сукцинил-КоА*, *фумарат*, *оксалоацетат*), а также *пируват*, *ацетоацетат* и *ацетил-КоА* (с. 180).

А. Глюкогенные и кетогенные аминокислоты

Поскольку оксалоацетат является исходным соединением для глюконеогенеза (с. 144), те аминокислоты, расщепление которых приводит к образованию метаболитов цикла ТКК или пирувата, называют **глюкогенными** (глюкопластическими) **аминокислотами**.

За исключением двух аминокислот (лизин и лейцин, см. ниже), все протеиногенные аминокислоты одновременно являются глюкогенными. В количественном отношении глюкогенные аминокислоты наиболее важны как исходные соединения для глюконеогенеза. В то же время они выполняют **анаплеротическую функцию**, т. е. пополняют цикл ТКК и тем самым способствуют протеканию анаболических реакций (с. 126).

Аминокислоты, расщепление которых сопровождается образованием ацетил-КоА или ацетоуксусной кислоты (ацетоацетата), называют **кетогенными** (кетопластическими) **аминокислотами**. В организме животных продукты их расщепления не могут включаться в глюконеогенез, поскольку их нельзя превратить в оксалоацетат или другие исходные соединения для глюконеогенеза. В цикле ТКК ацетогруппа ацетил-КоА окисляется до CO_2 и, следовательно, не может использоваться для синтеза глюкозы. Кетогенные аминокислоты используются для синтеза кетоновых тел, жирных кислот и изопреноидов (с. 154). При расщеплении некоторых аминокислот возникают продукты, которые являются одновременно и *глюкогенными*, и *кетогенными*. К этим аминокислотам относятся фенилаланин, тирозин, триптофан и изолейцин. Исключительно кетогенными аминокислотами являются только *лейцин* и *лизин*.

Б. Расщепление заменимых аминокислот

Заменимыми (*неэссенциальными*) называют аминокислоты, которые человеческий организм может синтезировать самостоятельно (с. 184). Продукты расщепления этих аминокислот направляются в цикл ТКК не более чем за три реакционных стадии дезаминирования и/или трансаминирования (с. 176). В результате трансаминирования *глутамат* и *аспартат* могут напрямую превращаться в промежуточные продукты цикла (2-оксоглутарат или оксалоацетат). Пути расщепления *глутамина*, *аргинина* и *пролина* приводят к глутамату (см. **В**), а *цистеин*, *серин*, *глицин* и *аланин* превращаются в пируват.

В. Метаболизм глутаминовой кислоты

Глутаминовая кислота (глутамат) находится в центре метаболических путей синтеза и расщепления *аланина*, *аспартата*, *пролина* и *аргинина*. Аланин и аспартат связаны с глутаматом напрямую через реакцию трансаминирования. Участвующие в реакции аминотрансферазы (*аланинтрансаминаза*, АЛТ [**2**] и *аспартаттрансаминаза*, АСТ [**3**]) играют важную роль в метаболизме азота в печени (с. 182), а изоферменты аспартаттрансаминазы, кроме того, задействованы в *малатном челночном механизме* (с. 128). Активность обеих трансаминаз в сыворотке крови является важным показателем для диагностики различных заболеваний (с. 310).

Расщепление и биосинтез пролина и аргинина проходят через одно и те же промежуточное соединение — циклический Δ^1-*пирролин-5-карбоксилат*. Это соединение образуется в результате восстановления глутамата под действием *NADH-зависимой дегидрогеназы* [**4**] и находится в равновесии с нециклическим γ-глутаматполуальдегидом. В результате дальнейшего восстановления Δ^1-пирролин-5-карбоксилата [**5**] получается протеиногенная циклическая аминокислота **пролин**. А из полуальдегида за счет трансаминирования альдегидной группы [**6**] может получаться непротеиногенная аминокислота **орнитин**. Таким образом, трансаминированию подвергаются не только 2-кетокислоты, но и альдегиды. Еще один пример такого рода — трансаминирование ГАМК с образованием янтарного полуальдегида (ГАМК-шунт, с. 376).

Поскольку орнитин является промежуточным соединением цикла мочевины (с. 182), он может превращаться в **аргинин**. Однако этот процесс происходит в почках, а не в печени (с. 348). Если бы весь аргинин выводился из цикла мочевины через печень, цикл бы остановился и прекратилось бы выведение NH_4^+.

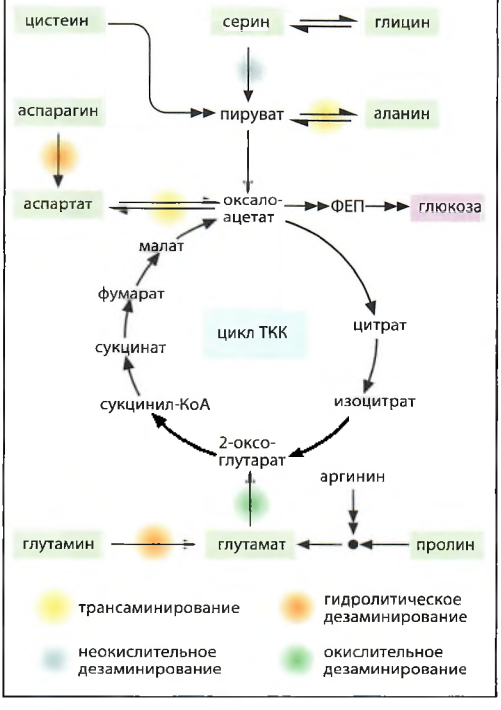
Расщепление всех упомянутых выше аминокислот происходит в соответствии с теми же реакциями, и все эти реакции обратимы.

А. Глюкогенные и кетогенные аминокислоты

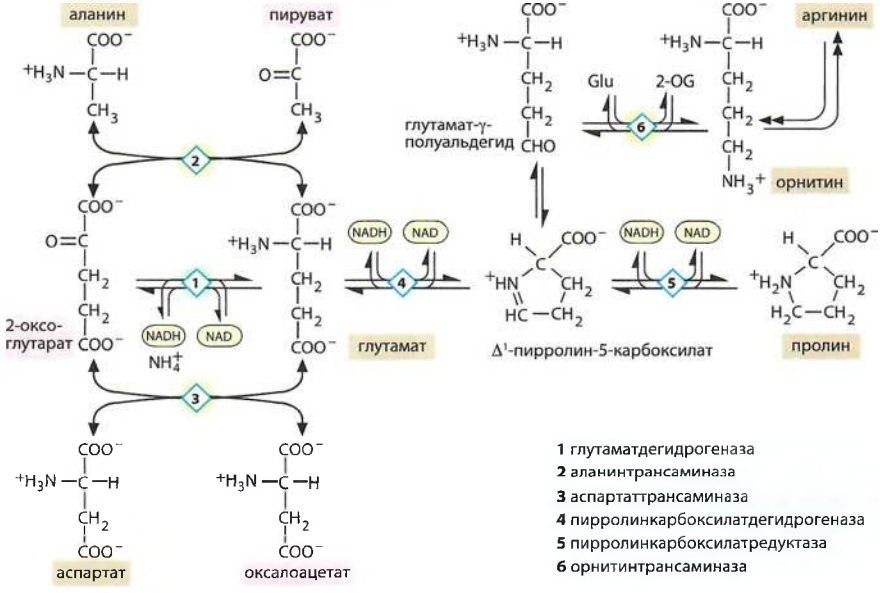
Аминокислота	Продукт расщепления
Глюкогенные	
аланин	пируват
аргинин	2-оксоглутарат
аспарагин	оксалоацетат
аспартат	оксалоацетат
валин	сукцинил-КоА
гистидин	2-оксоглутарат
глицин	пируват
глутамат	2-оксоглутарат
глутамин	2-оксоглутарат
метионин	пируват, сукцинил-КоА
пролин	2-оксоглутарат
серин	пируват
треонин	сукцинил-КоА
цистеин	пируват
Глюкогенные и кетогенные	
изолейцин	сукцинил-КоА, ацетил-КоА
тирозин	фумарат, ацетоацетат
триптофан	пируват, ацетил-КоА
фенилаланин	фумарат, ацетоацетат
Кетогенные	
лейцин	ацетоацетат, ацетил-КоА
лизин	ацетил-КоА

только глюкогенные АК
только кетогенные АК
глюкогенные и кетогенные АК

Б. Расщепление заменимых аминокислот



В. Метаболизм глутаминовой кислоты



РАСЩЕПЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ II

Незаменимыми (эссенциальными) называют аминокислоты, которые не синтезируются в организме человека (с. 184). Поскольку пути их расщепления гораздо сложнее путей расщепления заменимых аминокислот, они рассмотрены здесь только схематически. Глюкогенные аминокислоты помещены на зеленую плашку, исключительно кетогенные — на желтую, а аминокислоты с глюкогенными *и* кетогенными свойствами выделены двумя цветами.

А. Расщепление незаменимых аминокислот

Расщепление большинства незаменимых аминокислот начинается с *трансаминирования*, в ходе которого α-аминогруппа переносится на 2-оксоглутарат (желтые кружки), который превращается в глутамат. Образующиеся 2-кетокислоты (ОК1–ОК5) в ходе *окислительного декарбоксилирования* с отщеплением CO_2 превращаются в производные кофермента А и далее расщепляются по-разному. Механизм окислительного декарбоксилирования обсуждается на с. 122 на примере *пируватдегидрогеназы* (ПДГ). *Дегидрогеназы кетокислот*, участвующие в расщеплении аминокислот, действуют по тому же механизму. Например, *дегидрогеназный комплекс для аминокислот с разветвленной цепью* катализирует расщепление 2-кетокислот, образующихся из валина и изолейцина. *Треонин* в реакции неокислительного дезаминирования (с. 176) превращается в 2-кетобутират (ОК6). Это же соединение образуется и при расщеплении *метионина* после деметилирования тиоэфирной группы и переноса тиогруппы на серин с образованием цистеина. Дальнейшее превращение 2-кетобутирата в сукцинил-КоА подробно описано ниже (см. **Б**).

Триптофан и *гистидин* расщепляются по-другому. Алифатическая часть молекулы триптофана отщепляется в виде аланина, а из индольного кольца получается ацетил-КоА. Гистидин сначала подвергается неокислительному дезаминированию, а затем в несколько стадий превращается в глутамат.

Расщепление кетогенных аминокислот *лейцина* и *лизина* приводит исключительно к ацетоацетату и/или ацетил-КоА. В правой части иллюстрации красными стрелками обозначены реакции окисления ацетоацетата или ацетил-КоА до CO_2. Превращение ацетоацетата в ацетил-КоА описано на с. 384.

Б. Расщепление аминокислот до сукцинил-КоА

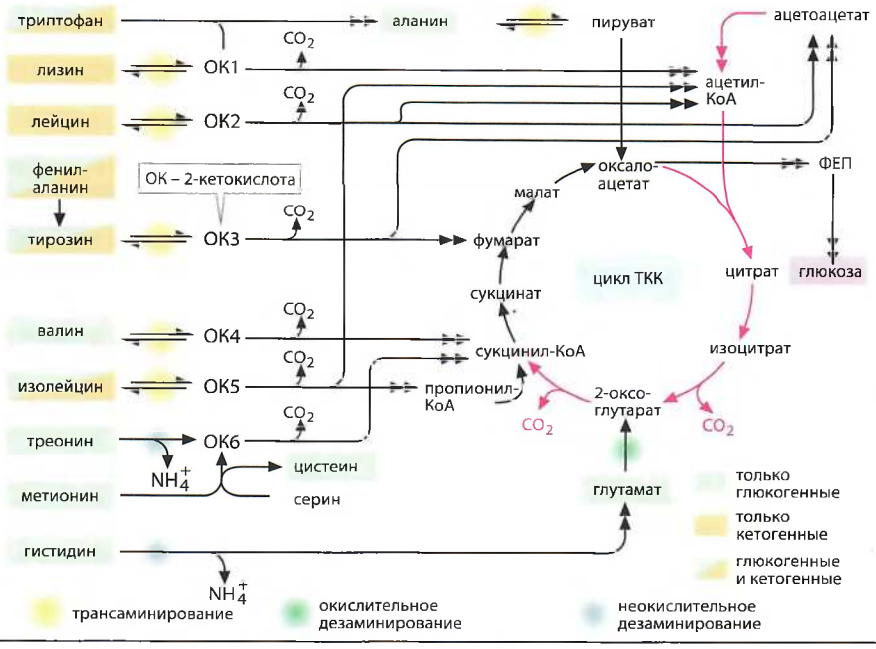
Пути расщепления треонина, метионина, изолейцина и валина на разных этапах включаются в общий катаболический путь, ведущий от 2-кетобутирата к сукцинил-КоА. К этому же пути приводит и путь расщепления тимина (не показано, см. с. 190). Сначала из 2-кетобутирата в реакции *окислительного декарбоксилирования* [**1**] образуется пропионил-КоА, который карбоксилируется [**2**], превращаясь в метилмалонил-КоА. Заключительную реакцию превращения в сукцинил-КоА катализирует *метилмалонил-КоА-мутаза* [**3**]. Это одна из двух реакций в организме животных (вторая — обратное метилирование гомоцистеина до метионина, с. 194), в которой в качестве кофермента используется *кобаламин* (с. 100), образующийся из витамина B_{12}.

В. Метаболизм тирозина

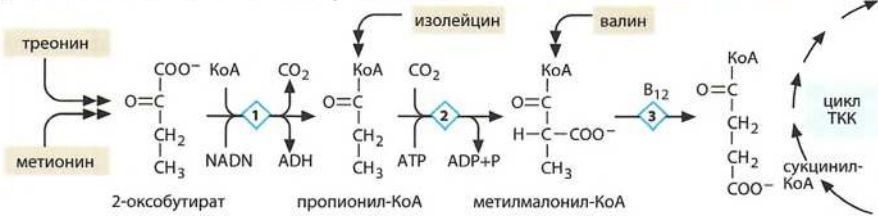
У животных аминокислота тирозин не только входит в состав белков, но также является предшественником нескольких гормонов и основным структурным элементом коричневого пигмента *меланина*. Тирозин — одна из частично заменимых аминокислот (с. 184); он может синтезироваться из незаменимого фенилаланина путем гидроксилирования. *Фенилаланингидроксилаза* [**4**] и *тирозингидроксилаза* [**6**] относятся к немногочисленным ферментам, использующим в качестве кофермента *тетрагидробиоптерин* (ТГБ). Врожденный дефицит фенилаланингидроксилазы является причиной *фенилкетонурии* (с. 186).

Вторая реакция гидроксилирования ароматического кольца тирозина приводит к образованию L-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА, L-допа). Другие реакции, подробно описанные на с. 444, ведут к *катехоламинам* — группе сигнальных молекул, к числу которых относится *адреналин*. В ходе окисления тирозина *тирозиназой* [**5**] L-ДОФА появляется лишь как промежуточное соединение, которое мгновенно окисляется далее тем же самым ферментом и превращается в *о*-дихинон *допахром*. Затем при участии других ферментов допахром полимеризуется, образуя коричневый пигмент *меланин*, содержащийся в коже, волосах и радужной оболочке глаз, где он защищает клетки от солнечного света и действует как антиоксидант. Темный цвет черного вещества (*substantia nigra*) головного мозга (с. 380) тоже объясняется присутствием меланина.

А. Расщепление незаменимых аминокислот



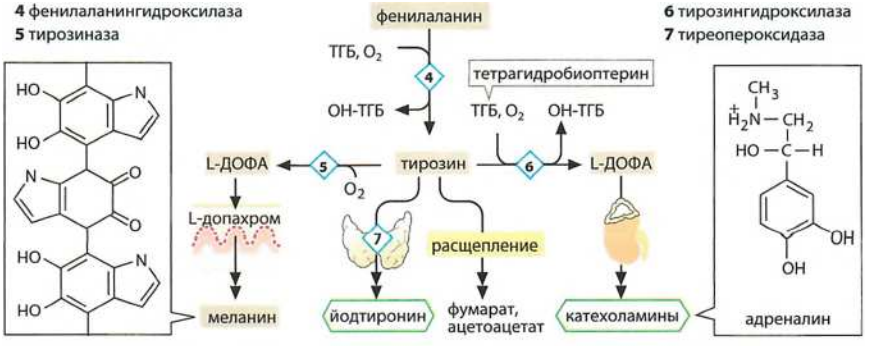
Б. Расщепление аминокислот до сукцинил-КоА



1 2-оксобутиратдегидрогеназа **2** пропионил-КоА-карбоксилаза **3** метилмалонил-КоА-мутаза

В. Метаболизм тирозина

4 фенилаланингидроксилаза
5 тирозиназа
6 тирозингидроксилаза
7 тиреопероксидаза



ЦИКЛ МОЧЕВИНЫ

Ионы аммония токсичны для организма. В первую очередь они представляют опасность для головного мозга, так что их концентрация в крови в норме поддерживается на уровне ниже 40 мкмоль/л. Поэтому азот в плазме крови переносится в составе аминокислот, а не в виде свободного NH_4^+ (с. 384). В печени NH_4^+ высвобождается из аминокислот (**А**) и включается в состав нетоксичной мочевины (**Б**).

А. Метаболизм аминокислот в печени

В печени происходит не только синтез мочевины (**Б**), но и синтез ее предшественников — NH_4^+ и аспартата. Образующиеся в тканях аминосоединения с кровью переносятся в печень, обычно в виде **глутамина** (Gln) и **аланина** (Ala). Здесь глутамин подвергается гидролитическому дезаминированию под действием *глутаминазы* [**3**], превращаясь в **глутамат** (Glu) и NH_4^+. Аминогруппа аланина переносится на **2-оксоглутарат** (2-ОГ) под действием *аланинаминотрансферазы* (*трансаминазы*) [**1**]. В результате тоже образуется глутамат. В конечном итоге NH_4^+ высвобождается из глутамата за счет окислительного дезаминирования. Эту реакцию осуществляет важный фермент печени *глутаматдегидрогеназа* [**4**]. Вторым донором аминогрупп в цикле мочевины является **аспартат** (Asp), который тоже образуется из глутамата. Ответственная за это превращение *аспартатаминотрансфераза* (*трансаминаза*) [**2**], подобно *аланинаминотрансферазе* [**1**], имеет в печени высокую активность.

Б. Цикл мочевины

В отличие от иона аммония, мочевина (диамид угольной кислоты, карбамид) — соединение нейтральное и малотоксичное. У молекулы отсутствуют основные свойства благодаря мезомерии. Заряд свободных электронных пар двух атомов азота *делокализован* по всей молекуле, и поэтому молекула не может связывать протоны. Небольшая и незаряженная молекула мочевины свободно проникает через биологические мембраны. Кроме того, она переносится кровью и выводится в составе мочи.

Мочевина образуется *только в печени*, в циклической последовательности реакций, образующих **цикл мочевины**. Цикл начинается в митохондриях и продолжается в цитоплазме. Атомы азота в молекуле мочевины происходят из **NH_4^+** и **аспартата**. Кетогруппу обеспечивает **гидрокарбонат** (HCO_3^-) или находящийся с ним в равновесии CO_2.

(5) На первой стадии в митохондриях из гидрокарбоната (HCO_3^-) и NH_4^+ образуется **карбамоилфосфат**; при этом затрачиваются две молекулы АТФ. В этом соединении карбамоильная группа ($O\text{-}CO\text{-}NH_2$) обладает высоким реакционным потенциалом. В митохондриях клеток печени фермент [**5**] составляет до 20% всего матриксного белка.

(6) На следующей стадии карбамоильный остаток переносится на непротеиногенную аминокислоту **орнитин**, которая превращается в другую непротеиногенную кислоту **цитруллин**. Это вещество переносится в цитоплазму с помощью переносчика ORNT1 в обмен на орнитин.

(7) Вторая аминогруппа будущей молекулы мочевины происходит из **аспартата**, который вступает в реакцию конденсации с цитруллином, образуя **аргининосукцинат**. Для осуществления этой реакции требуется расщепление молекулы АТФ до АМФ и дифосфата. Для сдвига равновесия реакции в сторону образования продуктов дифосфат удаляется за счет гидролиза.

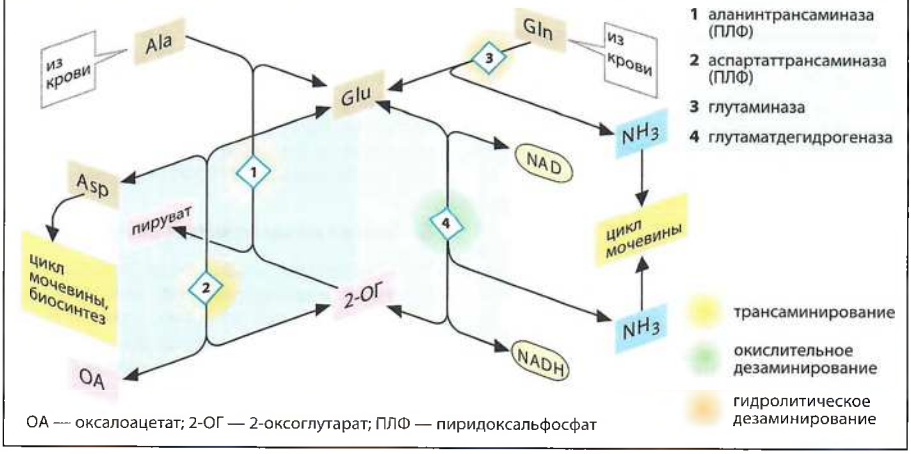
(8) Отщепление фумарата от аргининосукцината приводит к образованию протеиногенной аминокислоты **аргинина**, который синтезируется в организме животных именно таким образом.

(9) На последней стадии в результате гидролиза гуанидиновой группы аргинина получается изомочевина (не показано), которая немедленно превращается в **мочевину**. Кроме того, происходит регенерация орнитина, который с помощью переносчика ORNT1 переносится в митохондрии и используется в следующем цикле.

Образующийся на стадии (8) фумарат может вновь превращаться в аспартат с помощью цитоплазматических ферментов (фумарат → → малат → оксалоацетат → аспартат), однако в соответствии с данными новейших исследований он в основном используется для глюконеогенеза.

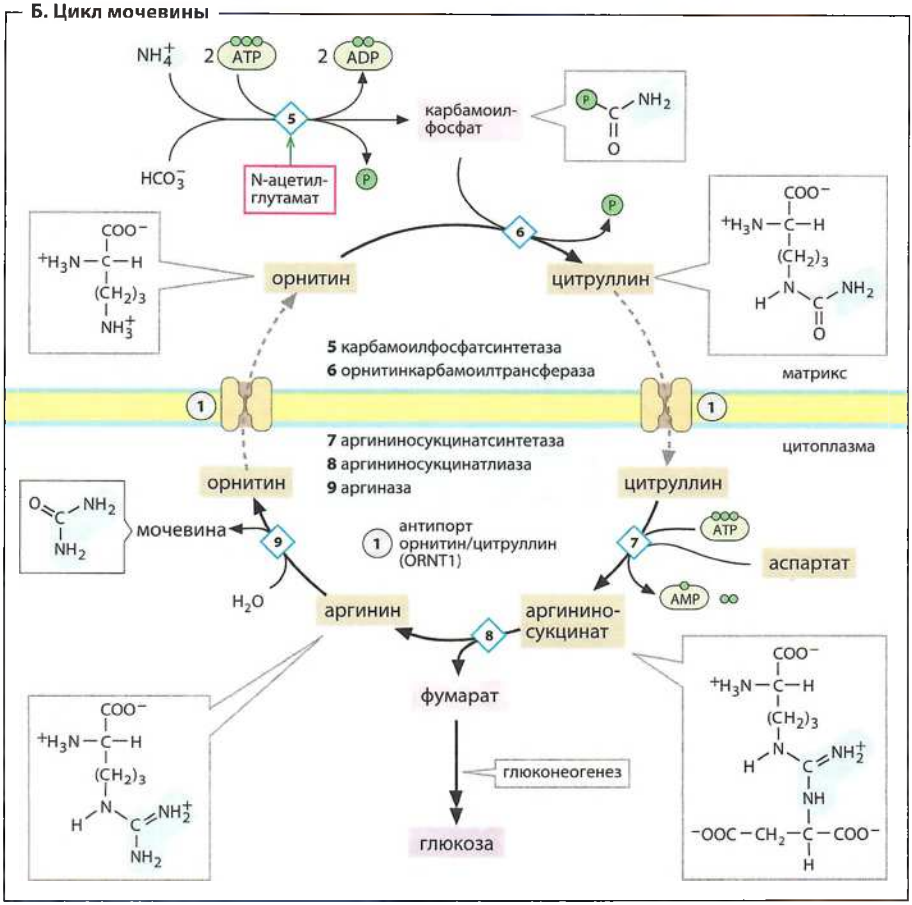
Скорость образования мочевины практически полностью контролируется реакцией (1), в которой участвует *карбамоилфосфатсинтетаза*, подверженная аллостерической регуляции ***N*-ацетилглутаматом**. Концентрация ацетилглутамата, в свою очередь, зависит от концентрации аргинина и АТФ, а также от других факторов.

А. Метаболизм аминокислот в печени



OA — оксалоацетат; 2-ОГ — 2-оксоглутарат; ПЛФ — пиридоксальфосфат

Б. Цикл мочевины



БИОСИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ

А. Синтез заменимых аминокислот

Человек способен синтезировать все аминокислоты (а также их амиды), которые образуются из соответствующих 2-кетокислот в реакции трансаминирования. Это представители **семейства глутамата** (Glu, Gln, Pro и Arg — из 2-оксоглутарата), **семейства аспартата** (Asp и Asn — из оксалоацетата) и **аланин** (Ala — из пирувата). Аминокислоты **семейства серина** (Ser, Gly и Cys) тоже синтезируются в организме человека.

Из сравнения со схемой, представленной на с. 179 (**Б**), видно, что синтез и расщепление многих заменимых аминокислот протекают по тем же реакциям, только в разных направлениях. Однако дезаминирование серина с образованием пирувата (с. 176) — необратимая реакция, поэтому серин образуется в двухстадийном процессе из промежуточного продукта гликолиза 3-фосфоглицерата.

Б. Потребность организма в аминокислотах

Растения и микроорганизмы могут синтезировать все аминокислоты, но в процессе эволюции млекопитающие потеряли способность синтезировать примерно половину из 20 протеиногенных аминокислот. Эти **незаменимые аминокислоты** млекопитающие должны получать с пищей в составе белков. Например, животные не могут синтезировать *ароматические аминокислоты* (за исключением *тирозина*, который получается из фенилаланина при достаточном количестве последнего; с. 180). К группе незаменимых аминокислот также относятся *аминокислоты с разветвленной боковой цепью* (валин, лейцин, изолейцин), а также *треонин*, *метионин* и *лизин*. До сих пор окончательно не установлено, является ли *гистидин* незаменимой аминокислотой. По-видимому, человек должен получать его с пищей, по крайней мере в период роста.

Суточная норма потребления незаменимых аминокислот в значительной степени зависит от возраста человека и его образа жизни. В таблице представлены усредненные значения для здорового взрослого человека с массой тела 70 кг. **Частично незаменимые аминокислоты** — это те, которые синтезируются из других аминокислот при их достаточном количестве. В таблице указаны их названия и соответствующие предшественники.

Питательная ценность пищевых белков зависит от содержания в них незаменимых аминокислот. Растительные белки, например белки из зерновых культур, содержат мало лизина и метионина, тогда как животные белки (за исключением коллагена) содержат все аминокислоты в правильной пропорции. Однако растения тоже являются источником ценных белков. Это, в частности, относится к сое и другим бобовым культурам, получающим NH_4^+ за счет симбиоза с азотфиксирующими микроорганизмами (с. 174).

В. Синтез незаменимых аминокислот

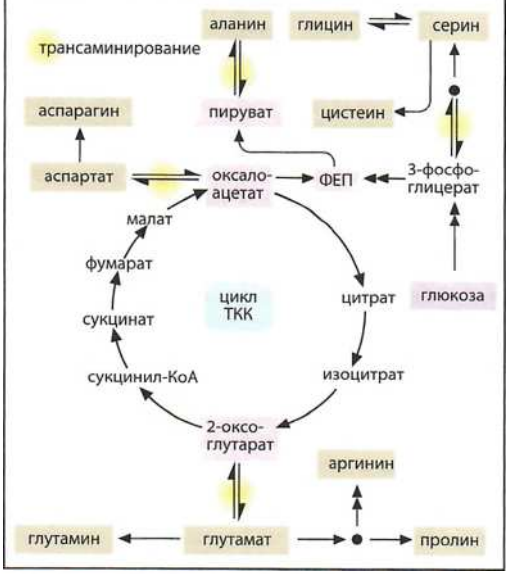
Пути биосинтеза незаменимых аминокислот в растениях и микроорганизмах показаны лишь схематично. Лизин, метионин, треонин и изолейцин образуются из *аспартата*. Из другого важного предшественника — *пирувата* синтезируются валин и лейцин. Синтез ароматических аминокислот и гистидина начинается от *рибозо-5-фосфата*. Все эти пути достаточно сложные и включают в себя до одиннадцати стадий.

Г. Метаболизм цистеина

Цистеин — единственная протеиногенная кислота, имеющая в боковой цепи тиогруппу (–SH). В процессе окисления две молекулы цистеина могут связываться, образуя дисульфид **цистин**. Такая же реакция между двумя остатками цистеина в молекуле белка приводит к образованию **дисульфидных мостиков**. Это единственный тип *ковалентной связи*, задействованный в стабилизации белковой конформации (с. 70). За немногими исключениями дисульфидные мостики встречаются лишь во внеклеточных белках, поскольку внутри клеток поддерживается столь высокая концентрация восстанавливающих агентов, таких, как глутатион, что дисульфидные связи распадаются.

Ферментативное окисление тиогруппы цистеина приводит к образованию непротеиногенной аминокислоты **таурина**. Это вещество входит в состав желчи (с. 330), служит нейромедиатором и находится в свободном виде во внутриклеточном пространстве. Остаток цистеина является важнейшей функциональной группой трипептида **глутатиона**, обладающего свойствами антиоксиданта (с. 300). При синтезе глутатиона цистеин ферментативным путем связывается с глутаматом, а затем с глицином с затратой молекулы АТФ.

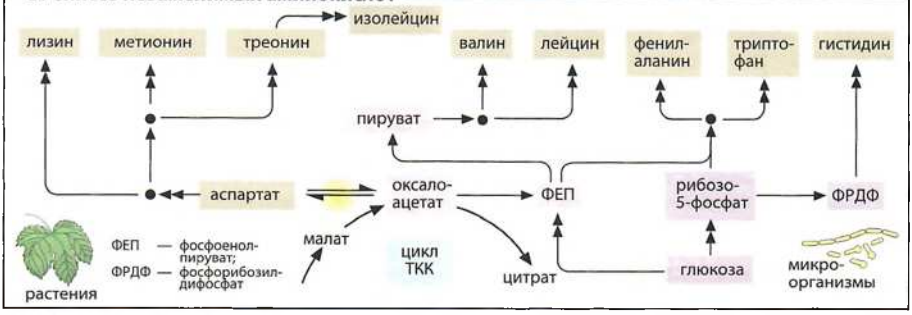
А. Синтез заменимых аминокислот



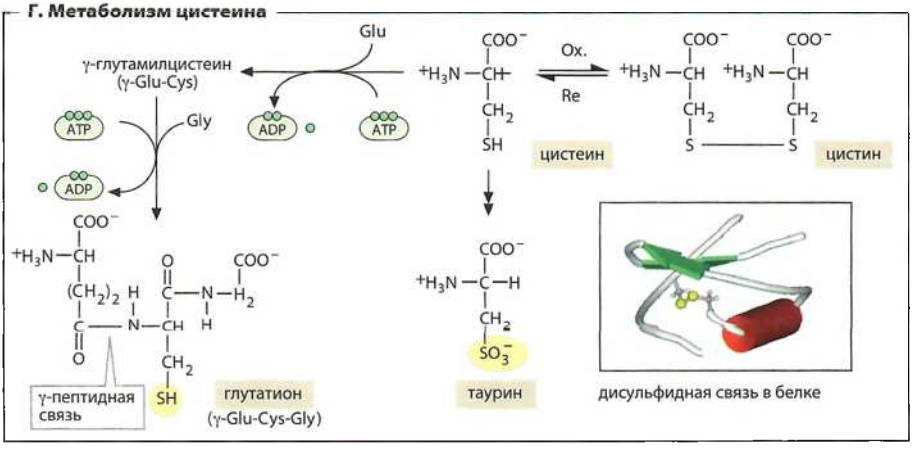
Б. Потребность организма в аминокислотах

Аминокислота	Предшественник	Суточная потребность, г
Незаменимые		
Гистидин	—	1,4
Изолейцин	—	1,3
Лейцин	—	1,8
Лизин	—	1,5
Метионин	—	1,7
Фенилаланин	—	1,8
Треонин	—	0,9
Триптофан	—	0,4
Валин	—	1,3
Частично заменимые		
Аспарагин	аспартат	—
Аргинин	глутамат	—
Цистеин	серин	—
Глутамин	глутамат	—
Глицин	серин	—
Пролин	глутамат	—
Тирозин	фенилаланин	—

В. Синтез незаменимых аминокислот



Г. Метаболизм цистеина



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Большинство нарушений аминокислотного метаболизма связано с дефектами ферментов, участвующих в расщеплении незаменимых аминокислот, или с дефектами переносчиков аминокислот. Довольно часто встречаются случаи недостаточности ферментов цикла мочевины (**Б**).

А. Нарушение расщепления аминокислот

Фенилкетонурия (ФКУ) в Европе встречается в среднем у одного человека из 10 000, что делает это заболевание одним из самых распространенных вариантов ферментной недостаточности. По этой причине выявление этого заболевания является частью стандартного протокола *неонатальной диагностики*. Большинство случаев ФКУ обусловлено дефицитом *фенилаланингидроксилазы* [**1**]. Из-за недостаточности фермента фенилаланин не может превращаться в тирозин, накапливается в крови и в клетках и превращается в продукты альтернативных путей, которые в норме присутствуют в ничтожном количестве. Трансаминирование фенилаланина приводит к образованию *фенилпирувата*, который выводится с мочой (отсюда и название заболевания) или восстанавливается дальше до *фениллактата*. Другой путь приводит к образованию *фенилацетата*.

Болезнь диагностируют по очень высокому уровню фенилаланина в крови. Если нарушение не идентифицировать вовремя, нарушается процесс умственного развития и происходят необратимые изменения головного мозга. Основная их причина заключается в усилении трансаминирования фенилаланина в головном мозге. На это расходуется так много 2-оксоглутарата, что нарушается цикл трикарбоновых кислот и энергетическое обеспечение нейронов. Лечение состоит в использовании продуктов питания с низким содержанием фенилаланина, причем диета должна быть назначена незамедлительно и продолжаться долгие годы.

Дефицит *оксидазы гомогентизиновой кислоты* [**3**], участвующей в расщеплении тирозина, является причиной **алкаптонурии**. Со временем избыточный субстрат окисляется неферментативным путем с образованием темно-коричневого пигмента, который откладывается в тканях и окрашивает мочу в темный цвет. Менее опасным нарушением является **альбинизм**, обычно вызванный недостаточностью *тирозиназы* ([**2**]; с. 180). Очень светлая и светочувствительная кожа и белые волосы являются следствием недостатка меланина.

Сравнительно редкое заболевание **гомоцистинурия** связано с повышением в крови уровня гомоцистеина, приводящего к повреждению сосудистого эндотелия и тромбозам. Многие больные подвержены высокому риску инсульта и инфаркта даже в молодом возрасте. К другим симптомам относятся нарушения умственного развития и ухудшение зрения. Биохимическая основа заболевания заключается в нарушении метаболизма *гомоцистеина* — промежуточного продукта расщепления метионина. В норме гомоцистеин либо расщепляется далее под действием *цистатионин-β-синтазы* [**4**], либо вновь метилируется, превращаясь в метионин, под действием *метионинсинтазы* [**5**]. Болезнь может быть вызвана отсутствием обоих ферментов или нарушением метаболизма C_1 (с. 194).

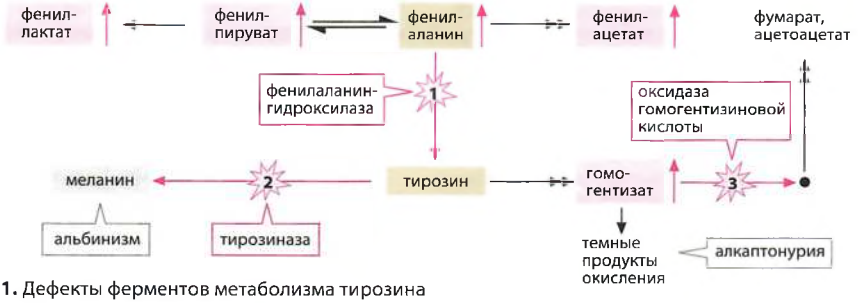
Два других редких заболевания связаны с нарушением метаболизма аминокислот с разветвленной цепью. **Болезнь кленового сиропа** вызвана недостаточностью дегидрогеназы разветвленных аминокислот (с. 180). Название болезни объясняется характерным запахом мочи. При нарушении изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (с. 180) накапливается свободная метилмалоновая кислота, приводящая к ацидозу и другим симптомам **метилмалоновой ацидемии**.

Б. Нарушения цикла мочевины

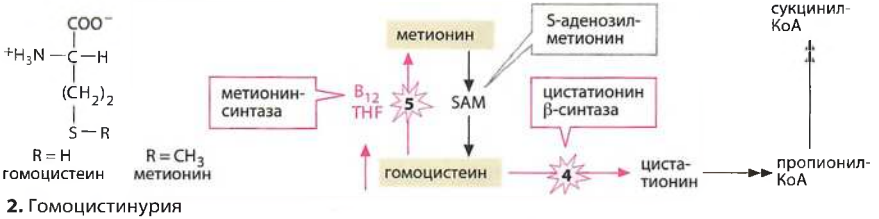
Полное отсутствие одного из ферментов цикла мочевины несовместимо с жизнью (с. 182). Однако встречаются различные нарушения, вызванные частичным дефектом ферментов цикла, а также *антипорта орнитин/цитруллин* или вспомогательного фермента *ацетилглутаматсинтазы*. Нарушения цикла проявляются в более или менее выраженном повышении концентрации ионов аммония в крови (*гипераммониемия*) уже в первые или вторые сутки после рождения. Поскольку NH_4^+ токсичен для нервных клеток, симптомы заболевания тяжелые: рвота, судороги, отказ от пищи. Если больного не лечить, может наступить кома и смерть. Лечение долгосрочное и включает пожизненную диету с низким содержанием белка. В некоторых случаях пациентам показано введение метаболитов, которые не вырабатываются в их организме из-за ферментной недостаточности.

А. Нарушения расщепления аминокислот

Заболевание (распространенность)	Поврежденный фермент	Симптомы
Фенилкетонурия (1:10 000)	фенилаланингидроксилаза	задержка умственного развития, неврологические нарушения
Алкаптонурия (1:25 000)	оксидаза гомогентизиновой кислоты	темная моча, артрит
Альбинизм (1:25 000)	тирозиназа	отсутствие пигментации
Гомоцистеинурия (1:150 000)	цистатионин β-синтаза, метионинсинтаза	склонность к тромбозам, эктопия хрусталика, задержка умственного развития
Болезнь кленового сиропа (1:100 000)	дегидрогеназа разветвленных аминокислот	отказ от пищи, летаргия, неврологические нарушения
Метилмалоновая ацидемия (1:30 000)	метилмалонил-КоА-мутаза	ацидоз, отказ от пищи



1. Дефекты ферментов метаболизма тирозина



2. Гомоцистинурия

Б. Нарушения цикла мочевины

Заболевание	Дефектный белок	Симптомы
Гипераммониемия тип I	карбамоилфосфатсинтаза	тяжелая гипераммониемия со 2-го дня жизни
Гипераммониемия тип II	орнитинкарбамоилтрансфераза	судороги, гипервентиляция, летаргия, анорексия, рвота
Цитруллинемия тип I	аргининосукцинатсинтаза	без лечения — кома и смерть
Аргиносукцинатимия	аргининосукцинатлиаза	
Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы	N-ацетилглутаматсинтетаза	
Синдром HHH (гиперорнитинемия; очень редкий)	ORNT1	различные нарушения развития

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Нуклеотиды состоят из остатка *пентозы* (рибозы или дезоксирибозы), *гетероциклического основания* и как минимум одной *фосфатной группы*. В клетке они выполняют множество функций. Они не только являются звеньями нуклеиновых кислот, но также функционируют в качестве коферментов (с. 102) и сигнальных молекул (с. 416).

А. Метаболизм нуклеотидов

Практически все клетки осуществляют репликацию и транскрипцию и нуждаются во множестве нуклеотидных коферментов для метаболизма, так что метаболические пути синтеза нуклеотидов и их включения в нуклеиновые кислоты реализуются во всех тканях. Метаболические пути синтеза пуринов и пиримидинов заметно различаются.

На схеме представлены важные стадии синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. В метаболизме пуринов первым синтезируется *инозинмонофосфат* (ИМФ, IMP), содержащий в качестве основания *гипоксантин*. ИМФ служит исключительно в качестве предшественника для синтеза АМФ и ГМФ, а также образуется при расщеплении пуринов. Он не включается в состав нуклеиновых кислот и не используется как кофермент.

Первый полноценный нуклеотид в метаболизме пиримидинов — *уридинмонофосфат* (УМФ, UMP). Он входит в состав РНК и после двукратного фосфорилирования превращается в УТФ (UTP), который является коферментом в реакциях активации сахаров (с. 102).

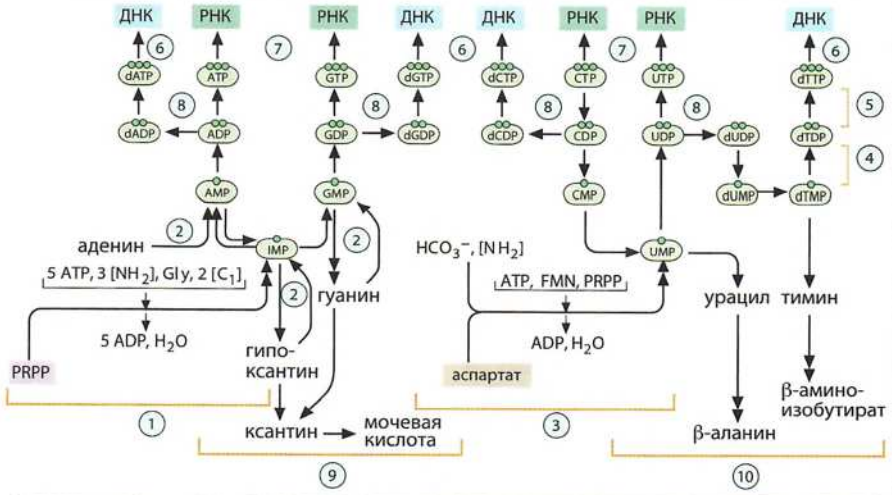
Метилирование урацила по 5'-положению приводит к тимидинмонофосфату (ТМФ, TMP). Этот нуклеотид входит в состав тРНК (с. 76). Гораздо чаще встречается *дезокситимидинмонофосфат* (dTMP), который является компонентом ДНК. Превращение урацила в тимин происходит на уровне дезоксиуридинмонофосфата (dUMP).

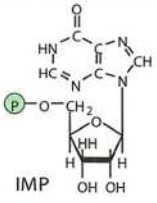
Никто точно не знает, почему в ДНК содержится тимин, а не урацил. Возможно следующее объяснение. Такие мутагены, как нитриты, могут превращать цитозин в урацил (с. 264), который образует пару не с С, а с А (с. 78). Если бы в состав ДНК входил не тимин, а урацил, невозможно было бы отличить дезаминированный гуанин от «правильного» урацила. Это делало бы невозможным репарацию поврежденной ДНК и чрезвычайно сильно повысило бы частоту мутаций.

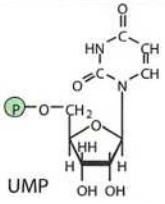
Метаболические пути

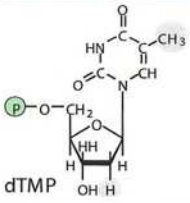
- **Биосинтез пуринов** (1) — длинный метаболический путь, состоящий из десяти промежуточных стадий. Он начинается с 6'-фосфорибозилдифосфата (ФРДФ, PRPP), на основе которого постепенно выстраивается пуриновое кольцо. Пурины относятся к числу немногих ароматических соединений, полностью синтезируемых животными.
- Ввиду сложности синтеза пуринового кольца не приходится удивляться, что пуриновые основания обычно не расщепляются полностью, а на 90% используются вновь для синтеза нуклеотидов (**реутилизация пуриновых оснований**, 2).
- **Биосинтез пиримидинов** (3) отличается от биосинтеза пуринов. Сначала всего из двух компонентов (карбамоилфосфата и аспартата) образуется шестичленное кольцо. Углеводный компонент связывается с кольцом лишь незадолго до завершения синтеза.
- Для синтеза ди- и тринуклеозидфосфатов к мононуклеотидам присоединяются новые фосфатные группы; за этот процесс отвечают АТФ-зависимые *киназы* (**фосфорилирование**, 4 и 5).
- **Репликация** (6) и **транскрипция** (7) представляют собой чрезвычайно сложные процессы, в которых задействованы десятки белков. Эти процессы подробно описаны на с. 248 и далее.
- Важным этапом в синтезе компонентов ДНК является **восстановление рибонуклеотидов** (8). Эта реакция происходит на уровне дифосфатов и заключается в превращении остатков рибозы в остатки дезоксирибозы. Фермент *рибонуклеотидредуктаза* действует по радикальному механизму и подвергается строгой регуляции.
- **Расщепление пуринов** (9) у человека и некоторых видов животных заканчивается мочевой кислотой, в которой сохраняется структура пуринового кольца. Это вещество плохо растворяется в воде и может накапливаться в организме в виде кристаллов. У других организмов расщепление пуринов приводит к образованию более растворимых соединений.
- **Расщепление пиримидинов** (10) приводит к соединениям, которые легко включаются в промежуточный метаболизм.

А. Метаболизм нуклеотидов









№	Процесс	С.	Субстрат → продукт	Фермент	Регуляция
1	Биосинтез пуринов	193	PRPP → IMP → AMP, GMP	несколько	нуклеотиды⊥ (с. 113)
2	Реутилизация пуриновых оснований	191	основание + PRPP → → нуклеозидмонофосфат + PP	АФРТ, ГГФТ	—
3	Биосинтез пиримидинов	193	Asp, HCO_3^-, [NH_2] → UMP	несколько	CMP⊥, CTP⊥, UTP⊥, PRPP↑
4	Фосфорилирование	195	NMP + ATP → NDP + ADP	нуклеозидмоно-фосфаткиназа	—
5	Фосфорилирование	195	NDP + ATP → NTP + ADP	Нуклеотидди-фосфаткиназа	—
6	Репликация	249	днДНК → 2 днДНК	ДНК-полимеразы	—
7	Транскрипция	251	днДНК → гяРНК, рРНК, тРНК	РНК-полимераза	транскрипционные факторы
8	Восстановление рибонуклеотидов	195	NDP + NADPH → dNDP + NADP	рибонуклеотид-редуктаза	ATP↑, dATP⊥
9	Расщепление пуринов	191	AMP, GMP → → Rib-P + NH_4^+ + мочевая кислота	несколько	—
10	Расщепление пиримидинов	191	CMP → UMP → урацил → β-аланин dTMP → тимин → β-аминоизобутират	несколько	—

NMP — нуклеозидмонофосфат; NDP — нуклеозиддифосфат; dNDP — дезоксинуклеозидфосфат; PRPP — 6-фосфорибозилдифосфат; Rib-P — рибозо-5-фосфат; днДНК — двунитевая ДНК; гяРНК — гетерогенная ядерная РНК; АФРТ — аденин-фосфорибозилтрансфераза; ГГФТ — гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза

РАСЩЕПЛЕНИЕ НУКЛЕОТИДОВ

Расщепление пуриновых и пиримидиновых оснований происходит по-разному. В организме человека пурины расщепляются до мочевой кислоты и выводятся с мочой. Пуриновое кольцо при этом не разрушается. Напротив, кольцо пиримидиновых оснований (урацила, тимина и цитозина) расщепляется на мелкие фрагменты, которые либо выводятся, либо вновь включаются в метаболизм.

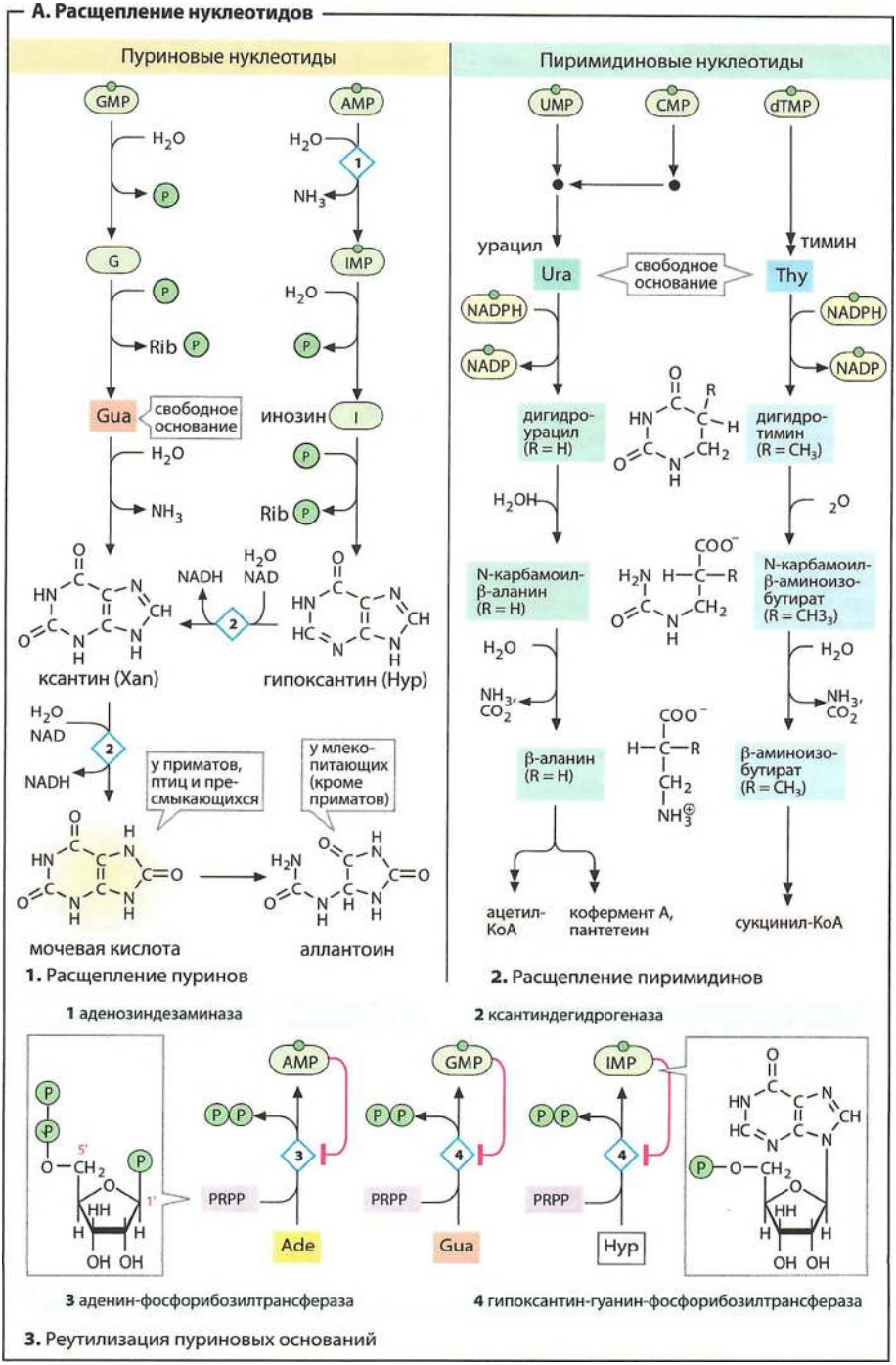
А. Расщепление нуклеотидов

Пурины (слева)
Пуриновый нуклеотид **гуанозинмонофосфат** (ГМФ, GMP) в результате гидролитического дефосфорилирования превращается в *гуанозин* (G), а после отщепления рибозо-5-фосфата — в свободное основание *гуанин* (Gua). Далее в результате дезаминирования гуанин превращается в пуриновое основание *ксантин*.
В одной из важнейших реакций расщепления нуклеотидов **аденозинмонофосфат** (АМФ, AMP) расщепляется до *инозинмонофосфата* (ИМФ, IMP) под действием *аденозиндезаминазы* [1]. Как и в случае ГМФ, из ИМФ образуется пуриновое основание *гипоксантин*. Далее один и тот же фермент, молибденсодержащая *ксантиндегидрогеназа* [2], превращает гипоксантин в ксантин, а ксантин в **мочевую кислоту**. В обоих случаях в субстрат вводится оксогруппа, которая берется из воды, а в качестве восстановителя используется NADH. Раньше ксантиндегидрогеназу считали оксидазой (ксантиноксидаза), которая в качестве ко-субстрата использует молекулярный кислород и высвобождает пероксид водорода. Это объясняется тем, что при выделении из тканей ксантиндегидрогеназа подвергается окислению и протеолизу, что влияет на свойства фермента.
У большинства млекопитающих расщепление пуринов продолжается через раскрытие кольца под действием *уриказы*; в результате мочевая кислота превращается в более растворимый **аллантоин**, который и выводится из организма. Однако у приматов, включая человека, такое превращение не может осуществляться. Поэтому у них пурины выводятся именно в виде **мочевой кислоты**. То же относится к птицам и многим пресмыкающимся (урикотелические виды животных, с. 174). Другие животные расщепляют аллантоин далее до аллантоевой кислоты или мочевины и глиоксилата. Низкая растворимость мочевой кислоты является причиной патологических нарушений, связанных с ее накоплением в организме (гиперурикемия, с. 196).

Пиримидины (справа)
При расщеплении пиримидиновых нуклеотидов (**2**) сначала высвобождаются такие важные промежуточные соединения, как *урацил* (Ura) и *тимин* (Thy). Далее оба основания расщепляются сходным образом. Сначала пиримидиновое кольцо восстанавливается и подвергается гидролитическому расщеплению. На следующей стадии при расщеплении урацила образуется *β-аланин* и выделяются CO_2 и NH_3. Дальнейшее расщепление может приводить к образованию ацетата, CO_2 и NH_3. Тимин превращается в *β-аминоизобутират*, который через метилмалонил-КоА (с. 180, **Б**) в конечном итоге конвертируется в сукцинил-КоА и может включаться с цикл трикарбоновых кислот.

Реутилизация нуклеотидов (внизу)
Нуклеотиды относятся к числу наиболее сложных метаболитов, синтез которых требует значительных энергетических затрат (с. 192). Поэтому клетка не расщепляет нуклеотидные основания полностью, а использует их для повторного синтеза. В наибольшей степени это относится к пуриновым основаниям аденину и гуанину. В организме животных до 90% этих оснований вновь превращаются в нуклеозидмонофосфаты путем связывания с фосфорибозилдифосфатом (ФРДФ, PRPP). Пиримидиновые основания реутилизируются в значительно меньшей степени.
Наиболее важными ферментами, задействованными в реутилизации пуриновых оснований, являются специфическая к аденину *аденинфосфорибозилтрансфераза* [3] и *гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза* [4], которая превращает гипоксантин в ИМФ, а гуанин в ГМФ. Врожденная недостаточность этих двух ферментов может стать причиной тяжелой гиперурикемии (с. 196).

A. Расщепление нуклеотидов



БИОСИНТЕЗ ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

Входящие в состав нуклеиновых кислот основания являются производными ароматических гетероциклических соединений — пурина и пиримидина (с. 74). Биосинтез этих молекул сложен, но имеет чрезвычайно большое значение для жизнеспособности большинства клеток.

А. Элементы азотистых оснований

Пиримидиновое кольцо (слева) собирается из трех элементов: атом азота N1 и атомы углерода от C4 до C6 происходят из *аспартата*, углерод C2 — из HCO_3^-, а второй атом азота, N3, берется из амидной группы *глутамина*.

Синтез **пуринового кольца** происходит сложнее. Наибольший вклад в построение молекулы вносит *глицин* как источник атомов углерода C4 и C5, а также атома азота N7. Все другие атомы в кольце происходят из разных источников. Атом C6 происходит из HCO_3^-, амидная группа *глутамина* предоставляет атомы азота N3 и N9. Донором аминогруппы для встраивания атома N1 служит *аспартат*, который при этом превращается в фумарат, как в цикле мочевины (с. 182). Наконец, атомы углерода C2 и C8 происходят из формильных групп N^{10}-*формилтетрагидрофолата* (ТГФ, THF; с. 194).

Б. Синтез пуринов и пиримидинов

Ключевыми промежуточными соединениями в биосинтезе компонентов нуклеиновых кислот являются *уридинмонофосфат* (УМФ, UMP) в пиримидиновой серии и *инозинмонофосфат* (ИМФ, IMP, основание — гипоксантин) в пуриновой серии. Пути синтеза пуринов и пиримидинов совершенно разные. При синтезе пиримидинов сначала собирается пиримидиновое кольцо, которое затем связывается с рибозо-5′-фосфатом с образованием нуклеотида. Напротив, синтез пуринов начинается непосредственно с рибозо-5′-фосфата, на основе которого постепенно выстраивается кольцо.

Исходными соединениями для синтеза **пиримидинового кольца** являются *карбамоилфосфат*, образующийся из глутамата и HCO_3^- (**1а**), и аминокислота *аспартат*. Эти два компонента объединяются в N-карбамоиласпартат (**1б**), а затем при закрытии кольца превращаются в *дигидрооротат* (**1в**). У млекопитающих стадии **1а–1в** протекают в цитоплазме и катализируются одним полифункциональным ферментом. На следующей стадии (**1г**) дигидрооротат окисляется до оротата под действием *FMN-зависимой дегидрогеназы*. Далее оротат связывается с *фосфорибозилдифосфатом* (ФРДФ, PRPP) и превращается в нуклеотид *оротидин-5′-монофосфат* (OMP). Наконец, в результате декарбоксилирования последнего получается **уридин-5′-монофосфат** (УМФ, UMP). Две последние стадии катализирует бифункциональная *УМФ-синтетаза*.

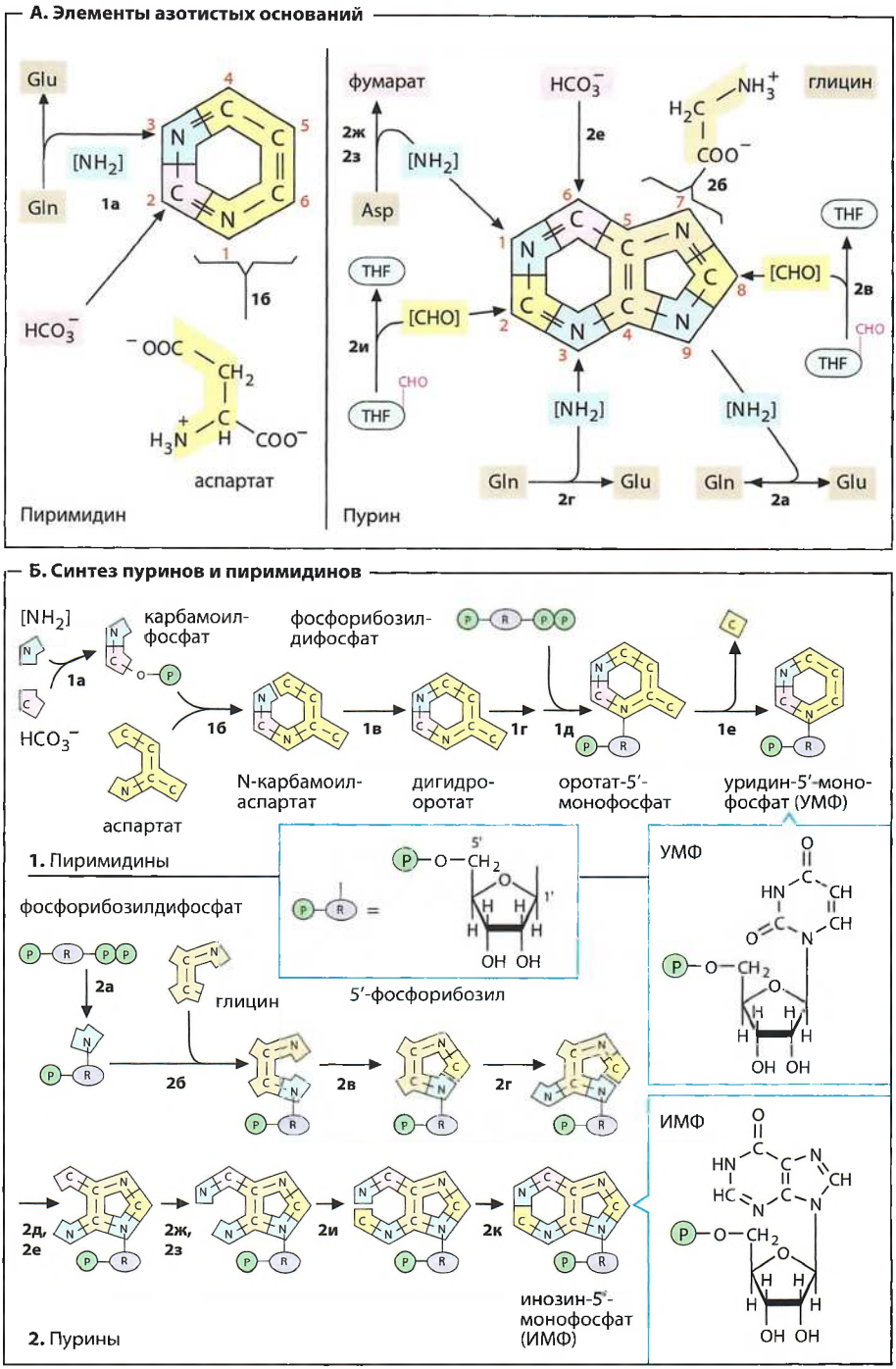
Исходным соединением для **биосинтеза пуринов** служит ФРДФ. Образование кольца начинается с переноса аминогруппы, которая впоследствии превращается в атом азота N9 (**2а**). Глицин и формильная группа из N^{10}-формил-ТГФ поставляют остальные атомы пятичленного кольца (**2б**, **2в**). До закрытия пятичленного кольца (на стадии **2е**) происходит присоединение атомов N3 и C6 из будущего шестичленного кольца (**2г**, **2д**). Затем встраиваются атомы N1 и C2 (**2ж**, **2и**). На заключительной стадии (**2к**) закрывается шестичленное кольцо и образуется **инозин-5′-монофосфат** (ИМФ).

Реакция	Продукт
2а	фосфорибозиламин
2б	глицинамид-рибонуклеотид
2в	формилглицинамид-рибонуклеотид
2г	формилглицинамидин-рибонуклеотид
2д,е	4-карбокси-5-аминоимидазол-рибонуклеотид
2ж,з	5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид
2и	5-формамидоимидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид
2к	инозинмонофосфат

■ Дополнительная информация

Регуляция бактериальной *аспартаткарбамоилтрансферазы* (АКТазы) под действием АТФ и ЦТФ изучена очень подробно (см. с. 90). Однако у животных ключевым ферментом биосинтеза пиримидинов является не АКТаза, а *карбамоилфосфатсинтетаза*. Активаторами фермента служат АТФ и ФРДФ, ингибитором — УТФ.

Биосинтез пуринов тоже регулируется путем *ингибирования по принципу обратной связи*. АДФ и ГДФ ингибируют образование ФРДФ из рибозо-5′-фосфата, а АМФ и ГМФ ингибируют стадию **2а** (с. 112).


А. Элементы азотистых оснований
Glu
Gln
[NH2]
1а
HCO3−
1б
аспартат
Пиримидин
фумарат
2ж
2з
Asp
HCO3−
2е
глицин
2б
THF
2и
[CHO]
2в
[NH2]
2г
Gln
Glu
[NH2]
2а
Gln
Glu
Пурин
Б. Синтез пуринов и пиримидинов
карбамоил-фосфат
фосфорибозил-дифосфат
1а
1б
1в
1г
1д
1е
аспартат
N-карбамоил-аспартат
дигидро-оротат
оротат-5′-монофосфат
уридин-5′-моно-фосфат (УМФ)
1. Пиримидины
фосфорибозилдифосфат
5′-фосфорибозил
УМФ
2а
2б
2в
2г
глицин
2д, 2е
2ж, 2з
2и
2к
инозин-5′-монофосфат (ИМФ)
ИМФ
2. Пурины

БИОСИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ

Синтез пуринов и пиримидинов *de novo* начинается с образования монофосфатов ИМФ и УМФ соответственно (с. 192). Все другие нуклеотиды и дезоксинуклеотиды синтезируются из этих предшественников. Синтез нуклеотидов за счет реутилизации оснований обсуждается на с. 190.

А. Синтез нуклеотидов: общие сведения

Синтез **пуриновых нуклеотидов** (**1**) начинается с инозинмонофосфата (**ИМФ**, IMP). Содержащееся в нем основание, *гипоксантин*, в две стадии превращается в аденин и гуанин. Образующиеся при этом нуклеозидмонофосфаты **АМФ** (AMP) и **ГМФ** (GMP) фосфорилируются под действием *нуклеозидфосфаткиназ* [**4**] с образованием дифосфатов **АДФ** (ADP) и **ГДФ** (GDP) и затем трифосфатов **АТФ** (ATP) и **ГТФ** (GTP) [**5**]. Нуклеозидтрифосфаты входят в состав РНК или функционируют в качестве коферментов (с. 98). Превращение рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды происходит на уровне дифосфатов и катализируется *рибонуклеотидредуктазой* ([**4**] в **В**).

Биосинтез **пиримидиновых нуклеотидов** (**2**) значительно сложнее. Сначала исходное соединение, **УМФ**, фосфорилируется до дифосфата, а затем до трифосфата, **УТФ**. Далее *ЦТФ-синтетаза* превращает УТФ в **ЦТФ** (CTP) [**2**]. Поскольку пиримидиновые нуклеотиды тоже восстанавливаются до дезоксирибонуклеотидов на уровне дифосфатов, ЦТФ сначала гидролизуется *фосфатазой* с образованием **ЦДФ**, и лишь потом образуются **dCDP** и **dCTP**.

Компонент ДНК дезокситимидинтрифосфат (**dTTP**) синтезируется из УДФ в несколько стадий. Основание тимин образуется при метилировании dUMP на уровне нуклеозидмонофосфата. Фермент *тимидилатсинтетаза* [**3**] и вспомогательный фермент *дигидрофолатредуктаза* (см. [**8**] в **Б**) являются важными мишенями для действия цитостатических препаратов (с. 464).

Б. Метаболизм C_1

Производные кофермента **тетрагидрофолата** (ТГФ, THF; с. 100) осуществляют перенос C_1-групп в метаболизме нуклеотидов и во многих других процессах. Так, два атома углерода в кольце пурина происходят из *N^{10}-формил-ТГФ*. При метилировании dTMP до dTMP под действием *тимидилатсинтетазы* [**7**] метильная группа берется из *N^5,N^{10}-метилен-ТГФ*. Наиболее важную реакцию регенерации этого кофермента катализирует *серин-гидроксиметил-трансфераза* [**6**], которая превращает серин в глицин. Обратное метилирование гомоцистеина до метионина под действием *метионинсинтетазы* ([**10**]; с. 186) тоже зависит от C_1-метаболизма. В данном случае метильная группа переносится от *N^5-метил-ТГФ* через *метилкобаламин* (с. 100) на гомоцистеин.

В. Рибонуклеотидредуктаза

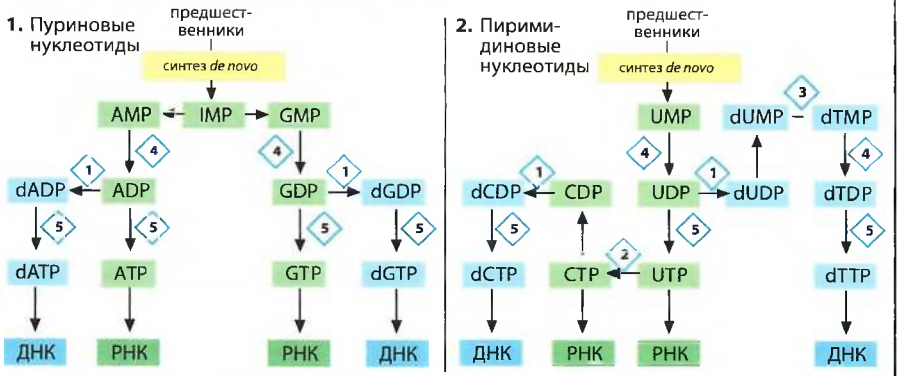
Элемент ДНК 2′-дезоксирибоза не синтезируется как свободный сахар, а возникает в результате восстановления соответствующих рибонуклеозиддифосфатов. Это сложный процесс, в котором задействовано несколько белков. Источником необходимых восстановительных эквивалентов служит NADPH. Однако восстановительные эквиваленты не переходят напрямую от кофермента к субстрату, а передаются по *цепочке окислительно-восстановительных реакций*.

Сначала *тиоредоксинредуктаза* [**11**] восстанавливает маленький белок **тиоредоксин** с помощью связанного с ферментом флавинадениндинуклеотида (FAD, ФАД). При этом в молекуле тиоредоксина расщепляется дисульфидная связь. Образующиеся SH-группы, в свою очередь, восстанавливают каталитически активную дисульфидную связь в молекуле *рибонуклеотидредуктазы* [**1**]. Свободные SH-группы и являются реальными донорами электронов для восстановления рибонуклеотиддифосфатов.

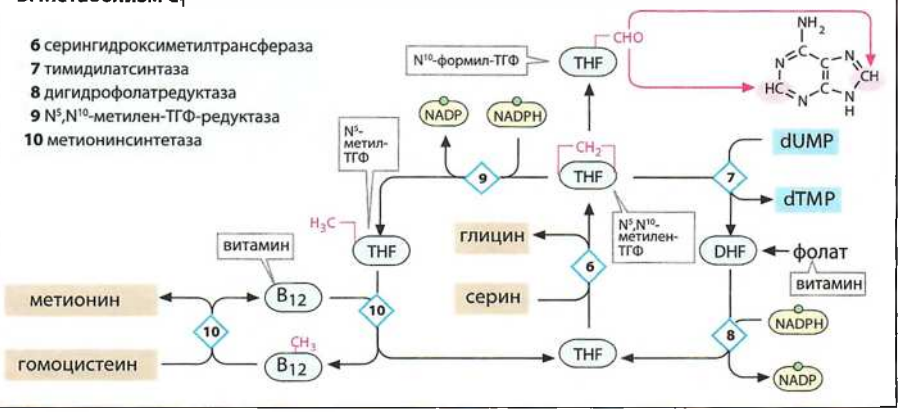
Кроме того, в реакции также участвует **тирозиновый радикал**. Сначала появляется субстратный радикал (1), из которого выделяется молекула воды с образованием катион-радикала (2). Наконец, в результате восстановления образуется остаток дезоксирибозы, и вновь возникает тирозиновый радикал (3).

Рибонуклеотидредуктаза подвергается сложной регуляции. Субстратная специфичность и ферментативная активность контролируются на уровне двух аллостерических центров связывания (a и b) в субъединице R1. ATP и dATP повышают или понижают активность фермента, связываясь в центре a. Другие нуклеотиды взаимодействуют с центром b, также изменяя специфичность фермента.

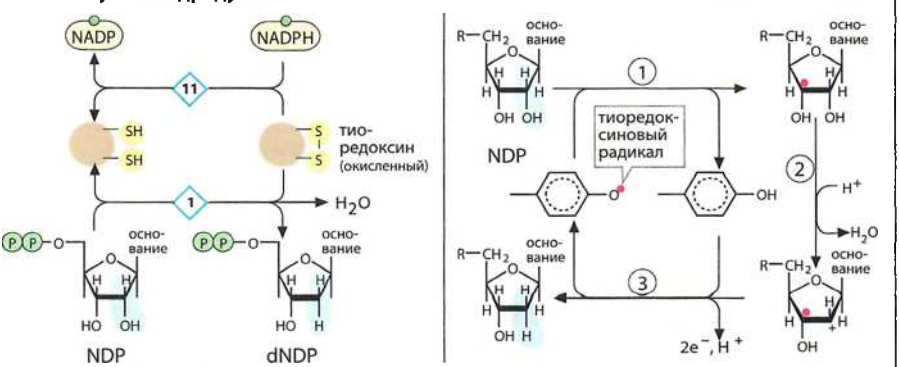
А. Синтез нуклеотидов: общие сведения



Б. Метаболизм C_1



В. Рибонуклеотидредуктаза



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Встречаются случаи нарушения как биосинтеза, так и расщепления нуклеотидов (**А**). Наиболее распространены заболевания, сопровождающиеся повышением уровня мочевой кислоты. Причины возникновения гиперурикемии и способы лечения обсуждаются в разделе **Б**.

А. Патологические нарушения метаболизма нуклеотидов

Наиболее распространенной наследственной патологией анаболизма пиримидинов является **оротиковая ацидурия**. Заболевание связано с дефектом *УМФ-синтетазы* — бифункционального фермента, катализирующего две последние стадии биосинтеза пиримидинов у животных (с. 193, стадии **1д** и **1е**). Нарушение характеризуется замедлением роста, анемией и избытком оротиковой кислоты в моче. Пациентов лечат инъекциями уридина или цитидина, чтобы компенсировать нарушение синтеза.

Мутации гена *аденозиндезаминазы* (АДА; с. 190) могут вызывать **тяжелый комбинированный иммунодефицит** (ТКИД). АДА дезаминирует не только аденозин, но также продукт расщепления ДНК дезоксиаденозин. При отсутствии АДА накапливающийся дезоксиаденозин фосфорилируется сначала до dAMP, а потом до dATP, который ингибирует биосинтез дезоксинуклеотидов. Это приводит к недостатку лимфоцитов и иммунодефициту. Дети с таким заболеванием вынуждены находиться в стерильных условиях. На настоящий момент тяжелый комбинированный иммунодефицит — одно из немногих заболеваний, которые поддаются генной терапии (с. 272).

Ксантинурия вызвана недостаточностью *ксантиндегидрогеназы* (с. 190). При этой патологии в крови и моче содержится большое количество ксантина, что может привести к образованию камней в почках и мочевыводящих путях.

Б. Гиперурикемия

Завершение пути расщепления пуринов на стадии мочевой кислоты (с. 190) является причиной нескольких заболеваний, поскольку мочевая кислота и ее соли, ураты, *очень плохо растворяются в воде*. При образовании большого количества мочевой кислоты или нарушении ее выведения концентрация мочевой кислоты в крови может возрасти настолько, что начинается отложение ее кристаллов в тканях организма (*гиперурикемия*).

Не все структурные формулы мочевой кислоты отражают ее кислотные свойства (**1**). Подобно всем пуринам, мочевая кислота существует в виде двух **таутомерных форм** — *лактамной* (вверху) и *лактимной* (в центре; таутомеры — это изомеры, отличающиеся только расположением атомов водорода и двойных связей). ОН-группа у атома С8 в лактимной форме обладает кислотными свойствами (pK_a 5,8) и после диссоциации может образовывать соли, например, с ионами Na^+ — это и есть **ураты**. Отложение кристаллов уратов в суставах может вызывать очень болезненные ощущения или острые приступы **подагры**, которые часто начинаются с больших пальцев ног (**3**). Позднее болезнь переходит в хроническую форму, сопровождающуюся воспалением пораженного сустава и появлением подкожных подагрических узлов (тофусов).

Гиперурикемия может иметь несколько причин (**2**). Чаще всего болезнь бывает вызвана нарушением выведения мочевой кислоты почками; обычно это наследственное нарушение, усиливающееся под влиянием алкоголя и других токсичных веществ. Также часто встречаются случаи избыточного образования мочевой кислоты. Это может быть следствием высокого содержания пуринов в пище (печень, рыба, мясной бульон) или избыточного расщепления пуринов, например при противоопухолевой терапии (*синдром лизиса опухоли*). Причиной гиперурикемии могут быть гликогенозы I типа (с. 152). Редкий наследственный синдром Леша–Нихана обычно вызван дефицитом *гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы* (ГГФТ, с. 190). В данном случае нарушение реутилизации пуриновых оснований приводит к гиперурикемии, сопровождающейся тяжелыми неврологическими нарушениями и самотравмирующим поведением.

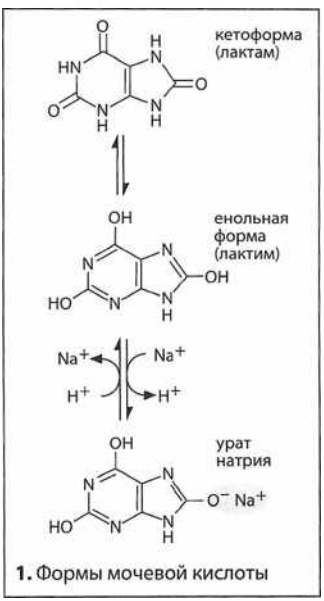
Кроме изменения характера питания, для лечения пациентов с гиперурикемией может быть показан прием *аллопуринола*, являющегося конкурентным ингибитором *ксантиндегидрогеназы*. Этот аналог субстрата отличается от гипоксантина только расположением атомов в пятичленном кольце. Выделяемый из безвременника *колхицин* предотвращает захват кристаллов мочевой кислоты лейкоцитами (с. 209), ослабляя симптомы хронического артрита (**4**).

А. Патологические нарушения метаболизма нуклеотидов

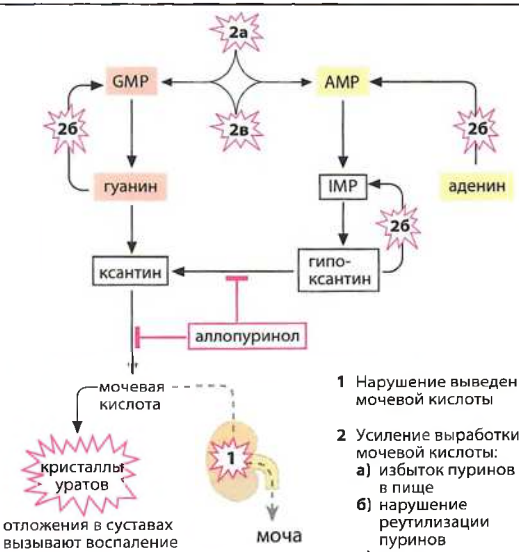
Заболевание	Причина	Симптомы	Лечение
Оротиковая ацидурия	дефицит ОФРТ/ОД	оротат в моче, задержка роста, анемия	уридин, цитидин
Гиперурикемия			
1. Подагра	неправильное питание, ферментная недостаточность, болезни почек	накопление кристаллов уратов, хронический артрит	диета, аллопуринол, противовоспалительные препараты
2. Синдром Леша–Нихана	Дефицит ГГФТ	тяжелая гиперурикемия, неврологические нарушения, аутоагрессия	аллопуринол, поддерживающая терапия
3. Синдром лизиса опухоли	массированное разрушение нуклеиновых кислот в процессе химиотерапии	тяжелая гиперурикемия	уратоксидаза
ТКИД	дефицит аденозин-дезаминазы (АДА)	иммунодефицит из-за потери лимфоцитов	заменители АДА
Ксантинурия	дефицит ксантиндегидрогеназы	ксантинемия, камни в почках	—

ОФРТ — оротат-фосфорибозилтрансфераза; ОД — оротатдекарбоксилаза; ГГФТ — гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза; ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит

Б. Гиперурикемия



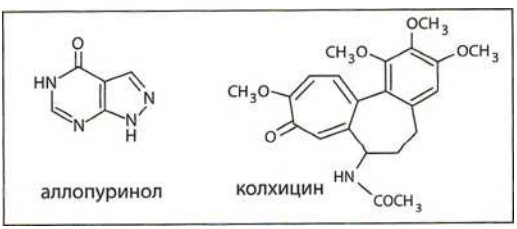
1. Формы мочевой кислоты



2. Причины гиперурикемии



3. Подагра большого пальца ноги



4. Противоподагрические препараты

БИОСИНТЕЗ ГЕМА

Гем, пигмент с тетрапиррольной структурой, является компонентом кислород-связывающих белков (с. 296) и коферментов различных оксидоредуктаз (с. 96). Биосинтез гема возможен во всех клетках, но происходит в основном в костном мозге (85%) и в меньшей степени в печени. Синтез гема протекает в митохондриях и в цитоплазме.

A. Биосинтез гема

Синтез тетрапиррольного кольца начинается в митохондриях.

(1) Промежуточное соединение цикла трикарбоновых кислот **сукцинил-КоА** (вверху слева) вступает в реакцию конденсации с глицином, а затем декарбоксилируется, превращаясь в **5-аминолевулиновую кислоту** (АЛК, ALA). Ответственный за эту реакцию фермент *АЛК-синтаза* является ключевым ферментом всего пути. Конечный продукт пути — гем — подавляет синтез АЛК-синтазы и ингибирует активность фермента. Это типичный пример *ингибирования конечным продуктом*.

(2) Далее 5-аминолевулинат покидает митохондрии. В цитоплазме две молекулы соединяются, образуя **порфобилиноген**, уже содержащий пиррольное кольцо. Ионы свинца ингибируют активность *порфобилиноген-синтазы*. Вот почему при остром отравлении свинцом в крове и моче повышается концентрация АЛК.

(3) На следующих стадиях пути образуется характерное для порфиринов тетрапиррольное кольцо. *Гидроксиметилбилансинтаза* катализирует связывание четырех молекул порфобилиногена и отщепление NH_2-группы с образованием **уропорфириногена III**.

(4) Для образования этого промежуточного продукта нужен еще один фермент — *уропорфириноген-III-синтаза*. Если этого фермента нет, образуется «неправильный» изомер уропорфириноген I.

Структура тетрапиррольного кольца в молекуле уропорфириногена III все еще очень сильно отличается от соответствующей структуры гема. Например, отсутствует центральный ион железа, а в кольце есть лишь восемь из одиннадцати двойных связей. Кроме того, кольцевая система содержит заряженные боковые группы R (четыре остатка ацетата и четыре пропионата). Поскольку гемовые группы функционируют в неполярном внутреннем пространстве белков, большинство полярных боковых групп должны превратиться в менее полярные группы.

(5) Сначала четыре ацетогруппы (R_1) декарбоксилируются, превращаясь в метильные группы. Образующийся **копропорфириноген III** возвращается в митохондрии. Следующие стадии осуществляют ферменты, локализованные либо на поверхности, либо внутри *внутренней митохондриальной мембраны*.

(6) Две из четырех пропионатных групп (R_2) сначала под действием оксидазы превращаются в винильные группы. Образование **протопорфириногена IX** завершает модификацию боковых цепей.

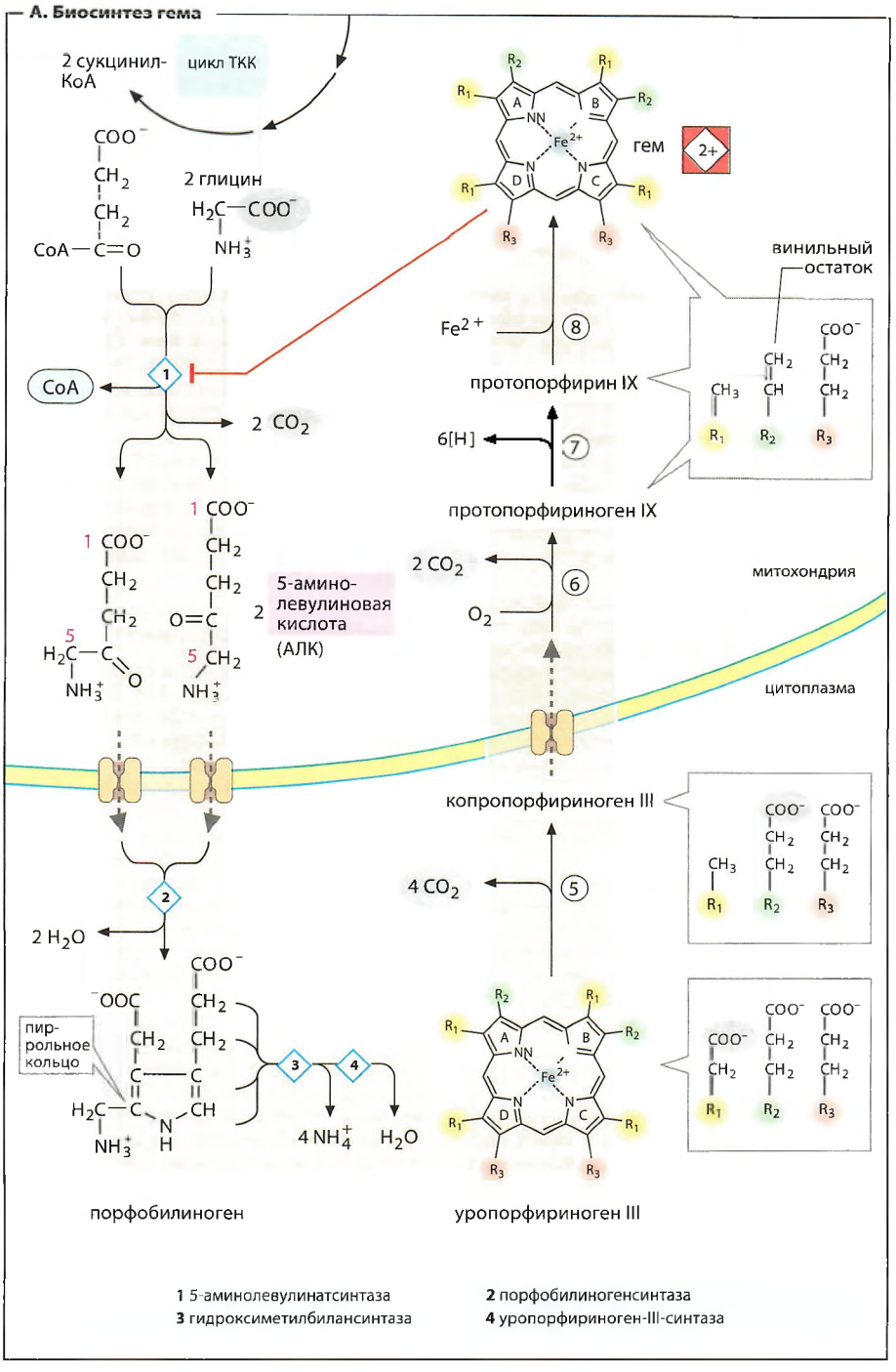
(7) В процессе окисления на следующей стадии возникает сопряженная система π-электронов **протопорфирина IX**.

(8) Наконец, в кольцо встраивается ион двухвалентного железа. В этом процессе участвует специфический фермент — *феррохелатаза*. Образующийся таким образом **гем**, или **Fe-протопорфирин IX**, содержится, например, в гемоглобине и миоглобине (с. 354), с которыми он связан нековалентной связью, а также в различных оксидоредуктазах (с. 236).

■ Дополнительная информация

Известно большое количество наследственных или приобретенных заболеваний, связанных с нарушением синтеза порфиринов. Эти заболевания, **порфирии**, иногда сопровождаются тяжелыми клиническими проявлениями. В некоторых случаях предшественники синтеза гема выводятся с калом или мочой, что приводит к их окрашиванию в темно-красный цвет. Также возможно накопление порфиринов в коже; при воздействии солнечного света это приводит к образованию плохо заживающих волдырей. Порфирии могут сопровождаться и неврологическими проявлениями.

Возможно, средневековые легенды о вампирах и Дракуле связаны с особенностями поведения больных с различными формами порфирии (боязнь солнечного света, странности поведения и питье крови для возмещения дефицита гема, что в некоторых случаях значительно улучшает состояние больного).


А. Биосинтез гема
2 сукцинил-КоА
цикл ТКК
2 глицин
CoA
2 CO2
5-амино-левулиновая кислота (АЛК)
2 H2O
пир-рольное кольцо
4 NH4+
H2O
порфобилиноген
4 CO2
уропорфириноген III
6[H]
протопорфириноген IX
2 CO2
O2
копропорфириноген III
Fe2+
протопорфирин IX
гем
2+
винильный остаток
митохондрия
цитоплазма
1 5-аминолевулинатсинтаза
2 порфобилиногенсинтаза
3 гидроксиметилбиланситаза
4 уропорфириноген-III-синтаза

РАСЩЕПЛЕНИЕ ГЕМА

А. Расщепление гемовой группы

В организме человека гемовые группы (с. 96) содержатся главным образом в составе простетической группы гемоглобина эритроцитов. За один час в организме расщепляется около 100–200 млн старых эритроцитов. Этот процесс начинается в системе фагоцитирующих мононуклеаров (одноядерных клеток) селезенки, печени и костного мозга.

(1) После отделения белковой части (глобина) тетрапиррольная структура гема подвергается окислительному расщеплению между кольцами А и В под действием *гемоксигеназы*. Реакция, для которой требуются молекулярный кислород и NADPH, приводит к образованию зеленого **биливердина**, CO и ионов Fe^{2+}. Ионы железа далее используются для метаболических нужд (с. 398).

(2) В следующей окислительно-восстановительной реакции под действием *биливердинредуктазы* биливердин восстанавливается до оранжевого **билирубина**.

Окраска гема и других *порфиринов* объясняется наличием в их структуре множества сопряженных двойных связей. Гем содержит циклическую сопряженную систему (в формуле выделена розовым цветом), которая исчезает в ходе реакции (1). В реакции (2) происходит расщепление π-системы на две более мелкие системы (в формуле билирубина выделены желтым цветом). Именно этими процессами объясняется постепенное изменение цвета синяка (гематомы) на коже от лилового к зеленому и, наконец, желтому.

Для дальнейшего расщепления билирубин переносится с кровью в печень. Поскольку билирубин плохо растворяется в воде, он транспортируется в виде комплекса с **альбумином**. Некоторые лекарственные препараты, которые тоже связывают альбумин, могут повышать концентрацию в крови свободного билирубина.

(3) Гепатоциты всасывают билирубин из крови и в эндоплазматическом ретикулуме с помощью **УДФ-глюкуроновой кислоты** (UDP-GlcUA) переводят его в более растворимые **билирубин-моноглюкуронид** и **диглюкуронид**. В этой реакции *УДФ-глюкуронилтрансфераза* образует сложноэфирные связи между ОН-группой у атома С1 глюкуроновой кислоты и карбоксильными группами билирубина (с. 326). Затем глюкурониды с помощью активного транспорта переносятся в **желчь**, где образуют так называемые **желчные пигменты**.

Синтез глюкуронидов определяет скорость метаболизма билирубина в печени в целом. Такие лекарства, как *фенобарбитал*, могут индуцировать образование и транспорт конъюгатов.

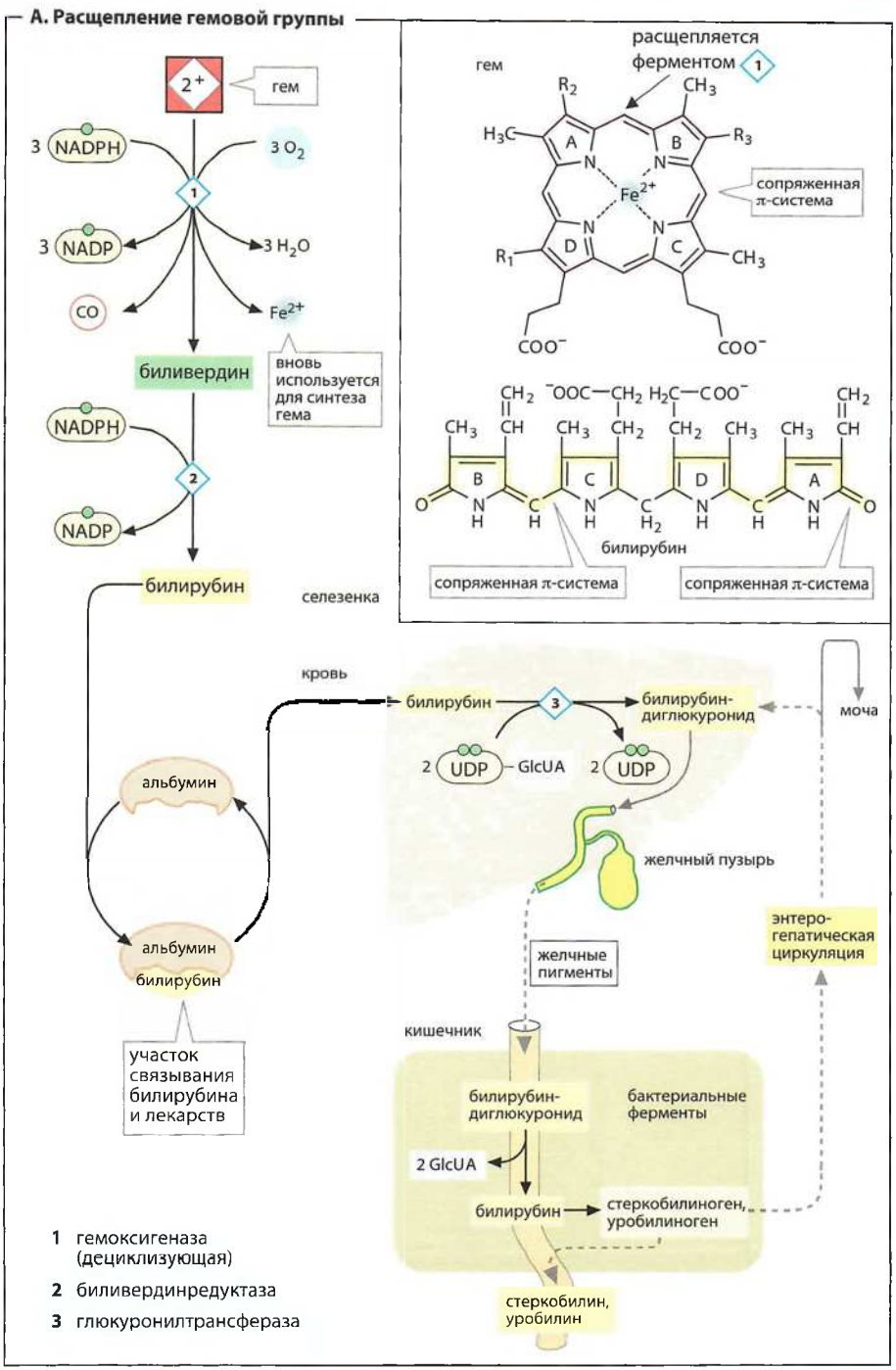
Некоторые конъюгаты билирубина далее расщепляются в кишечнике под действием бактериальных β-*глюкуронидаз*. Высвобождающийся билирубин через промежуточные стадии восстанавливается до бесцветного **стеркобилиногена**, часть которого вновь окисляется до желто-оранжевого стеркобилина. Основная масса конечных продуктов метаболизма желчных пигментов выводится с калом, но некоторое количество подвергается обратному всасыванию (*энтерогепатическая циркуляция*). При активном расщеплении гема стеркобилиноген появляется в моче в виде **уробилиногена**, из которого в результате окисления образуется окрашенный **уробилин**.

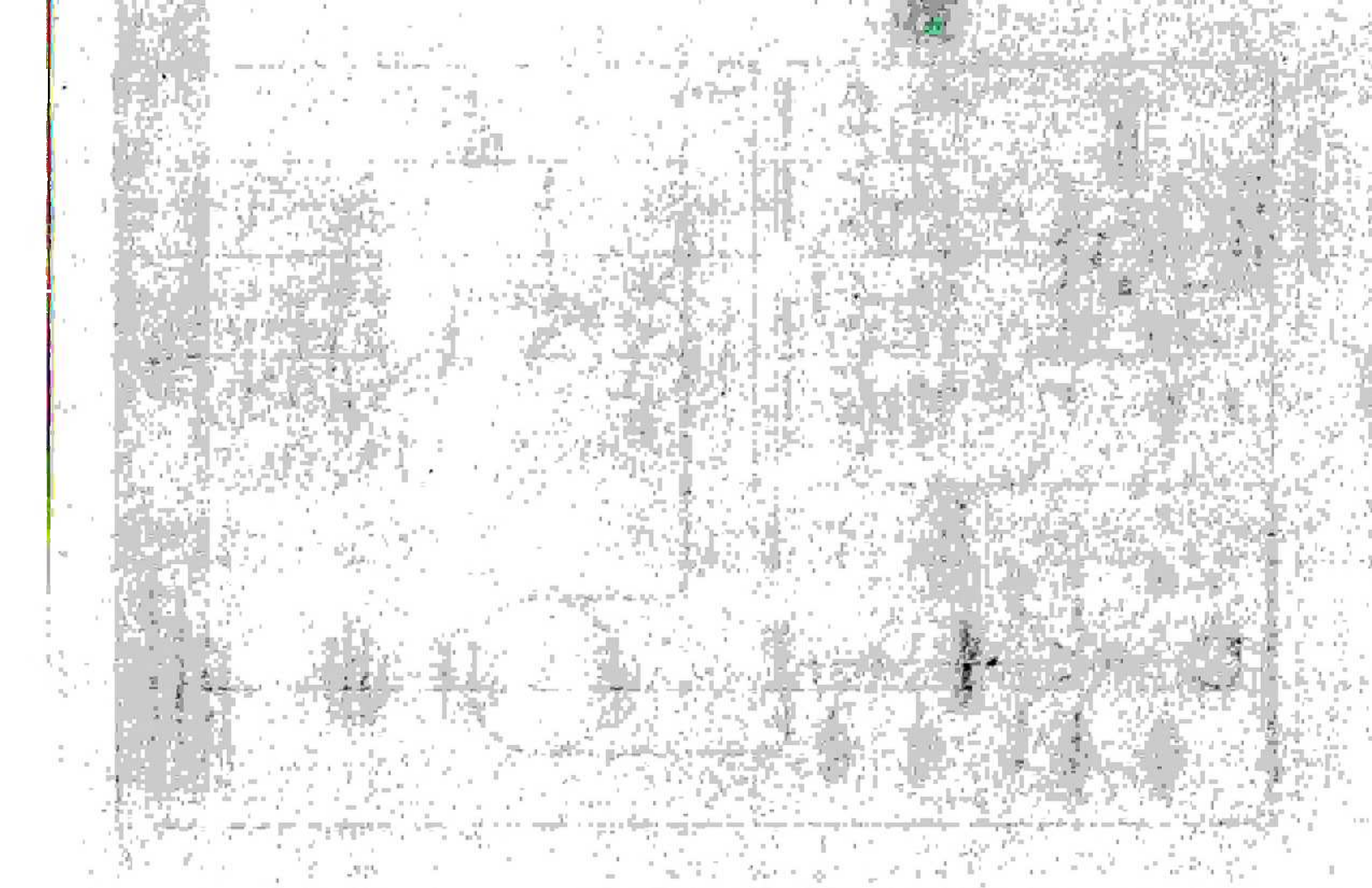
Гемовые группы других *гемовых белков* (миоглобина, цитохромов, каталаз и пероксидаз) расщепляются по тому же пути. Однако их вклад не превышает 10–15% от общего количества желчных пигментов (около 250 мг), образующихся в организме за сутки.

■ Дополнительная информация

Гипербилирубинемия — это повышение уровня билирубина в крови (>10 мг/л). В такой ситуации билирубин диффундирует из крови в периферические ткани и вызывает *желтуху*. В первую очередь желтеют белки глаз.

Причин **желтухи** может быть несколько. При усилении распада эритроцитов (гемолиз) выделяется больше билирубина, и это становится причиной *гемолитической желтухи*. При нарушении конъюгации билирубина в печени (например, при гепатите или циррозе печени) возникает *гепатоклеточная желтуха*, характеризующаяся повышением концентрации несвязанного («*непрямого*») билирубина в крови. Напротив, при нарушении оттока желчи (*обструктивная желтуха*; обычно при желчекаменной болезни или раке поджелудочной железы) в крови повышается содержание конъюгированного («*прямого*») билирубина. *Физиологическая желтуха новорожденных* обычно проходит самопроизвольно через несколько дней. Однако в тяжелых случаях несвязанный билирубин может проникать через гематоэнцефалический барьер и приводить к повреждению структур головного мозга (*керниктерус*).


A. Расщепление гемовой группы
гем
3 NADPH
3 O2
1
3 NADP
3 H2O
CO
Fe2+
биливердин
вновь используется для синтеза гема
NADPH
2
NADP
билирубин
селезенка
расщепляется ферментом 1
гем
сопряженная π-система
билирубин
сопряженная π-система
сопряженная π-система
кровь
билирубин
3
билирубин-диглюкуронид
моча
2 UDP
GlcUA
2 UDP
альбумин
желчный пузырь
энтеро-гепатическая циркуляция
альбумин
билирубин
желчные пигменты
участок связывания билирубина и лекарств
кишечник
билирубин-диглюкуронид
бактериальные ферменты
2 GlcUA
билирубин
стеркобилиноген, уробилиноген
стеркобилин, уробилин
1 гемоксигеназа (дециклизующая)
2 биливердинредуктаза
3 глюкуронилтрансфераза



Клеточные органеллы

СТРУКТУРА КЛЕТКИ

Клетка — основная структурная и функциональная единица живых организмов.

А. Прокариоты и эукариоты

Существующие в современном мире организмы можно разделить на две группы — прокариоты и эукариоты. К **прокариотам** относятся бактерии (*эубактерии и археи*). Почти все они представляют собой мелкие одноклеточные организмы размером не более нескольких микрометров (1 мкм = 10^{-6} м). К эукариотам относятся *грибы*, *растения* и *животные*, среди которых есть как одноклеточные, так и многоклеточные организмы. Многоклеточные эукариоты состоят из многих типов клеток, предназначенных для выполнения различных функций. Клетки эукариот гораздо крупнее клеток прокариот (объемное отношение примерно 2000:1). Наиболее ярким отличительным признаком эукариотических клеток является наличие **ядра**.

Функция и организация клеток эукариот гораздо сложнее, чем клеток прокариот. Эукариотические клетки разделены на *компартменты* (см. ниже). Метаболизм и синтез макромолекул распределены между этими клеточными отделами и регулируются раздельно. Напротив, у прокариот все эти функции организованы проще и тесно взаимосвязаны в пространственном отношении. Хранение и передача генетической информации у прокариот и эукариот осуществляются в соответствии с одними и теми же основными принципами, однако существуют и различия. ДНК эукариот состоит из очень длинных линейных молекул, объединяющих от 10^7 до 10^{10} пар оснований (или пар нуклеотидов, п.о. или п.н.), лишь небольшая часть которых содержит генетическую информацию. У эукариот последовательности генов (обычно их от 20 000 до 50 000 на геном) прерываются некодирующими последовательностями (*интронами*). ДНК эукариот сосредоточена в ядре, где вместе с гистонами и другими белками она входит в состав хроматина (с. 244).

ДНК прокариот кольцевая, гораздо более короткая (до 6×10^6 п.о.) и находится в цитоплазме. Почти вся она используется для хранения информации и не содержит интронов.

Б. Структура животной клетки

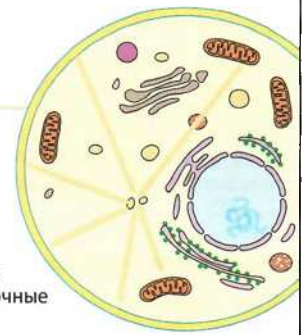
В теле человека насчитывается не менее 200 различных типов клеток. На рисунке в очень упрощенном виде отражены основные элементы животной клетки. Сбоку в качестве примера указан объем, занимаемый тем или иным клеточным элементом (цифра на желтом фоне), и количество этих элементов (цифра на голубом фоне) в гепатоците (клетке печени) млекопитающего.

Компартментализация эукариотических клеток осуществляется с помощью мембран. С внешней стороны клетка защищена **плазматической мембраной**. Внутриклеточное пространство занято раствором — **цитоплазмой**, в которой находится множество функциональных элементов. Дополнительные мембраны разделяют внутреннее пространство на отдельные *компартменты* (ограниченные реакционные пространства). Такие ограниченные пространства с особыми функциями называют **органеллами**.

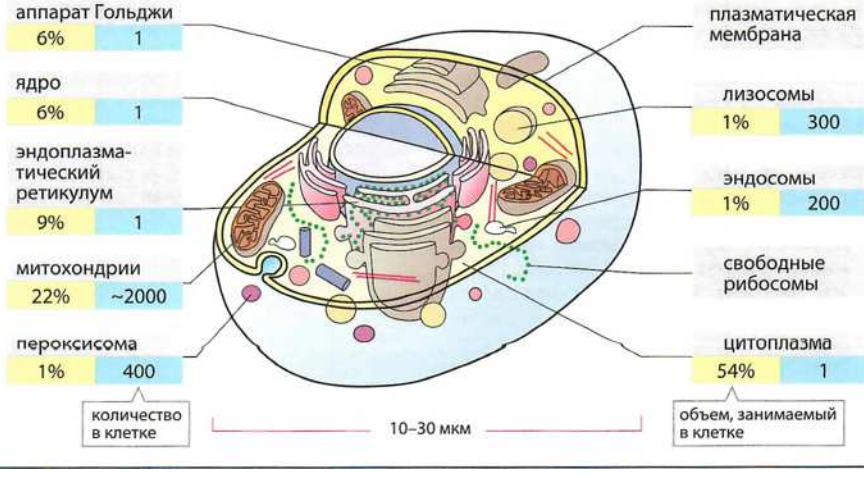
Самой крупной клеточной органеллой является **ядро** (с. 214). Его можно увидеть с помощью светового микроскопа. **Эндоплазматический ретикулум** (ЭПР) представляет собой плотную сеть мелких мешочков и трубочек (с. 226), связанную с внешней мембраной ядра. Другой связанной с мембраной органеллой является **аппарат Гольджи** (с. 226), напоминающий стопку сложенных листов. **Эндосомы** и **экзосомы** имеют форму пузырьков (везикул) и участвуют в обмене веществ между клеткой и внешней средой (с. 224). Очень важную роль в метаболизме клетки играют **митохондрии**, по размеру сравнимые с бактериальными клетками (с. 216). **Лизосомы** (с. 234) и **пероксисомы** (с. 236) — небольшие глобулярные структуры, выполняющие специфические функции. Вся клетка пронизана сетью белков, образующих **цитоскелет** (с. 208). В растительных клетках, кроме перечисленных органелл, содержатся пластиды, например **хлоропласты**, в которых осуществляется фотосинтез. Внутри растительных клеток располагаются крупные, заполненные жидкостью **вакуоли**. Подобно клеткам грибов и бактерий, растительные клетки имеют жесткую **клеточную стенку**, состоящую из белков и полисахаридов. Пространство клетки между ядром и плазматической мембраной занято цитоплазмой. Если осторожно удалить плазматическую мембрану с помощью детергентов или механического воздействия, то путем последовательного центрифугирования можно выделить отдельные клеточные органеллы. Оставшийся прозрачный раствор называют **цитозолем**.

А. Прокариоты и эукариоты

Прокариоты		Эукариоты
	Организмы	
эубактерии, археи	1–10 мкм	грибы, растения, животные
одноклеточные	**Форма**	одноклеточные или многоклеточные
	Органеллы, цитоскелет, аппарат клеточного деления	
отсутствуют		сложные и специализированные
небольшая, кольцевая, без интронов; плазмиды	**ДНК**	крупная, сосредоточена в ядре, с множеством интронов
	РНК: синтез и созревание	
простая, в цитоплазме		сложная, в ядре
	Белки: синтез и созревание	
простая схема, совмещенная с синтезом РНК		сложная схема, в цитоплазме и шЭПР
	Метаболизм	
анаэробный или аэробный, очень гибкий		в основном аэробный, в отдельных компартментах
	Эндоцитоз и экзоцитоз	
отсутствуют		присутствуют



Б. Структура животной клетки



КЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ И ЦИТОПЛАЗМА

В кишечнике млекопитающих обитает симбиотическая грамотрицательная бактерия *Escherichia coli* (*E. coli*), которая обычно не представляет никакой опасности для хозяйского организма. Эта бактерия очень хорошо изучена и широко используется в генно-инженерных исследованиях (с. 266).

А. Компоненты бактериальной клетки

Объем клетки *E. coli* составляет около 0,88 мкм^3. Шестую часть этого объема занимают мембраны и еще шестую часть — ДНК, называемая нуклеоидом. Остальное пространство клетки занято **цитоплазмой** (не путать с цитозолем, с. 204).

Основной компонент клеток *E. coli* (и вообще всех клеток) — это **вода**, на долю которой приходится 70% массы клетки. Другие компоненты — **макромолекулы** (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды), **небольшие органические молекулы** и **неорганические ионы**. Среди макромолекул преобладают белки, на долю которых приходится около 55% сухого веса клетки. Если среднюю массу белка принять равной 40 кДа, оказывается, что в цитоплазме *E. coli* содержится около 250 000 белковых молекул. В эукариотических клетках, которые крупнее примерно в тысячу раз, количество белковых молекул достигает нескольких миллиардов.

Б. Бактериальная клетка изнутри

На рисунке схематично изображена **цитоплазма** *E. coli* при увеличении примерно в 1 млн раз. При таком увеличении отдельные атомы углерода выглядят как крупинки соли, а молекула АТФ — как зернышко риса. Здесь представлен срез кубического фрагмента цитоплазмы клетки со стороной 100 нм, составляющий примерно 1/600 объема клетки *E. coli*. Для упрощения восприятия здесь не изображены такие небольшие молекулы, как вода, кофакторы и метаболиты. Итак, на данном срезе гипотетической клетки можно было бы увидеть следующие элементы:

- несколько сотен **макромолекул**, необходимых для синтеза белка: 30 рибосом, более 100 белковых факторов, 30 аминоацил-тРНК-синтетаз, 340 молекул тРНК, 2–3 мРНК (каждая из которых в 10 раз длиннее стороны данного квадрата), а также 6 молекул РНК-полимеразы;
- около 330 молекул других ферментов, включая 130 гликолитических ферментов и 100 ферментов цикла трикарбоновых кислот;
- 30 000 **небольших органических молекул** с молекулярной массой 100–1000 Да, например, метаболиты и кофакторы (правый нижний фрагмент изображен отдельно с дополнительным десятикратным увеличением);
- наконец, 50 000 **неорганических ионов**.

Все остальное пространство занимает вода.

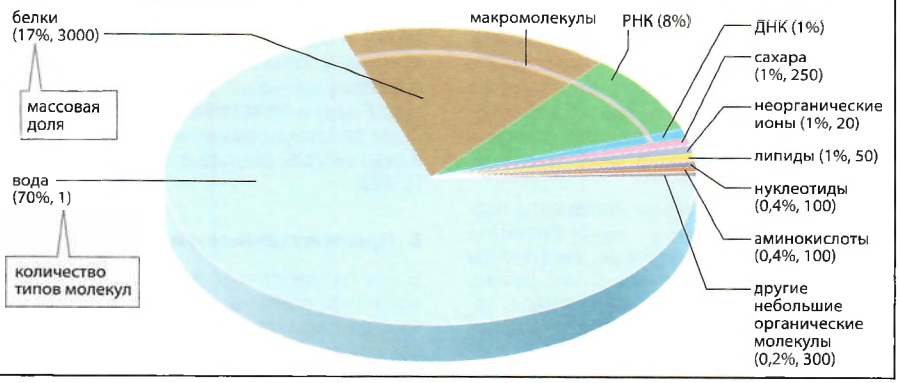
Из данной иллюстрации следует, что цитоплазма клетки насыщена многочисленными макромолекулами и небольшими молекулами. Из-за столь высокой концентрации макромолекул цитоплазма имеет гелеобразную консистенцию. Расстояния между молекулами малы — все молекулы отделены друг от друга лишь несколькими молекулами воды.

Все молекулы находятся в движении. Однако из-за постоянных соударений они не перемещаются в каком-то определенном направлении, а совершают зигзагообразные движения. Медленнее всех перемещаются крупные белки, но тем не менее за одну миллисекунду они преодолевают расстояние около 5 нм, что сравнимо с их собственной длиной. Теоретически любой белок способен достичь любого участка бактериальной клетки менее чем за одну секунду.

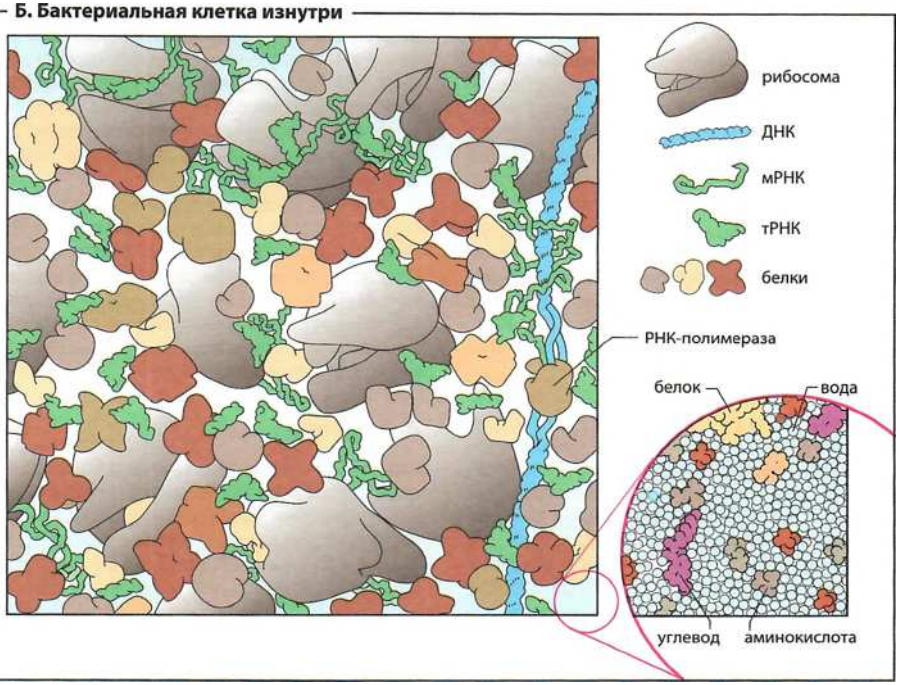
В. Важные функции цитоплазмы

Цитоплазма эукариот занимает чуть меньше 50% клеточного объема и является самым важным клеточным компартментом. Это главное реакционное пространство клетки. Здесь протекают важнейшие реакции промежуточного метаболизма, часто во взаимодействии с другими отделами: **гликолиз**, **пентозофосфатный путь**, большая часть реакций **глюконеогенеза**, **метаболизм гликогена** и **биосинтез жирных кислот**. Биосинтез белков (**трансляция**; с. 258) тоже происходит в цитоплазме. А вот катаболические пути расщепления жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование реализуются в митохондриях (с. 216). Такое пространственное разделение позволяет избегать бессмысленного сопряжения процессов синтеза и распада метаболитов, а также осуществлять их независимую регуляцию.

А. Компоненты бактериальной клетки



Б. Бактериальная клетка изнутри



В. Важные функции цитоплазмы

Реакционный путь	Функция
Трансляция	биосинтез белков на рибосомах
Гликолиз	расщепление глюкозы до пирувата и лактата
Глюконеогенез	синтез глюкозы
Биосинтез жирных кислот	синтез пальмитата из ацетил-КоА
Пентозофосфатный путь	образование NADPH, взаимопревращения гексоз и пентоз
Метаболизм гликогена	запасание глюкозы в виде гликогена

КОМПОНЕНТЫ

Цитоплазму эукариотической клетки пронизывает трехмерная сеть волокон (филаментов). Это **цитоскелет**, функция которого заключается в поддержании формы клетки, фиксировании органелл, внутриклеточном транспорте молекул и молекулярных комплексов, а также перемещении самой клетки.

В зависимости от диаметра филаменты подразделяют на три группы: **микрофиламенты** (5–8 нм), **промежуточные филаменты** (10–12 нм) и **микротрубочки** (~25 нм). Все эти структуры представляют собой полимеры, собранные из обычных белковых молекул; в клетке они ассоциированы с другими белками.

А. Актин

Актин является компонентом **микрофиламентов** (актиновых филаментов) и преобладающим белком эукариотической клетки. В клетке он находится в виде либо мономерного глобулярного **G-актина**, либо полимерного фибриллярного **F-актина**. G-актин — сравнительно небольшой (42 кДа) асимметричный белок, который способен обратимо агрегировать с образованием спирального гомополимера F-актина. В этом процессе участвует молекула АТФ, связанная с G-актином. По мере превращения G-актина в F-актин АТФ медленно гидролизуется до АДФ. Эта АТФазная активность объясняет ферментативные свойства актина.

Отдельные молекулы G-актина всегда ориентированы по отношению друг к другу одинаковым образом, и поэтому F-актин тоже обладает полярностью. На двух концах молекулы полимеризация происходит с разной скоростью. Если концы не защищены специальными белками (как в клетках мышц), то при критической концентрации G-актина положительно заряженный **(+)-конец F-актина** будет постоянно расти, а отрицательно заряженный **(–)-конец** постоянно укорачиваться (*«тредмиллинг» актина*).

Этот процесс могут блокировать грибные токсины. **Фаллоидин** (яд бледной поганки *Amanita phalloides*) ингибирует расщепление актина, связываясь с (–)-концом, а **цитохалазин** (токсин плесневых грибов, обладающий цитостатической активностью) тормозит полимеризацию (+)-конца.

Актин-ассоциированные белки. В цитоплазме насчитывается свыше 50 различных белков, специфическим образом связанных с G- или F-актином. Их взаимодействие с актином необходимо для различных целей. Это может быть регуляция G-актинового пула (**профилин**), изменение скорости полимеризации G-актина (**виллин**), стабилизация концов цепи F-актина (**фрагин**, **β-актинин**), скрепление филаментов между собой или их присоединение к другим клеточным компонентам (**виллин**, **α-актин**, **спектрин**) или расщепление спиральной структуры F-актина (**гельзолин**). Таким образом, эти белки регулируют различные функции актина и, в свою очередь, регулируются протеинкиназами (с. 420).

Б. Промежуточные филаменты

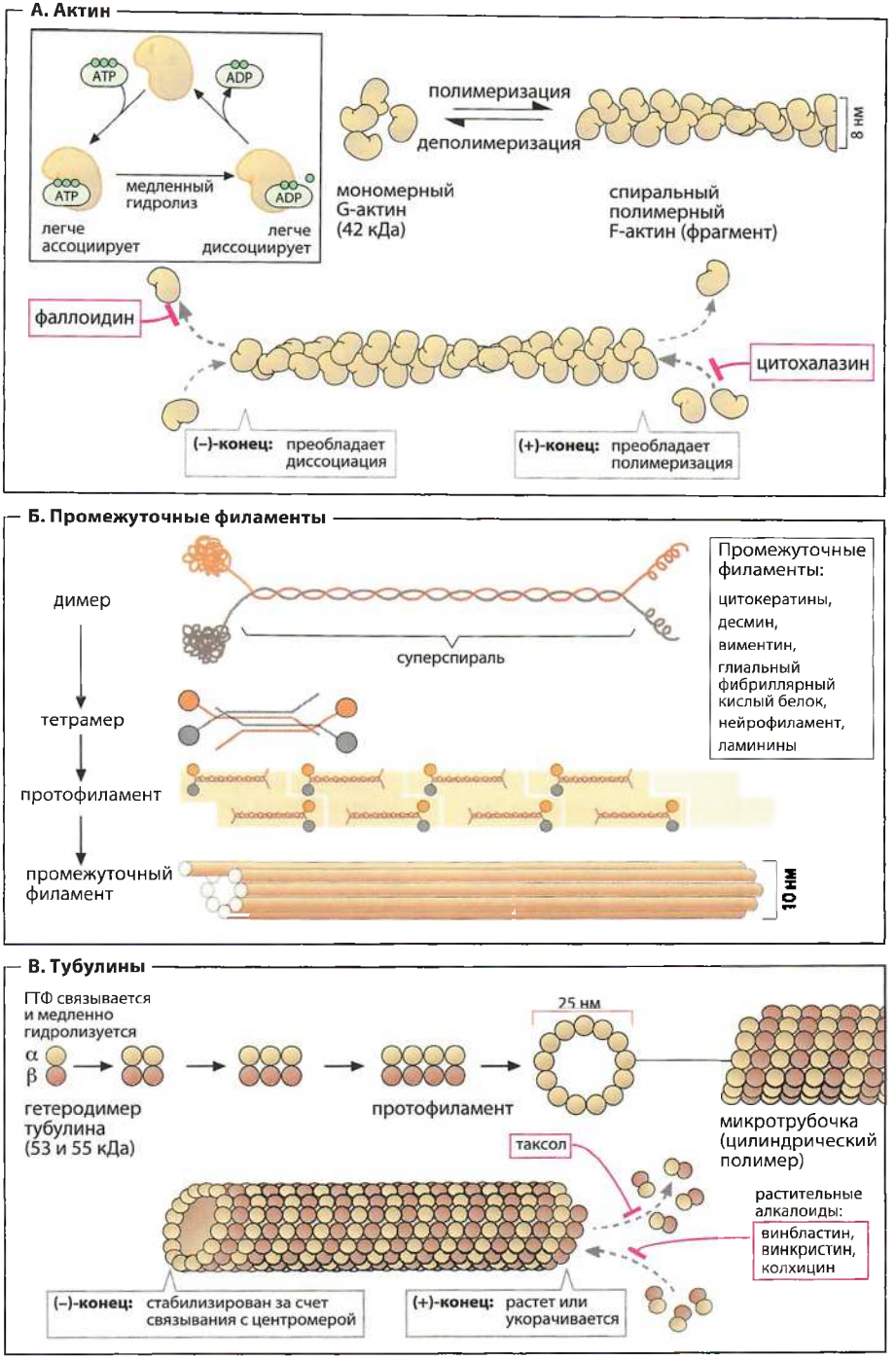
Белки промежуточных филаментов принадлежат к пяти различным семействам с тканезависимым характером экспрессии. Типичными представителями этой группы являются **цитокератины**, **десмин**, **виментин**, **глиальный фибриллярный кислый белок** (GFAP), **нейрофиламент** и **ядерные ламинины**. Все эти белки имеют вытянутую структуру *суперспирали* (с. 68). Димеры таких структур укладываются антипараллельным образом («голова к голове»), формируя тетрамеры и **протофиламенты**. Восемь протофиламентов образуют один промежуточный филамент.

В отличие от белков микрофиламентов и микротрубочек, белки промежуточных филаментов редко находятся в цитоплазме в виде мономеров. Их полимеризация приводит к образованию устойчивых нитей, не имеющих полярности. Формирование промежуточных филаментов контролируется процессами фосфорилирования и дефосфорилирования.

В. Тубулины

Базовым компонентом микротрубочек являются глобулярные белки **α-** и **β-тубулины** (53 и 55 кДа). Они образуют между собой α,β-гетеродимеры, которые полимеризуются и образуют линейные протофиламенты и кольцевые комплексы. В результате дальнейшей полимеризации они вырастают в длинные спиральные трубочки, в каждом витке которых содержится 13 димеров.

Как и микрофиламенты, микротрубочки имеют полярность: (+)- и (–)-концы: (–)-конец обычно стабилизирован за счет связывания с **центросомой**; (+)-конец динамически нестабилен, он может медленно расти и быстро укорачиваться. В этом процессе принимает участие связанный с тубулинами **ГТФ**, который гидролизуется до ГДФ. Структуру и функции микротрубочек регулируют различные **ассоциированные с микротрубочками белки**.


А. Актин
ATP
ADP
ATP
ADP
медленный гидролиз
легче ассоциирует
легче диссоциирует
полимеризация
деполимеризация
8 нм
мономерный G-актин (42 кДа)
спиральный полимерный F-актин (фрагмент)
фаллоидин
цитохалазин
(–)-конец: преобладает диссоциация
(+)-конец: преобладает полимеризация
Б. Промежуточные филаменты
димер
тетрамер
протофиламент
промежуточный филамент
суперспираль
10 нм
Промежуточные филаменты:
цитокератины,
десмин,
виментин,
глиальный фибриллярный кислый белок,
нейрофиламент,
ламинины
В. Тубулины
ГТФ связывается и медленно гидролизуется
α
β
гетеродимер тубулина (53 и 55 кДа)
протофиламент
25 нм
микротрубочка (цилиндрический полимер)
таксол
растительные алкалоиды:
винбластин,
винкристин,
колхицин
(–)-конец: стабилизирован за счет связывания с центромерой
(+)-конец: растет или укорачивается

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

Цитоскелет и связанные с ним белки (с. 208) выполняют три основные функции.

- Служат **механическим каркасом** клетки, определяющим ее форму и соединяющим между собой мембраны и органеллы. Эта динамическая система постоянно перестраивается, чтобы удовлетворять потребностям клетки при изменении внешних условий.
- Служат **двигателем**, обеспечивающим перемещение клеток животных. Не только в мышечных клетках (с. 350), но также в клетках несокращающихся тканей содержатся *двигательные белки* (с. 212), необходимые для осуществления координированных и направленных движений. Компоненты цитоскелета обеспечивают клеткам возможность двигаться, изменять форму в процессе роста, перемещать метаболиты в цитоплазме и делиться.
- Обеспечивают **внутриклеточный транспорт** веществ: органеллы и крупные белковые комплексы могут перемещаться вдоль филаментов с помощью двигательных белков (с. 212).

А. Микрофиламенты и промежуточные филаменты

В качестве примера структуры и функции элементов цитоскелета на рисунке схематично изображено строение **микроворсинок** клеток кишечного эпителия.

Микрофиламенты F-актина пронизывают микроворсинки в виде упорядоченных пучков. Микрофиламенты связаны между собой с помощью актин-ассоциированных белков (с. 208), особенно *фимбрина* и *виллина*. *Кальмодулин* и миозиноподобная *АТФаза* соединяют крайние микрофиламенты с плазматической мембраной. Еще один актин-ассоциированный белок, *фодрин*, связывает волокна между собой у основания, а также прикрепляет их к цитоплазматической мембране и сети **промежуточных филаментов**. В этом примере микрофиламенты выполняют главным образом статическую функцию. В других случаях актин может быть вовлечен в динамические процессы, такие, как сокращение мышечных волокон (с. 350), движение клеток, фагоцитоз клетками иммунной системы, образование микровыступов и ламеллиподий (клеточных выростов), а также акросомальные реакции при слиянии яйцеклеток и сперматозоидов.

Б. Микротрубочки

Микротрубочки отходят в радиальных направлениях от центральной структуры вблизи клеточного ядра, называемой **центросомой**. Микротрубочки постоянно синтезируются и расщепляются с (+)-конца. (–)-Концы в центре блокированы **ассоциированными с микротрубочками белками** (с. 208). (+)-Концы тоже иногда стабилизируются белками, например когда микротрубочки достигают цитоплазматической мембраны.

Микротрубочки поддерживают форму клетки, а также направляют транспорт органелл. Вместе с ассоциированными с микротрубочками белками *динеином* и *кинезином* микротрубочки способны выполнять механическую работу (с. 212), например митохондриальный транспорт, движение ресничек (тончайших клеточных выростов в легких, кишечнике и яйцеводах), а также биение жгутика сперматозоида. Кроме того, микротрубочки играют важную роль в митотической фазе клеточного цикла. В нервных клетках они обеспечивают **антероградный** и **ретроградный транспорт** веществ в аксонах.

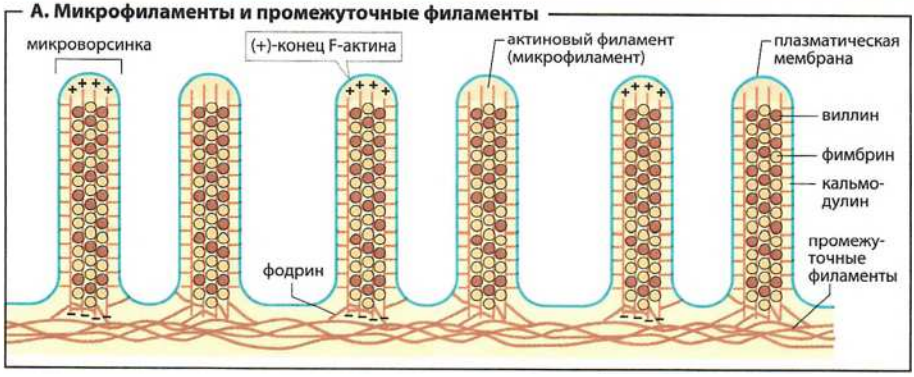
В. Архитектура цитоскелета

Сложная сетчатая структура цитоскелета проиллюстрирована на примере человеческого гепатоцита. Три основных компонента цитоскелета клетки окрашены флуоресцентными реагентами.

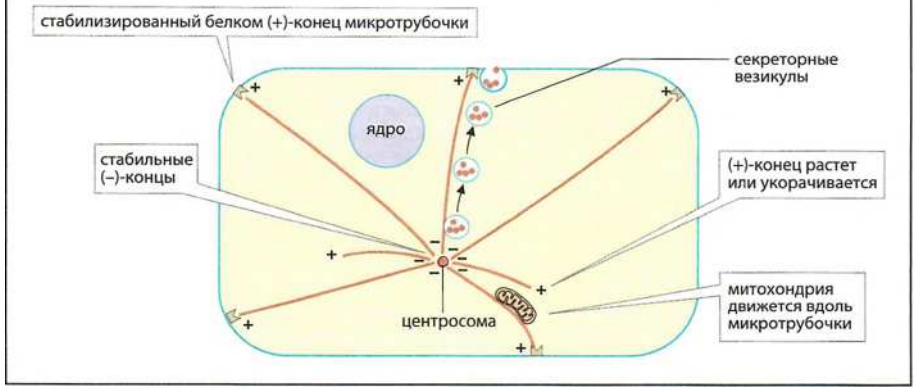
1. **Микрофиламенты**, состоящие из F-актина, флуоресцируют синим цветом.
2. **Микротрубочки**, образованные из молекул α- и β-тубулина, окрашены в зеленый цвет.
3. **Промежуточные филаменты** флуоресцируют красным цветом.
4. При наложении всех трех изображений очень хорошо видна различная клеточная локализация трех элементов.

Большинство микротрубочек простираются от центра (–)-концы вблизи ядра (темное пятно в середине) к периферии (+)-концы.

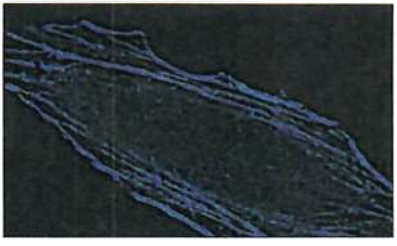
А. Микрофиламенты и промежуточные филаменты



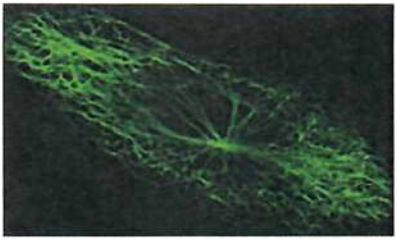
Б. Микротрубочки



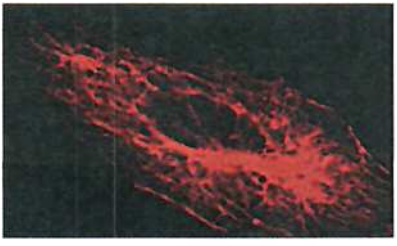
В. Архитектура цитоскелета



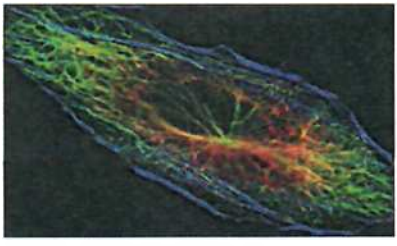
1. Микрофиламенты



2. Микротрубочки



3. Промежуточные филаменты



4. Наложение трех изображений

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ

Двигательными белками, или **молекулярными моторами** (*наномоторами*), называют белки, которые превращают химическую энергию в механическую работу. Энергия гидролиза химической связи в нуклеозидтрифосфатах или энергия электрохимического градиента используется для осуществления *механической работы* в виде *конформационных превращений* двигательных белков.

Кроме *вращательных белков*, таких, как **АТФ-синтаза** (с. 132), известны и другие ферментативные системы, превращающие химическую энергию в *линейную работу*, например **рибосомные факторы элогнации** (с. 260) и различные ферменты, осуществляющие модификации ДНК и РНК, такие, как ДНК и РНК-полимеразы (с. 246). **Миозины**, **кинезины** и **динеины** — двигательные белки цитоскелета (см. ниже). В узком смысле только эти три семейства белков называют «*молекулярными моторами*», поскольку они отвечают за сокращения мышц, движение ресничек или транспорт различных органелл и молекул. Они используют энергию, выделяющуюся при гидролизе АТФ, для конформационных изменений, сопровождающихся перемещениями вдоль нитей цитоскелета.

Транспортные процессы с участием двигательных белков цитоскелета необходимы для *мышечных сокращений*, *деления клеток*, *внутриклеточного транспорта органелл или других клеточных компонентов в процессе эндо- и экзоцитолиза*, а также для других процессов.

А. Миозины

Миозин мышечного волокна — классический пример двигательного белка цитоскелета (с. 350). Полимеры миозина образуют толстые **миозиновые волокна**, которые в комплексе с **актиновыми филаментами** (микрофиламентами) отвечают за осуществление *мышечного сокращения*.

В других клетках существует более 40 различных типов миозинов. В качестве *независимых* двигательных белков они переносят различные органеллы и комплексы вдоль актиновых филаментов. На рисунке изображен **миозин типа V**. Он состоит из двух легких и двух тяжелых цепей. Эти «нетрадиционные» миозины участвуют в перемещении клеток, везикулярном транспорте и цитокинезе.

Б. Кинезины

Кинезины — большая группа белков, которые подразделяют на 14 классов. Их структура напоминает структуру миозинов. Они тоже состоят из двух тяжелых и двух легких цепей. С глобулярными головками, образованными тяжелыми цепями, могут связываться молекулы АТФ. Транспортируемый объект связывается с противоположной стороны молекулы с помощью легких цепей. Кинезины работают в виде индивидуальных молекул. Они переносят везикулы, органеллы, элементы митотического аппарата, хромосомы, мРНК, плазмиды и другие клеточные компоненты вдоль микротрубочек, обычно в сторону (+)-конца.

В. Динеины

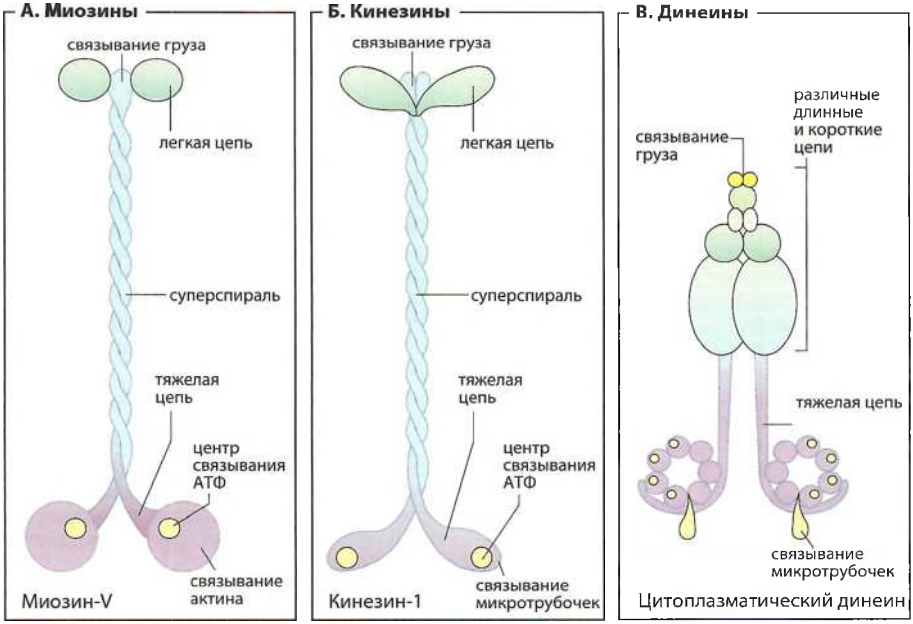
Известно два типа динеинов: 1) в **аксонемах*** клеток, осуществляющих движения с помощью жгутиков и ресничек (например, в легочном эпителии или сперматозоидах), и 2) в **цитоплазме**. Структура динеинов сложнее структуры миозинов и кинезинов. Они состоят примерно из 12 полипептидов (общая масса 1,5 мДа). Две тяжелые цепи содержат по плоскому кольцу, образованному семью модулями. Связывание и расщепление АТФ в этом участке приводят к перемещению комплекса вдоль **микротрубочек**. АТФаза динеинов содержит так называемый AAA-мотив (**A**TPase **a**ssociated with different cellular **a**ctivities). Степень перемещения динеинов зависит от размера переносимого компонента и контролируется **динактином** и другими белками.

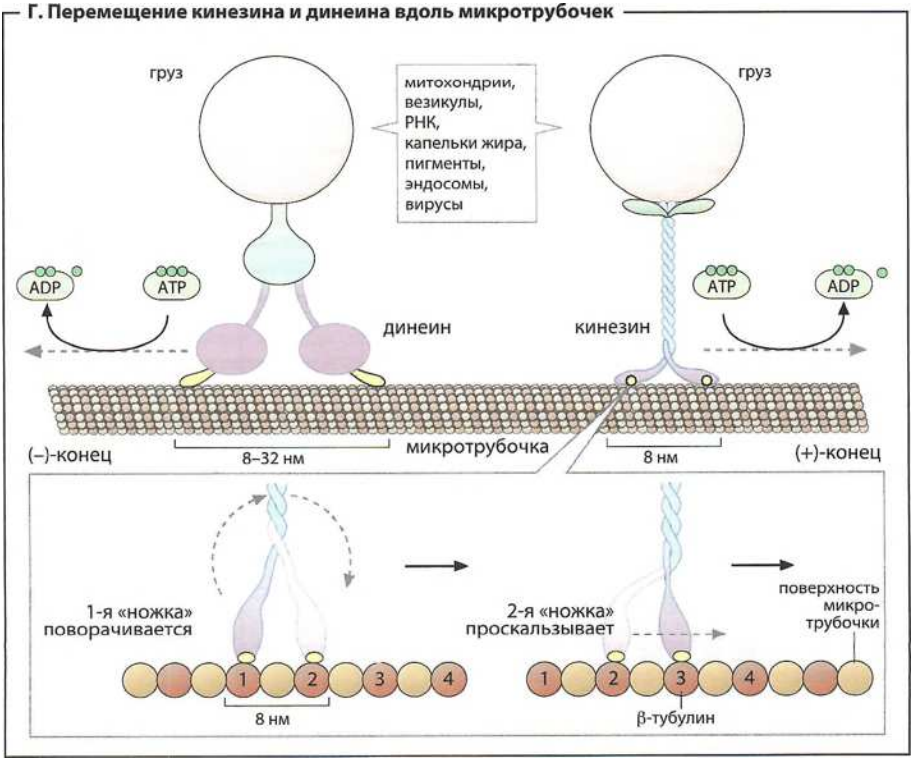
Динеины отвечают за ретроградный транспорт клеточных компонентов от клеточной мембраны к центру организации микротрубочек (ЦОМТ).

Г. Перемещение кинезина и динеина вдоль микротрубочек

На схеме изображен перенос груза двигательными белками **кинезином** и **динеином** вдоль **микротрубочки**: кинезин движется в сторону (+)-конца на периферии клетки, а динеин — к (–)-концу в центре. Движение осуществляется за счет расщепления АТФ. Кинезин перемещается вдоль трубочки по механизму «*рука за рукой*» (внизу). Для перемещения на 8 нм необходим гидролиз одной молекулы АТФ до АДФ. Длина «шага» цитоплазматических динеинов составляет от 8 до 32 нм в зависимости от переносимого груза.

* Аксонема — элемент цитоскелета, составляющий основу жгутиков и ресничек клеток эукариот. — *Прим. перев.*


А. Миозины
связывание груза
легкая цепь
суперспираль
тяжелая цепь
центр связывания АТФ
связывание актина
Миозин-V
Б. Кинезины
связывание груза
легкая цепь
суперспираль
тяжелая цепь
центр связывания АТФ
связывание микротрубочек
Кинезин-1
В. Динеины
различные длинные и короткие цепи
связывание груза
тяжелая цепь
связывание микротрубочек
Цитоплазматический динеин


Г. Перемещение кинезина и динеина вдоль микротрубочек
груз
митохондрии, везикулы, РНК, капельки жира, пигменты, эндосомы, вирусы
груз
ADP
ATP
ATP
ADP
динеин
кинезин
(–)-конец
8–32 нм
микротрубочка
8 нм
(+)-конец
1-я «ножка» поворачивается
2-я «ножка» проскальзывает
поверхность микротрубочки
1
2
3
4
8 нм
1
2
3
4
β-тубулин

ЯДРО

Ядро — самая крупная органелла эукариотической клетки. Оно имеет диаметр от 10 до 20 мкм, и его легко увидеть с помощью светового микроскопа. В ядре происходит *хранение*, *репликация* и *экспрессия* генетической информации.

Ядро имеется в большинстве клеток, однако в эритроцитах его нет, а в миоцитах содержится множество ядер.

Ядро отделено от цитоплазмы **ядерной оболочкой**, состоящей из **внешней** и **внутренней ядерных мембран**. Две мембраны разделены **перинуклеарным** (**околоядерным**) **пространством**. Внешняя мембрана соединяется с шероховатым эндоплазматическим ретикулумом и покрыта рибосомами. Внутренняя сторона мембраны покрыта слоем белковых молекул (ядерная ламина, с. 362), с которыми связаны структуры ядра.

Ядро заполнено **нуклеоплазмой**. Здесь содержится практически вся клеточная **ДНК** (около 1% приходится на долю митохондриальной ДНК). ДНК вместе с гистонами и структурными белками образует **хроматин** (с. 244). Хроматин разделяется на отдельные *хромосомы* только во время деления клетки. В этой фазе клеточного цикла происходит временная дезинтеграция ядерной мембраны.

Между периодами клеточного деления, в *интерфазе*, с помощью электронного микроскопа в ядре можно различить более плотно упакованный **гетерохроматин** и более свободно упакованный **эухроматин**. Активная *транскрипция* ДНК в мРНК происходит в зоне эухроматина. Во многих ядрах можно обнаружить участок с наибольшей плотностью упаковки ДНК — **ядрышко**. Ядрышковая ДНК содержит множество копий генов для рРНК.

А. Функции ядра

Почти вся РНК в клетке синтезируется в ядре. В ходе этого процесса, называемого **транскрипцией**, хранящаяся в ДНК информация переписывается на РНК (с. 250). рРНК образуется в основном в ядрышке, а мРНК и тРНК — в эухроматине. Ферментативный процесс удвоения ДНК — **репликация** — тоже происходит только в ядре (с. 248).

Необходимые для транскрипции и репликации нуклеотиды доставляются в ядро из цитоплазмы. Включение этих элементов в РНК приводит к образованию первичных продуктов, которые затем модифицируются путем добавления дополнительных нуклеотидов, расщепления и вырезания интронов (**созревание РНК**, с. 254). Только после завершения всех этих процессов синтезированная в ядре РНК направляется в цитоплазму для синтеза белка (**трансляция**, с. 258).

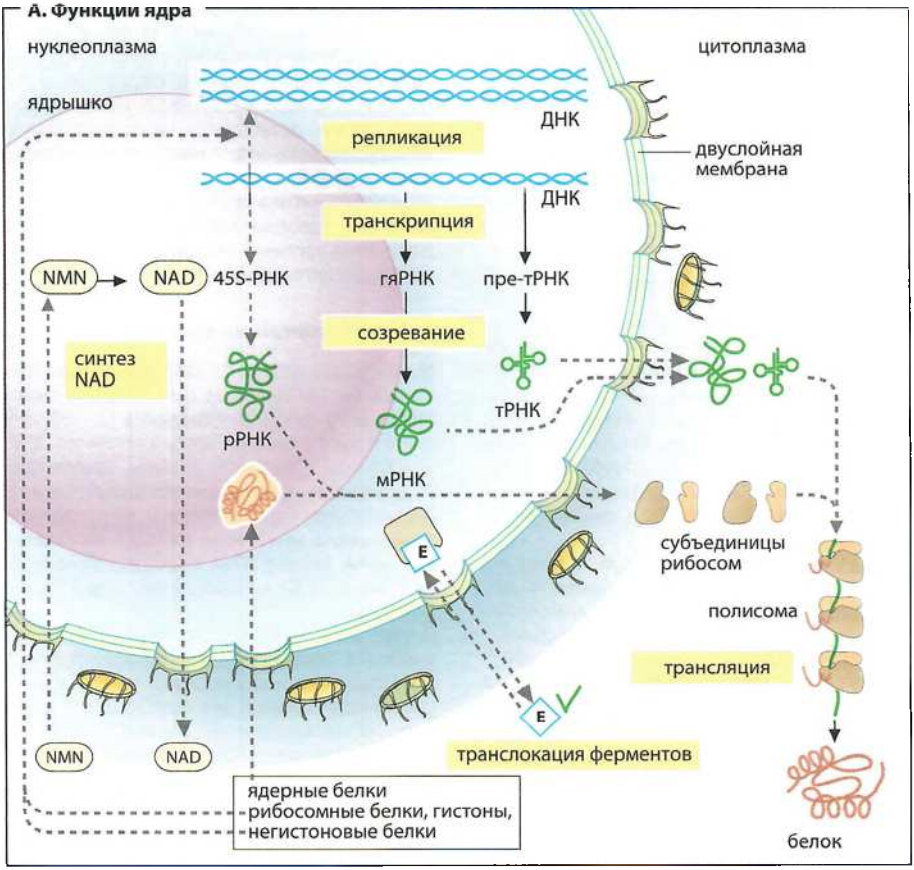
В ядре белок синтезироваться не может. Поэтому все **ядерные белки** доставляются сюда из цитоплазмы; это *гистоны*, образующие в комплексе с ДНК хроматин, а также так называемые *негистоновые белки* (ДНК и РНК-полимеразы, вспомогательные и структурные белки, транскрипционные факторы и рибосомные белки). В ядрышке в результате связывания рРНК с белками образуются предшественники рибосом.

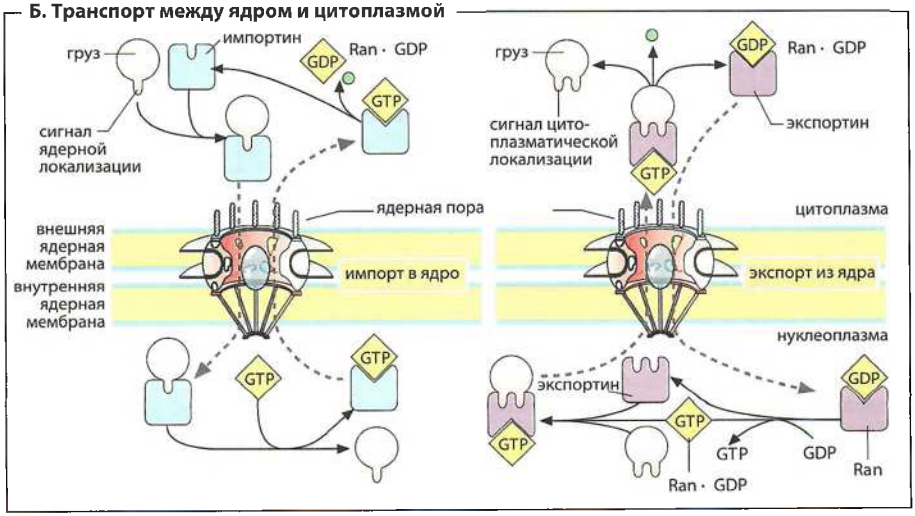
Ключевые ферменты метаболизма обратимо переносятся из цитоплазмы в ядро (транслокация, с. 150).

Специфическая метаболическая функция ядра заключается в **биосинтезе NAD$^+$**. Непосредственные предшественники, никотинамидные мононуклеотиды (NMN$^+$), образуются в цитоплазме, а затем переносятся в ядрышко, где в ходе ферментативных реакций превращаются в динуклеотид NAD$^+$, который возвращается в цитоплазму.

Б. Транспорт между ядром и цитоплазмой

Обмен веществ между ядром и цитоплазмой требует расхода энергии (в форме ГТФ), избирателен, направлен и находится под строгим контролем. Он осуществляется с помощью 1000–10 000 **ядерных поровых комплексов** (ядерных пор), локализованных в ядерной мембране. Ядерные поры состоят из множества белков (нуклеопоринов), образующих несколько взаимосвязанных колец разного диаметра. Низкомолекулярные вещества и небольшие белки без труда проникают через поры. Напротив, более крупные молекулы (>40 кДа) могут проходить только в том случае, если содержат так называемый **сигнал ядерной локализации** (с. 214, 228). Они связываются с **импортинами** в цитоплазме и переправляются через ядерную пору. Образующиеся в ядре мРНК, тРНК и субъединицы рибосом проникают через поры в цитоплазму в виде комплексов с **экспортинами**. За загрузку и разгрузку *импортинов* и *экспортинов* отвечает G-белок **Ran** (с. 414).


А. Функции ядра
нуклеоплазма
цитоплазма
ядрышко
ДНК
репликация
двуслойная мембрана
ДНК
транскрипция
NMN
NAD
45S-РНК
гяРНК
пре-тРНК
созревание
синтез NAD
тРНК
рРНК
мРНК
субъединицы рибосом
полисома
трансляция
транслокация ферментов
NMN
NAD
ядерные белки
рибосомные белки, гистоны,
негистоновые белки
белок


Б. Транспорт между ядром и цитоплазмой
груз
импортин
GDP
Ran · GDP
GTP
сигнал ядерной локализации
ядерная пора
внешняя ядерная мембрана
импорт в ядро
внутренняя ядерная мембрана
GTP
GTP
груз
GDP
Ran · GDP
сигнал цито-плазматической локализации
экспортин
GTP
цитоплазма
экспорт из ядра
нуклеоплазма
экспортин
GDP
GTP
GTP
GTP
GDP
Ran
Ran · GDP

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

Митохондрии сходны по размеру с бактериальной клеткой (~1–2 мкм) и содержатся в большом количестве практически во всех эукариотических клетках. Обычно в клетке бывает около 2000 митохондрий, занимающих до 25% клеточного объема. Митохондрии нужны для обеспечения клетки энергией, а также для других метаболических функций.

А. Структура митохондрий

Митохондрии окружены двойной мембраной — гладкой внешней мембраной и складчатой или трубчатой **внутренней митохондриальной мембраной**, обладающей большой площадью поверхности и окружающей **митохондриальный матрикс**. Складки митохондриальной мембраны называют **кристами**, а трубчатые выросты **канальцами**. Между внутренней и внешней мембранами находится межмембранное пространство.

Форма и количество митохондрий, а также количество крист значительно различаются в клетках разного типа. В тканях с активным окислительным метаболизмом (например, в сердечной мышце) имеется наибольшее количество крист. Даже в клетках одного типа форма митохондрий может быть различной в зависимости от функционального статуса.

Возможно, митохондрии возникли на ранних этапах эволюции из аэробных бактерий, которые вошли в симбиоз с первыми анаэробными эукариотами. Эта **теория симбиогенеза** подтверждается многочисленными фактами. Например, митохондрии имеют кольцевую **ДНК** (четыре молекулы на митохондрию) и свои собственные **рибосомы**. В ходе эволюции митохондриальный геном постепенно уменьшался. ДНК человеческих митохондрий состоит из 16 569 пар оснований, кодирующих две рРНК, 22 тРНК и 13 белков (с. 136). Только эти 13 белков (в основном элементы дыхательной цепи) синтезируются в митохондриях. Все остальные белки митохондрий кодируются в ядре и импортируются в митохондрии после трансляции в цитоплазме (с. 228). Теорию симбиогенеза подтверждает и наличие у митохондрий двойной мембраны. Внутренняя мембрана, сохранившаяся от исходного симбионта, по структуре напоминает мембрану прокариотической клетки. В этой мембране содержится необычный липид **кардиолипин** (с. 50), но практически нет холестерина (с. 56).

Обе мембраны митохондрий содержат очень много белка (с. 222). Локализованные во внешней мембране **порины** (с. 128) позволяют маленьким молекулам (< 10 кДа) курсировать между цитоплазмой и межмембранным пространством. Однако внутренняя мембрана практически непроницаема (через нее могут проходить только O_2, CO_2 и H_2O). Импорт и экспорт важных метаболитов через внутреннюю мембрану обеспечивают многочисленные переносчики (с. 128).

Количество митохондрий в клетке увеличивается за счет удвоения митохондриальной ДНК и разделения органелл. Но для этого необходимы различные цитоплазматические белки.

Б. Метаболические функции

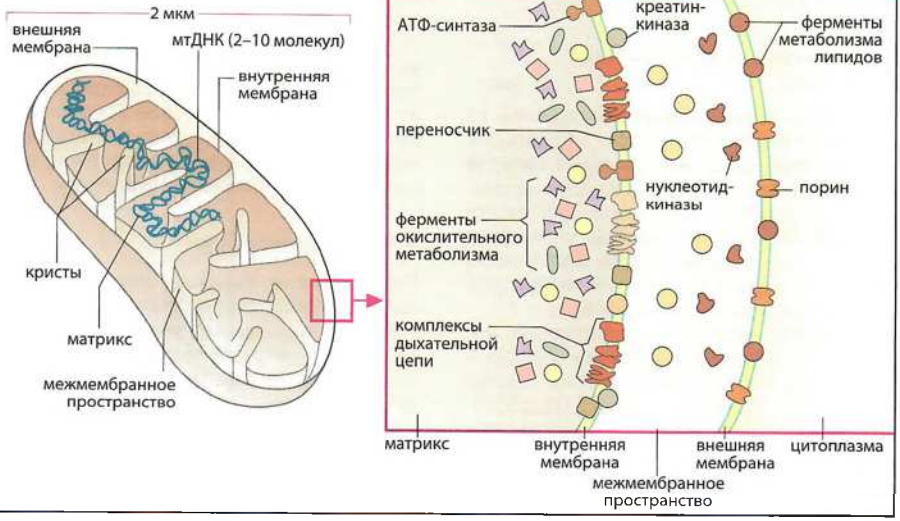
Митохондрии называют клеточными электростанциями, поскольку за счет процесса **окислительного фосфорилирования** (с. 130) они синтезируют большую часть клеточного АТФ. В матриксе протекают: реакция **пируватдегидрогеназы**, **цикл трикарбоновых кислот**, **β-окисление** жирных кислот и некоторые реакции **цикла мочевины**. Реакции **дыхательной цепи**, **синтез АТФ** и процесс **биосинтеза гема** (с. 198) ассоциированы с внутренней мембраной.

Внутренняя мембрана принимает активное участие в окислительном фосфорилировании. Поскольку она непроницаема для протонов, реакции дыхательной цепи (которые перекачивают протоны из матрикса в межмембранное пространство при участии комплексов I, III и IV) способствуют установлению на ней **градиента протонов**. Здесь накапливается химическая энергия, высвобождающаяся при окислении NADH (с. 128). Затем АТФ-синтаза использует энергию градиента для образования АТФ из АДФ и неорганического фосфата. Некоторые **транспортные системы** тоже зависят от градиента протонов (с. 128).

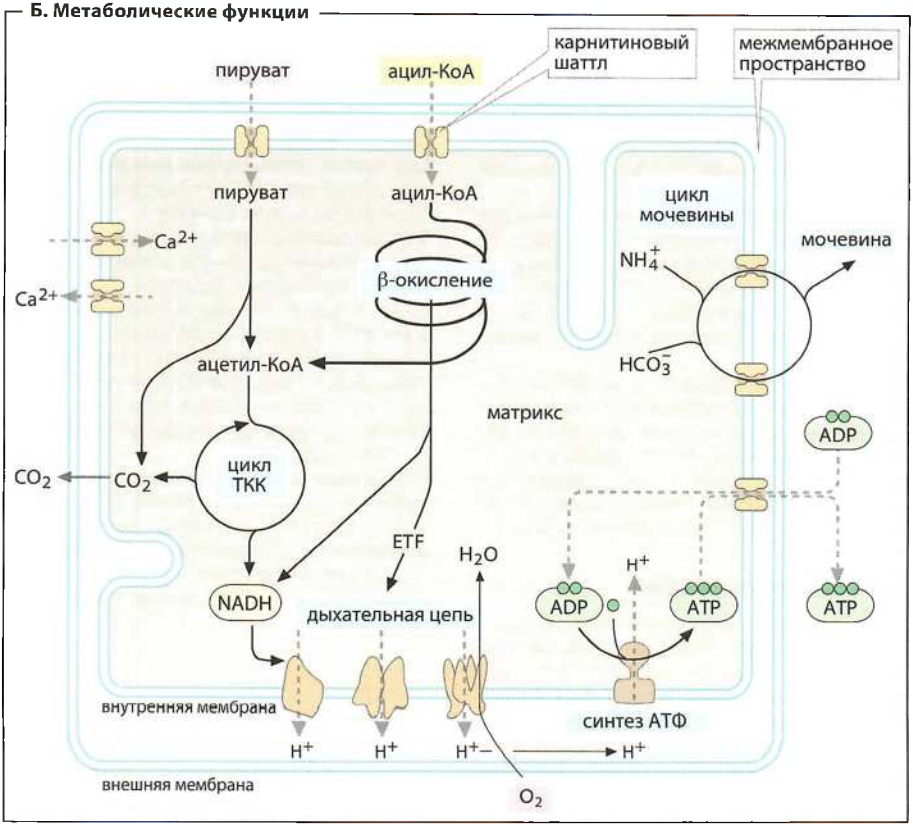
Непроницаемая внутренняя мембрана обеспечивает компартментализацию коферментов (NAD^+, NADH и KoA) и метаболитов между матриксом и цитоплазмой, способствуя созданию *пула метаболитов*.

Как и эндоплазматический ретикулум, митохондрии служат для запасания **кальция**, а также играют важную роль в реализации «программированной клеточной смерти» — **апоптоза** (с. 458).

А. Структура митохондрий



Б. Метаболические функции



СТРУКТУРА И КОМПОНЕНТЫ МЕМБРАН

А. Структура плазматической мембраны

Все биологические мембраны построены по единому принципу: они состоят из протяженного **двойного слоя амфифильных липидов** толщиной около 5 нм, внутрь которого встроены **белки**. Кроме того, на поверхности некоторых мембран находятся связанные с липидами и белками молекулы **углеводов**. Соотношение липидов, белков и углеводов различно для разных мембран и разных типов клеток.

Мембранные липиды — *амфифильные молекулы* с полярной гидрофильной «головкой» и неполярным гидрофобным «хвостом». Внутри мембран они удерживаются за счет гидрофобных (с. 34) и слабых ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Таким образом, они сохраняют определенную подвижность, что и объясняет жидкостные свойства мембран.

Текучесть мембран зависит в первую очередь от их липидного состава и температуры. Она повышается при увеличении доли *ненасыщенных липидов*. Содержание *холестерина* тоже влияет на текучесть мембран. Холестерин повышает текучесть плотно упакованных полукристаллических мембран, но при этом стабилизирует мембраны с высоким содержанием ненасыщенных липидов.

Подобно липидам, белки в составе мембран тоже сохраняют определенную подвижность. Если они не привязаны на месте с помощью специальных механизмов, они перемещаются в липидном слое, как в двумерной пленке. Поэтому биологические мембраны называют «жидкой мозаикой».

Липиды и белки свободно перемещаются в пределах *одного слоя* мембраны, но переход из одного слоя в другой (механизм «*флип-флоп*») для белков невозможен, а для липидов (за исключением холестерина) очень сильно затруднен. Для перемещения в другой слой им нужны вспомогательные белки (транслокаторы, «флипазы»).

Б. Мембранные липиды

На рисунке схематично изображен небольшой фрагмент липидной мембраны. Наиболее важную группу мембранных липидов составляют **фосфолипиды**. Сюда относятся *фосфатидилхолин* (лецитин), *фосфатидилэтаноламин*, *фосфатидилсерин*, *фосфатидилинозит* и *сфингомиелин* (их структура изображена на с. 50). Кроме того, мембраны животных клеток (за исключением внутренней мембраны митохондрий) содержат **холестерин**. **Гликолипиды**, такие, как *цереброзиды* и *ганглиозиды*, вместе с *гликопротеинами* образуют внешнее покрытие клетки (*гликокаликс*). Липиды распределены в мембране неравномерно. Во внешнем слое содержится больше фосфатидилхолина и сфингомиелина, а во внутреннем слое — больше фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина. Фосфатидилинозит встречается только во внутреннем слое, а гликолипиды — только на поверхности.

В. Функции мембран

Ограждение и изоляция клеток и органелл (1). Мембраны обеспечивают физическую и химическую защиту от внешнего окружения. Целостность плазматической мембраны важна для поддержания необходимого баланса веществ между внутренними отделами клетки и внешней средой.

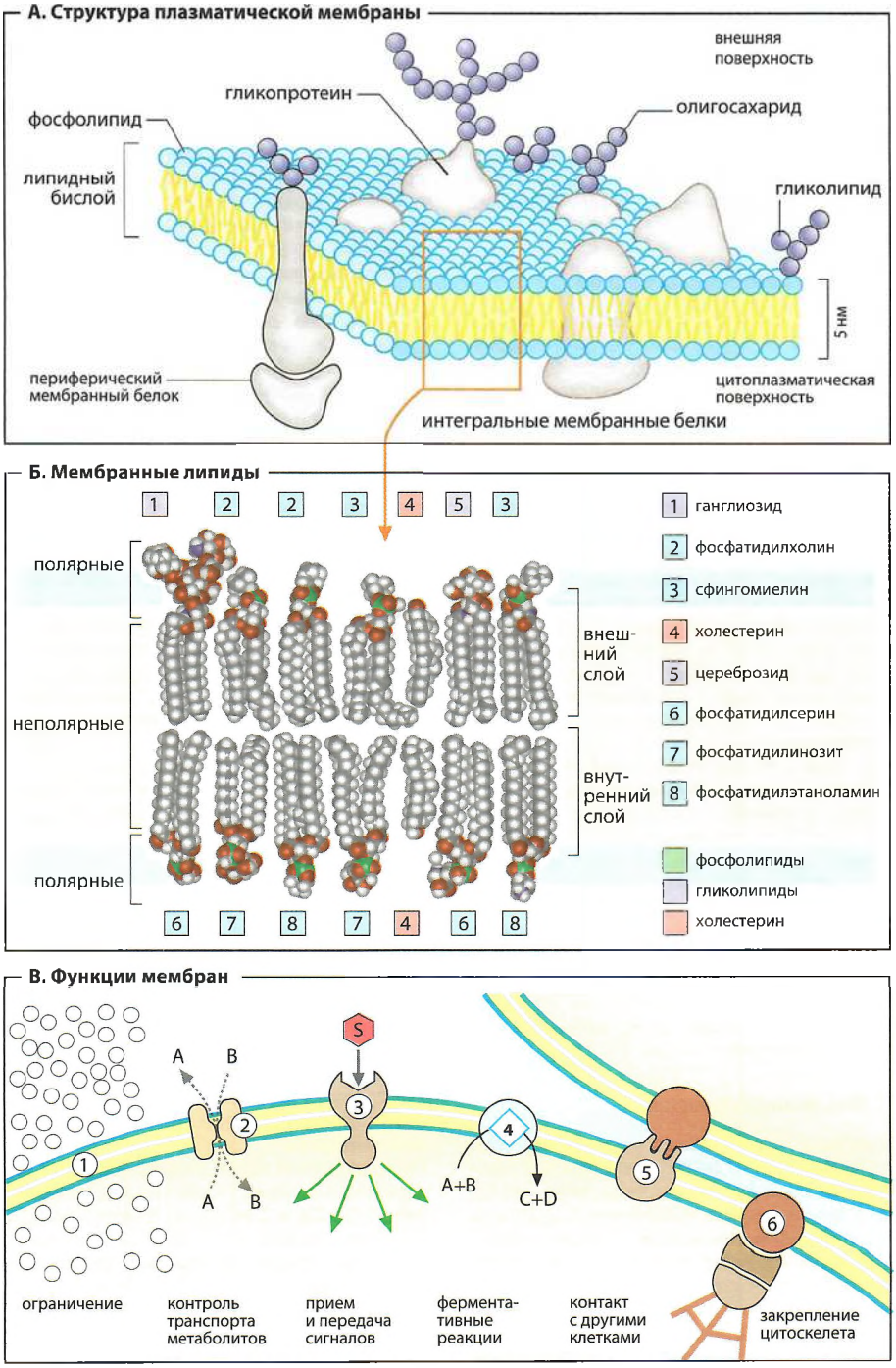
Регуляция транспорта веществ (2) обеспечивает необходимый состав внутриклеточной среды и поддерживает *гомеостаз* (постоянство концентрации веществ и физиологических параметров). Поскольку клетки и органеллы окружены мембранами, избирательный транспорт веществ через поры и канальцы, а также посредством специализированных механизмов (с. 222) является обязательным условием нормального функционирования клетки.

Восприятие внеклеточных сигналов (3) и передача этих сигналов внутрь клетки (с. 408), а также формирование сигналов.

Ферментативный катализ (4). В мембранах (на границе между липидной и водной средами) находятся важные ферменты. Здесь происходят реакции с участием неполярных веществ. В качестве примеров можно назвать биосинтез липидов (с. 164) и метаболизм неполярных ксенобиотиков (с. 332). В мембранах также происходят такие важнейшие процессы превращения энергии, как *окислительное фосфорилирование* (с. 120) и *фотосинтез*.

Взаимодействие с другими клетками (5) для слияния и формирования тканей, а также взаимодействие с внеклеточным матриксом (с. 224).

Закрепление элементов цитоскелета (6) (с. 208) для поддержания формы клеток и органелл, а также для обеспечения транспортных процессов.


А. Структура плазматической мембраны
внешняя поверхность
гликопротеин
олигосахарид
фосфолипид
липидный бислой
гликолипид
5 нм
периферический мембранный белок
цитоплазматическая поверхность
интегральные мембранные белки
Б. Мембранные липиды
1 2 2 3 4 5 3
полярные
неполярные
полярные
внешний слой
внутренний слой
6 7 8 7 4 6 8
1 ганглиозид
2 фосфатидилхолин
3 сфингомиелин
4 холестерин
5 цереброзид
6 фосфатидилсерин
7 фосфатидилинозит
8 фосфатидилэтаноламин
фосфолипиды
гликолипиды
холестерин
В. Функции мембран
A B
A B
S
A+B
C+D
ограничение
контроль транспорта метаболитов
прием и передача сигналов
фермента-тивные реакции
контакт с другими клетками
закрепление цитоскелета

ТРАНСПОРТНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Мембраны состоят из липидов и белков. **Мембранные белки** выполняют различные функции: они выступают в роли *переносчиков*, *каналов*, *рецепторов*, *ферментов* или *структурных элементов* и либо встроены в мембрану (*интегральные белки*), либо более или менее прочно связаны с ее поверхностью (*периферические белки*).

А. Типы мембранных белков

Интегральные мембранные белки пронизывают двойной липидный слой. Участки пептидной цепи, лежащие внутри липидного слоя, обычно состоят из 20–25 в основном гидрофобных аминокислотных остатков, образующих *правую α-спираль*. Мембранные белки **типа I** и **II** содержат лишь одну трансмембранную спираль, а белки **типа III** могут содержать несколько. Изредка полипептиды типа I и II объединяются, образуя трансмембранные белки **типа IV**. Белки **типа V** и **VI** содержат **липидные «якоря»**. Якоря представляют собой жирные кислоты (пальмитиновая или миристиновая), изопреноиды (фарнезол, геранилгераниол, долихол) или гликолипиды (гликозилфосфатидилинозит), связанные с пептидной цепью ковалентной связью. Некоторые интегральные мембранные белки, такие, как порины (с. 222), образуют внутри мембраны антипараллельные слоистые структуры. Такую третичную структуру называют **β-бочонком**.

Периферические мембранные белки (не показаны) прикреплены к поверхности мембраны. Они могут быть связаны с головками фосфолипидов с помощью ионов Ca^{2+} или с интегральными мембранными белками за счет белковых взаимодействий.

Многие мембранные белки, находящиеся на внешней поверхности клетки, содержат присоединенные ковалентной связью разветвленные углеводные цепи, состоящие примерно из 15 остатков сахара; такие белки называют **гликопротеинами**.

Б. Пассивный транспорт

Мембраны ограничивают реакционные пространства клетки. Они непроницаемы для большинства молекул, и только газы, такие, как O_2, N_2 и NH_3, небольшие незаряженные молекулы, как глицерин или мочевина, а также жирорастворимые вещества типа стероидов способны проходить сквозь биологические мембраны за счет *свободной диффузии*. Это простейшая форма мембранного транспорта. Если диффузии помогают интегральные мембранные белки, такие, как белковые каналы или переносчики, говорят об **облегченной диффузии** (облегченном транспорте).

1. **Канальные белки** имеют полярные поры, через которые могут проходить ионы и другие гидрофильные соединения. Например, существуют каналы, обеспечивающие селективное прохождение ионов (**ионные каналы**, с. 412), и **порины**, через которые неспецифическим образом проникают различные молекулы, но лишь определенного размера (с. 222).
2. **Переносчики** специфическим образом распознают и связывают определенные молекулы и помогают им пройти через мембрану, претерпевая при этом конформационные изменения. Поэтому такие белки (пермеазы) в определенном смысле напоминают ферменты, с той разницей, что они «катализируют» не превращения веществ, а их направленный транспорт. Подобно ферментам, они обладают определенным *сродством* к переносимым молекулам (которое выражают через константу диссоциации K_a (моль/л) и *максимальную емкость* V).

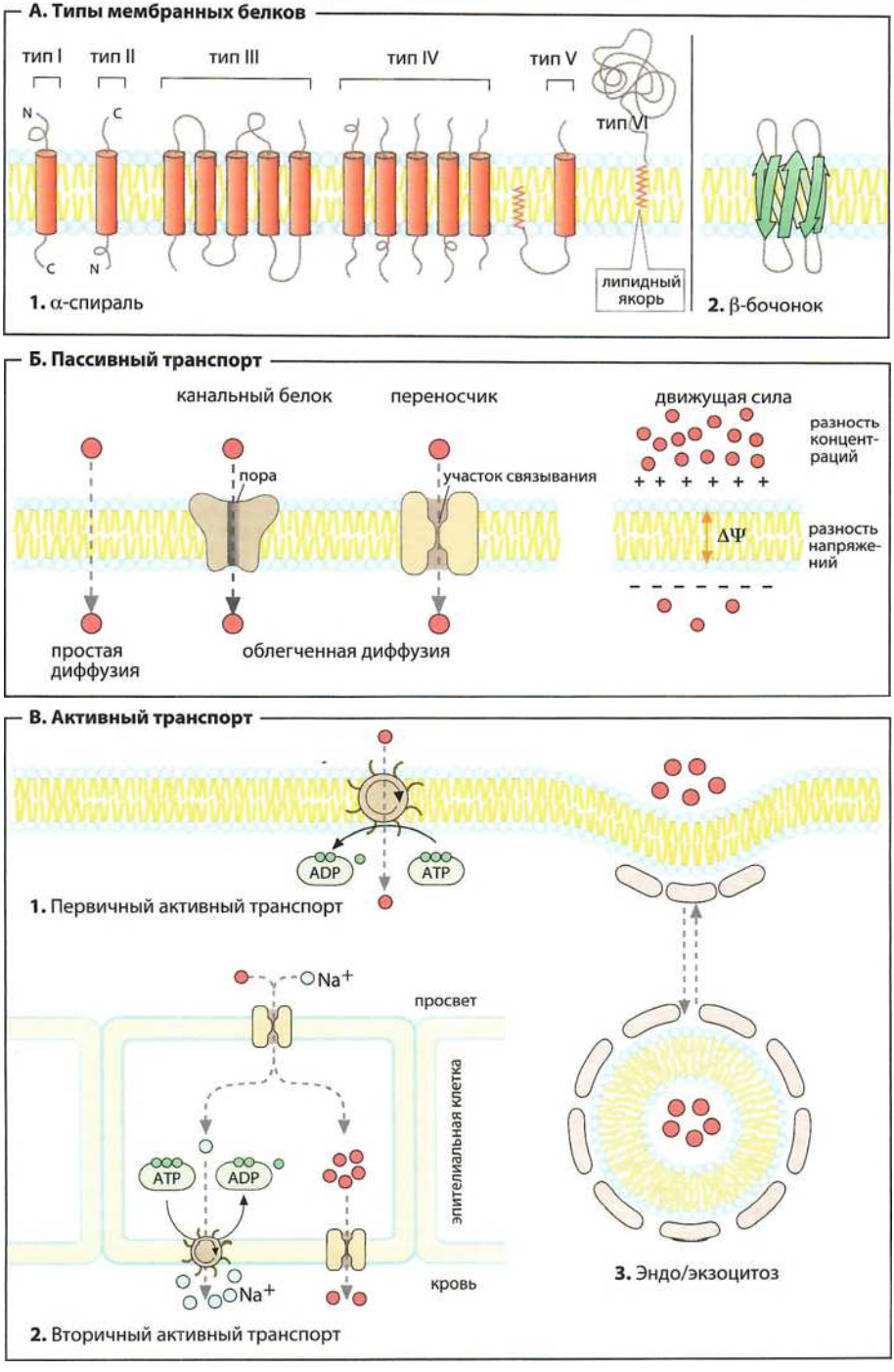
Свободная диффузия и облегченный транспорт с помощью ионных каналов или белковых переносчиков всегда происходят *по градиенту концентрации*. Это означает, что вещество переносится из зоны с более высокой концентрацией в зону с более низкой концентрацией. Для переноса ионов важную роль играет также мембранный потенциал (вместе оба фактора образуют **электрохимический градиент**, с. 118). Таким образом, описанные выше процессы можно отнести к **пассивному транспорту**, происходящему в соответствии с градиентом концентрации.

В. Активный транспорт

Однако существует и **активный транспорт**, происходящий в направлении против градиента концентрации или заряда. Такой транспорт требует **энергетических затрат**, обычно покрываемых за счет гидролиза **АТФ**. Ферменты-переносчики сначала связывают переносимые молекулы на одной стороне мембраны, а затем в процессе АТФ-зависимого фосфорилирования претерпевают *конформационные изменения*, в результате чего груз оказывается на другой стороне мембраны.

Опосредованный переносчиками транспорт одного вещества может также осуществляться за счет *сопряжения* с активным транспортом другого вещества (*вторичный активный транспорт*).

Некоторые важные мембранные переносчики (как активные, так и пассивные) более подробно обсуждаются в следующем разделе (с. 222), а процессы эндоцитоза и экзоцитоза описаны на с. 224.


А. Типы мембранных белков
тип I
тип II
тип III
тип IV
тип V
тип VI
N
C
C
N
липидный якорь
1. α-спираль
2. β-бочонок
Б. Пассивный транспорт
канальный белок
переносчик
движущая сила
пора
участок связывания
разность концентраций
разность напряжений
ΔΨ
простая диффузия
облегченная диффузия
В. Активный транспорт
ADP
ATP
1. Первичный активный транспорт
Na+
просвет
эпителиальная клетка
кровь
ATP
ADP
Na+
2. Вторичный активный транспорт
3. Эндо/экзоцитоз

ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ

В данном разделе рассматриваются мембранные белки, являющиеся пассивными или активными **переносчиками** веществ. **Ионные каналы** описаны на с. 412.

А. Переносчики глюкозы

Специфические переносчики **Glut** обеспечивают прохождение глюкозы через клеточную мембрану. Транспорт осуществляется за счет разницы концентрации глюкозы снаружи и внутри клетки (*облегченная диффузия*, с. 220). Glut — семейство родственных мембранных белков, различающихся распределением в органах, субстратной специфичностью и кинетическими свойствами. Среди 13 изоферментов белки **Glut-3** и **Glut-4** отличаются сравнительно высоким сродством к глюкозе ($K_s \approx 1$ мМ). Glut-1 содержится в плазматической мембране *практически всех клеток* и обеспечивает базовое снабжение клеток глюкозой. В том числе он содержится в *эритроцитах* и в *гематоэнцефалическом барьере*. Glut-3 снабжает глюкозой *нервные клетки*.

Glut-2 отвечает за доставку глюкозы в клетки *печени* и *поджелудочной железы*, а также присутствует в клетках *почек* и *слизистой кишечника*. Этот белок обладает высокой емкостью и сравнительно низким сродством к глюкозе ($K_s \approx 15$–20 мМ). Поэтому способность Glut-2 связывать глюкозу напрямую зависит от концентрации глюкозы в крови (в норме ~ 4–8 мМ). Транспорт глюкозы посредством **Glut-4** ($K_s \approx 5$ мМ), содержащимся в основном в *мышцах*, *жировой ткани* и тканях *сердца*, контролируется при помощи **инсулина**, который за несколько минут повышает количество молекул переносчика на поверхности клетки в 20–30 раз (с. 438). **Glut-5** преимущественно переносит молекулы фруктозы. Значение других форм Glut еще не совсем понятно. **Натрий-зависимые переносчики глюкозы** (SGLT), локализованные на внешней стороне всасывающих глюкозу клеток кишечника и почек, не относятся к семейству Glut (с. 282, 346).

На схеме изображена структура белка **Glut-1**. Он состоит из единственной пептидной цепи, пронизывающей мембрану в виде 12 α-спиральных участков разной длины. Глюкоза связывается с пептидными петлями, выступающими с обеих сторон мембраны.

Б. Аквапорины

Аквапорины обеспечивают транспорт **воды** через мембраны. Они образуют *гидрофильные поры*, через которые могут проникать молекулы воды, но не гидратированные ионы или более крупные молекулы. Наибольшее количество аквапоринов содержится в мембранах *эритроцитов* и клеток *почек*. Аквапорин-2 в собирающих канальцах почек регулируется **антидиуретическим гормоном** (вазопрессином), который при посредничестве цАМФ перемещает канальные белки из эндоплазматического ретикулума в плазматическую мембрану (с. 346).

Изображенный на рисунке **аквапорин-1** содержится в клетках проксимальных канальцев и петли Генле, где обеспечивает обратное всасывание воды (с. 346). Он содержит восемь трансмембранных спиралей разной длины и ориентации. В центре молекулы имеется сужение, через которое может проникнуть только молекула воды (более крупные молекулы не проходят).

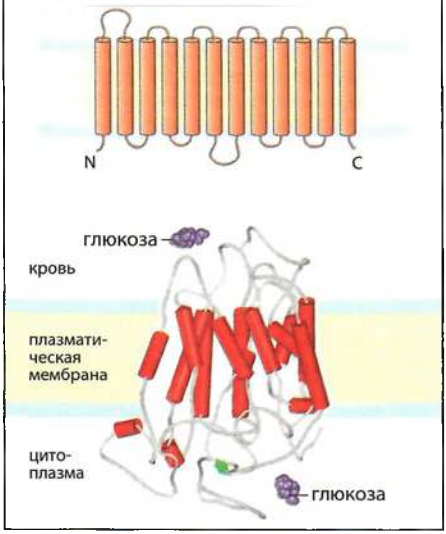
В. Саркоплазматический кальциевый насос

Транспортные АТФазы переносят катионы, поэтому их называют «ионными насосами». АТФазы **F-типа**, к которым относится митохондриальная АТФ-синтаза (с. 132), использует транспорт H^+ для *синтеза АТФ*. Ферменты **V-типа** используют АТФ для передачи протонов в лизосомы и другие «кислые» отделы клетки (с. 234). Самыми многочисленными являются транспортные АТФазы **P-типа**. Эти АТФ-зависимые переносчики катионов при переносе ионов подвергаются фосфорилированию.

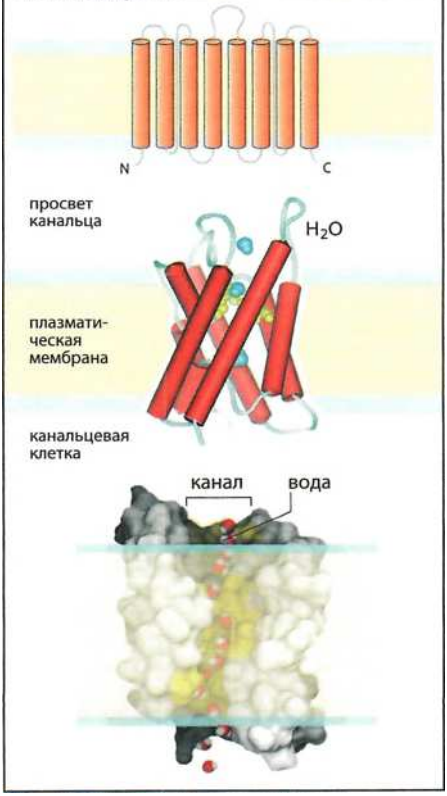
Изображенная на рисунке **Ca^{2+}-АТФаза** относится к P-типу. Задача этого переносчика *в мышцах* заключается в перекачивании ионов Ca^{2+} из цитоплазмы, куда они были доставлены для осуществления мышечного сокращения, обратно в саркоплазматический ретикулум (с. 352). Молекула белка (**1**) состоит из единственной пептидной цепи, образующей несколько **доменов**. В трансмембранной части, состоящей из многочисленных α-спиралей, расположен центр связывания ионов кальция (выделен синим цветом). АТФ связывается в цитоплазматическом N-домене (выделен зеленым цветом).

В каталитическом цикле фермента (**2**, **3**) можно выделить несколько стадий. Сначала связывание АТФ в N-домене приводит к связыванию двух ионов Ca^{2+} в трансмембранном участке (**а**). Затем фосфорилирование остатка аспартата в P-домене (**б**) и диссоциация АДФ вызывают конформационные изменения и высвобождение Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (**в**). Наконец, дефосфорилирование остатка аспартата приводит к восстановлению исходного состояния (**г**).

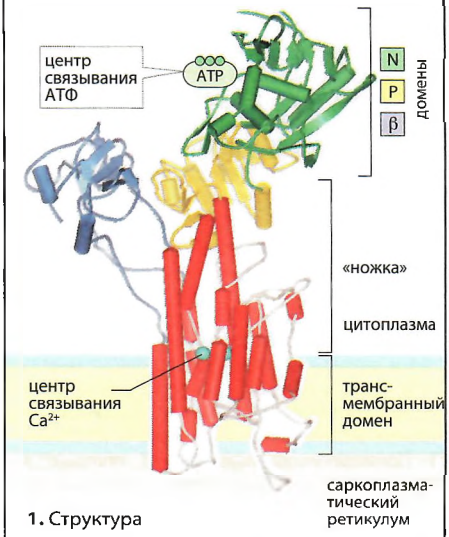
А. Переносчики глюкозы



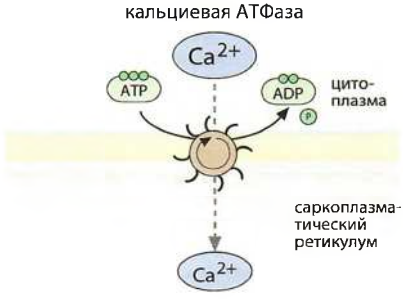
Б. Аквапорины



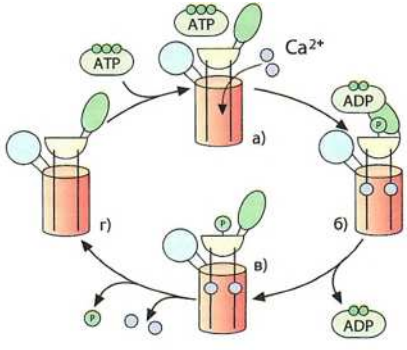
В. Саркоплазматический Ca^{2+}-насос



1. Структура



2. Локализация



3. Каталитический цикл

ЭНДОЦИТОЗ И ЭКЗОЦИТОЗ

Везикулярный транспорт — это перенос через мембраны отдельных *молекул*, *частиц* и *целых клеток*, тоже заключенных в мембраны. Эти заключенные в мембрану частицы, называемые **везикулами**, переносят свое содержимое и высвобождают его путем слияния с другими мембранами. Проникновение везикул внутрь клетки называют **эндоцитозом**, а их выход наружу — **экзоцитозом**. Эти процессы тесно связаны между собой, так что общая площадь поверхности клеточной мембраны остается постоянной.

А. Эндоцитоз

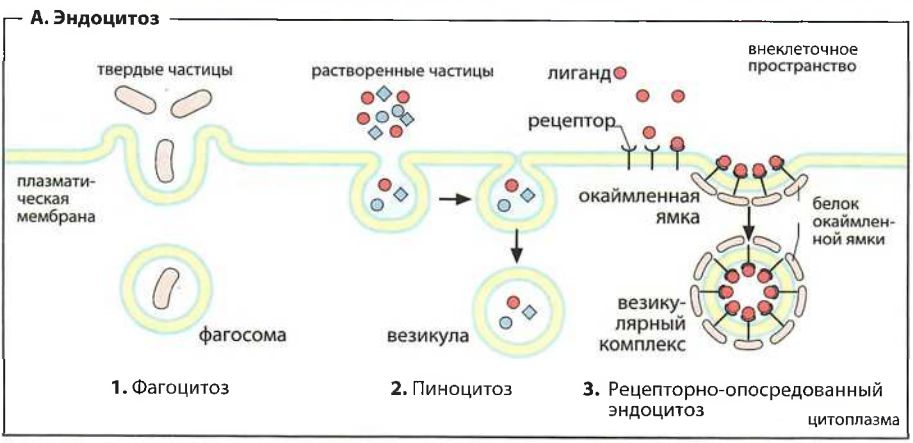
Эндоцитоз позволяет клеткам поглощать вещества и частицы из внеклеточного пространства. Этим путем в клетку попадают *питательные вещества*, *рецепторы с лигандами*, иммунные *сигнальные молекулы*, а также *патогены* и *токсины*.
(**1**) Поглощение клеткой крупных твердых частиц называется **фагоцитозом**; с помощью фагоцитоза захватываются погибшие в результате апоптоза *клетки*, *бактерии*, *вирусы* и *чужеродные частицы*. Плазматическая мембрана охватывает эти частицы и заключает в крупные вакуоли, называемые **фагосомами**. Окончательное расщепление содержимого фагосом происходит в лизосомах (с. 234).
(**2**) *Внеклеточные жидкости* с *растворенными в них веществами*, например белками, поглощаются путем **пиноцитоза**. Сначала происходит инвагинация плазматической мембраны, образовавшееся пространство заполняется жидкостью, а затем образуется и отделяется пузырек, который оказывается в цитоплазме, где сливается с эндосомой или лизосомой.
(**3**) **Рецепторно-опосредованный эндоцитоз** — более специфический процесс. Плазматическая мембрана образует углубление (*окаймленную ямку*) и отделяется в виде цитоплазматической **везикулы** (*окаймленной везикулы, или везикулярного комплекса*). В этом процессе участвуют специфические белки, среди которых лучше всего изучен **клатрин** (см. ниже). Белок **кавеолин** тоже может вызывать изменение формы мембраны. Образующиеся при участии кавеолина инвагинации мембраны, имеющие форму бутылки, называют **кавеолами** (не показаны). Например, *фолиевая кислота* поглощается клетками именно посредством кавеол, тогда как *липопротеины низкой плотности* (ЛПНП; с. 294), *трансферрин* (с. 398) и различные *белковые гормоны* типа фактора роста эпидермиса захватываются с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза.

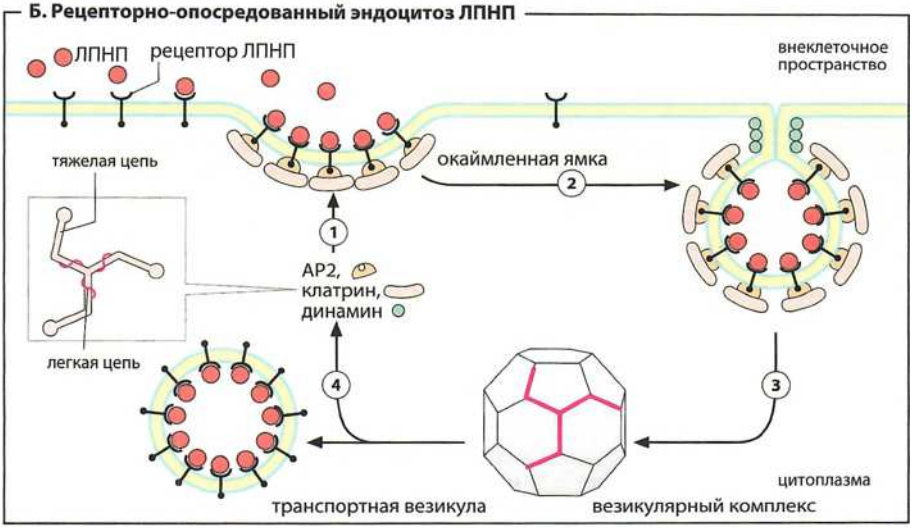
Б. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз ЛПНП

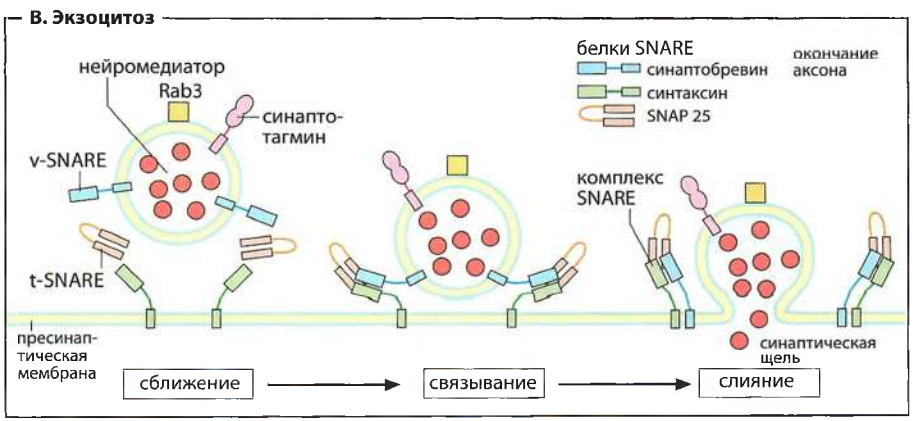
Сначала под действием **адаптерного белка AP2**, имеющего сродство к фосфолипидам и мембранным белкам со специфическими сигнальными последовательностями, в цитоплазматической мембране клетки образуются ямки (**1**). Затем с молекулами AP2 связываются молекулы **клатрина**, также способствующие инвагинации мембраны (образуются окаймленные ямки (**2**). Далее G-белок **динамин** обеспечивает отпочковывание фрагментов мембраны в виде везикул (**3**). Наконец, эти везикулы сливаются с эндосомами, высвобождая клатрин, AP2 и динамин (**4**).
Молекула **клатрина** имеет три «плеча». Множество молекул этого белка соединяются посредством этих «плечей», образуя трехмерную решетку, охватывающую мембранные везикулы вместе с их содержимым (**1**).

В. Экзоцитоз

Посредством экзоцитоза клетки выводят содержимое везикул во внеклеточное пространство. Именно таким образом *гепатоциты* секретируют в плазму крови различные белки, *плазматические клетки* секретируют антитела, а *клетки желез* секретируют гормоны; с помощью экзоцитоза *нейроны* выделяют нейромедиаторы в синапсы.
В экзоцитозе участвуют так называемые **белки SNARE** (от англ. **s**oluble **N**SF **a**ttachment protein **re**ceptor). Они опосредуют захват везикул и слияние мембран. Для высвобождения нейтромедиаторов из нейронов в синаптическую щель **v-SNARE** (от *vesicular* — везикулярный) **синаптобревин** в синаптическом пузырьке связывается с белками **t-SNARE** (от *target* — мишень) **синтаксином** и **SNAP-25** на мембране мишени. В эндоцитозе также участвуют G-белок **Rab3** и Ca^{2+}-связывающий белок **синаптотагмин**. Взаимодействие ионов Ca^{2+} с синаптотагмином приводит к конформационным изменениям, которые способствуют образованию комплекса SNARE.
Токсины бактерий *Clostridium tetani* и *C. botulinum*, размножающиеся в инфицированных ранах и неправильно изготовленных консервах, вызывают соответственно **столбняк** и **ботулизм**. Оба токсина ингибируют высвобождение нейромедиаторов в синапсах. Их специфическое действие связано с активностью цинковой протеазы, расщепляющей белки SNARE. Рекомбинантный **ботулинический токсин** используют в том числе как косметическое средство от морщин («**Ботокс**»).


А. Эндоцитоз
твердые частицы
растворенные частицы
лиганд
внеклеточное пространство
рецептор
плазматическая мембрана
окаймленная ямка
белок окаймленной ямки
везикулярный комплекс
фагосома
везикула
1. Фагоцитоз
2. Пиноцитоз
3. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз
цитоплазма


Б. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз ЛПНП
ЛПНП
рецептор ЛПНП
внеклеточное пространство
тяжелая цепь
окаймленная ямка
2
1
АР2, клатрин, динамин
легкая цепь
4
3
цитоплазма
транспортная везикула
везикулярный комплекс


В. Экзоцитоз
нейромедиатор
Rab3
синапто-тагмин
v-SNARE
t-SNARE
пресинаптическая мембрана
белки SNARE
синаптобревин
синтаксин
SNAP 25
окончание аксона
комплекс SNARE
синаптическая щель
сближение
связывание
слияние

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

Эндоплазматический ретикулум (**ЭПР**) — это протяженная закрытая мембранная система, состоящая из мешочков и трубочек. Вблизи ядра ЭПР сообщается с внешней ядерной мембраной. По морфологическим признакам различают **шероховатый ЭПР** (шЭПР) и **гладкий ЭПР** (гЭПР). **Рибосомы** прикрепляются только к мембранам шероховатого ЭПР. А с поверхностью гЭПР связано множество ферментов, катализирующих некоторые реакции *метаболизма липидов* и *биотрансформации*.

А. Шероховатый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи

Шероховатый ЭПР (1) — место активного *биосинтеза белка* (с. 258). Здесь образуются белки мембран, лизосом, эндосом, а также белки, предназначенные для выведения за пределы клетки. Остальные белки синтезируются в цитоплазме на не связанных с мембранами рибосомах.

После трансляции в гЭПР белки упаковываются определенным образом и модифицируются (созревание белков, с. 232). Далее они либо остаются в гЭПР в качестве мембранных белков, либо с помощью **транспортных везикул** (2) направляются в **аппарат Гольджи** (3). Транспортные везикулы отпочковываются от участков мембраны, а затем вновь с ней сливаются (с. 224). В этих транспортных процессах задействованы **G-белки** семейства **Rab** (с. 414).

Аппарат Гольджи (3) — сложная замкнутая сеть, состоящая из уложенных слоями сплющенных мембранных мешочков («цистерн»). Здесь происходит созревание, сортировка и упаковка белков. В аппарате Гольджи различают ***цис*-отдел**, **промежуточный отдел** и ***транс*-отдел**, а также ***транс*-сеть Гольджи**. В этих отделах заканчивается *посттрансляционная модификация белков*, начавшаяся в ЭПР.

Из аппарата Гольджи вновь синтезированные белки с помощью везикул направляются в различные отделы клетки, например в лизосомы (4) и пероксисомы или секреторные везикулы (5) и к плазматической мембране (6), где высвобождаются во внеклеточное пространство в результате слияния везикул с мембраной (*экзоцитоз*, с. 224). Транспорт белков осуществляется непрерывно (*конститутивно*) или *регулируется* химическими сигналами. Путь транспорта белка и необходимость регуляции транспорта определяют **сигнальная последовательность**, или **сигнальные структуры**, содержащиеся в молекуле белка (с. 228). Кроме транспорта белков, аппарат Гольджи осуществляет также транспорт мембранных липидов.

Б. Гладкий эндоплазматический ретикулум

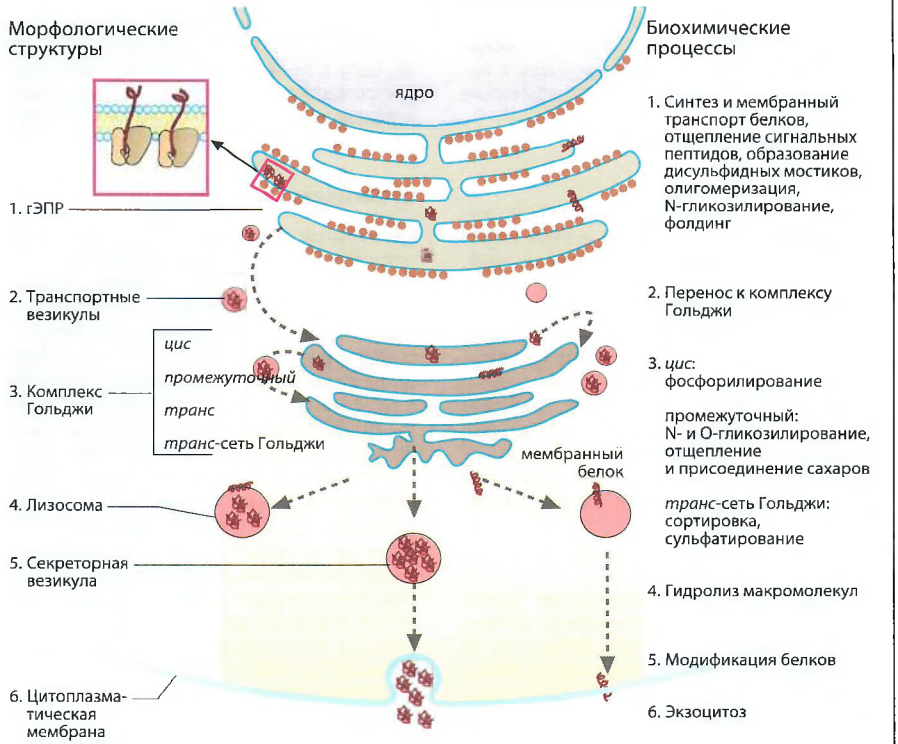
Свободные от рибосом участки ЭПР называют **гладким эндоплазматическим ретикулумом** (гЭПР). В большинстве клеток эта область составляет незначительную часть всего ЭПР. Наиболее протяженные участки гЭПР имеются только в тех клетках, в которых происходит активный *метаболизм липидов*, как в *гепатоцитах* или *клетках Лейдига*. Обычно гЭПР состоит из закрытых разветвленных трубочек.

Связанные с мембранами гЭПР ферменты катализируют реакции **синтеза липидов**, например фосфолипидов (с. 164), и некоторые стадии синтеза холестерина (с. 166). В эндокринных клетках, производящих *стероидные гормоны*, большинство реакций синтеза происходит в гЭПР (с. 434).

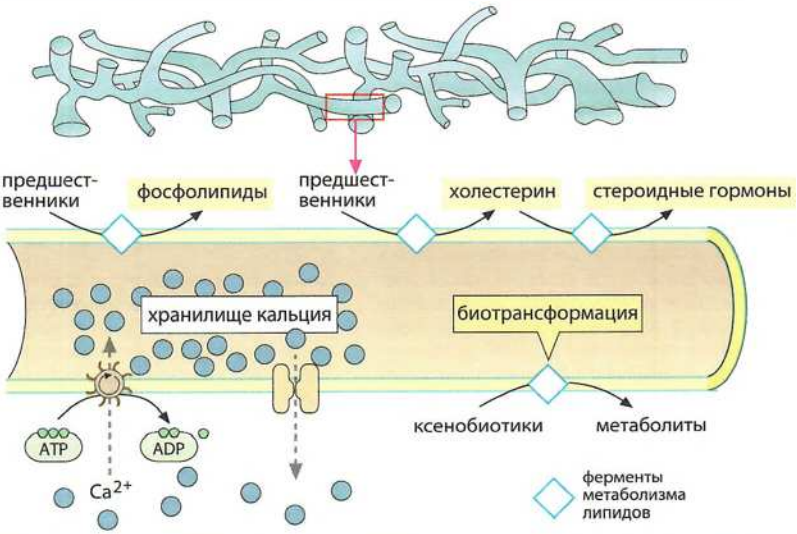
Наиболее протяженные участки гЭПР содержатся в гепатоцитах. Здесь локализуются ферменты, катализирующие реакции **биотрансформации**. В ходе этих реакций неполярные чужеродные вещества (ксенобиотики), а также эндогенные вещества, такие, как стероиды, подвергаются химической модификации и превращаются в неактивные вещества и/или подготавливаются к конъюгации с полярными веществами (реакции фазы I, с. 332). В этих превращениях задействованы различные ферменты системы **цитохрома P450** (с. 334), которые являются наиболее многочисленными молекулами в составе гЭПР.

Кроме того, гЭПР служит внутриклеточным **хранилищем кальция**, помогающим поддерживать низкую концентрацию ионов Ca^{2+} в цитоплазме. Эту функцию главным образом выполняет **саркоплазматический ретикулум** — специализированная форма гЭПР в мышечных клетках (с. 352). Для захвата и высвобождения кальция мембраны гЭПР снабжены контролируемыми сигналами Ca^{2+}-каналами и Ca^{2+}-АТФазами (с. 222). В гЭПР клеток печени происходит гидролиз глюкозо-6-фосфата до глюкозы под действием *глюкозо-6-фосфатазы* (с. 144). Недостаточность этого фермента приводит к нарушению расщепления гликогена (гликогеноз I типа, с. 153).

А. Шероховатый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи



Б. Гладкий эндоплазматический ретикулум



СОРТИРОВКА БЕЛКОВ

В эукариотической клетке содержится примерно 10^{10} белков 10 000 различных видов, распределенных между цитоплазмой, мембранами и органеллами, где они выполняют специфические функции.

А. Транспорт белков

Перенос белков через мембраны от места синтеза на рибосомах к месту назначения может происходить через *поры* (например, в ядре, с. 214), с помощью *транспортных комплексов* (в митохондриях и пероксисомах) или *транспортных везикул* (ЭПР, аппарат Гольджи, лизосомы, эндосомы и экзосомы, плазматическая мембрана, внеклеточное пространство, с. 224). Для направленной доставки белки снабжены *сигнальными последовательностями*, которые воспринимаются рецепторами транспортного аппарата. Белки, не имеющие таких сигнальных участков, после синтеза остаются в цитоплазме.

Б. Сортировка белков

Биосинтез подавляющего большинства белков (за исключением немногочисленных белков, образующихся в митохондриях) начинается на свободных рибосомах в цитоплазме (вверху). Однако вскоре пути превращений белков расходятся в зависимости от места их назначения. Белки, несущие **сигнальные пептиды** для отправки в ЭПР (1), направляются по *секреторному пути* (справа). Белки без этих последовательностей направляются по *цитоплазматическому пути* (слева).

Секреторный путь. Белки, имеющие сигнальный пептид для отправки в ЭПР, проникают через мембрану шЭПР в полость ретикулума (с. 230). Дальнейший путь их перемещения зависит от наличия дополнительных сигнальных последовательностей и участков.

Белки, несущие *сигнал остановки переноса* (4), остаются в мембране ЭПР в качестве интегральных белков. Затем они переносятся в другие мембраны путем везикулярного транспорта. Из шЭПР их путь сначала лежит в аппарат Гольджи, а затем к плазматической мембране. Белки, остающиеся в шЭПР (например, ферменты), отправляются обратно из аппарата Гольджи в шЭПР с помощью *сигнала удерживания* (2). Другие белки перемещаются из аппарата Гольджи к лизосомам (3, с. 234), клеточной мембране (интегральные мембранные белки или конститутивный экзоцитоз) или выносятся из клетки (9, регулируемый сигналом экзоцитоз) с помощью секреторных везикул (8).

Цитоплазматический путь. Белки, не имеющие сигнальной последовательности для ЭПР, синтезируются на свободных рибосомах в цитоплазме и остаются в этом клеточном отделе. Если в их последовательности есть особые транслокационные сигналы, они переносятся в митохондрии (5, с. 216), ядро (6, с. 214) или пероксисомы (7, с. 236).

В. Сигналы транслокации

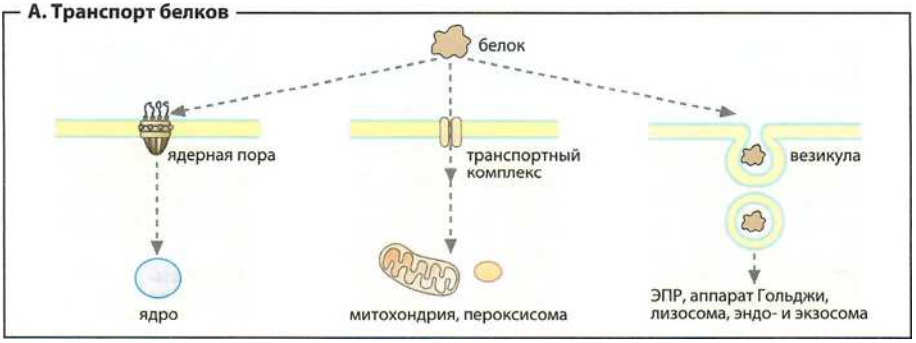
Сигнальные пептиды — это короткие аминокислотные последовательности на N- или С-конце белка или (реже) внутри пептидной цепи. **Сигнальные участки** — это участки третичной структуры на поверхности белка, образованные отдельными участками пептидной цепи или разными цепями. Сигнальные пептиды и сигнальные участки — это *структурные сигналы*, которые обычно распознаются *рецепторами* на поверхности клеточных органелл. Эти рецепторы вместе со вспомогательными белками позволяют доставить белки в соответствующие органеллы (*селективный транспорт белков*). Структурные сигналы также могут активировать *ферменты*, которые модифицируют белки и тем самым определяют их дальнейшую судьбу. В качестве примеров можно назвать лизосомные белки (с. 234) и мембранные белки с липидными якорями (с. 220).

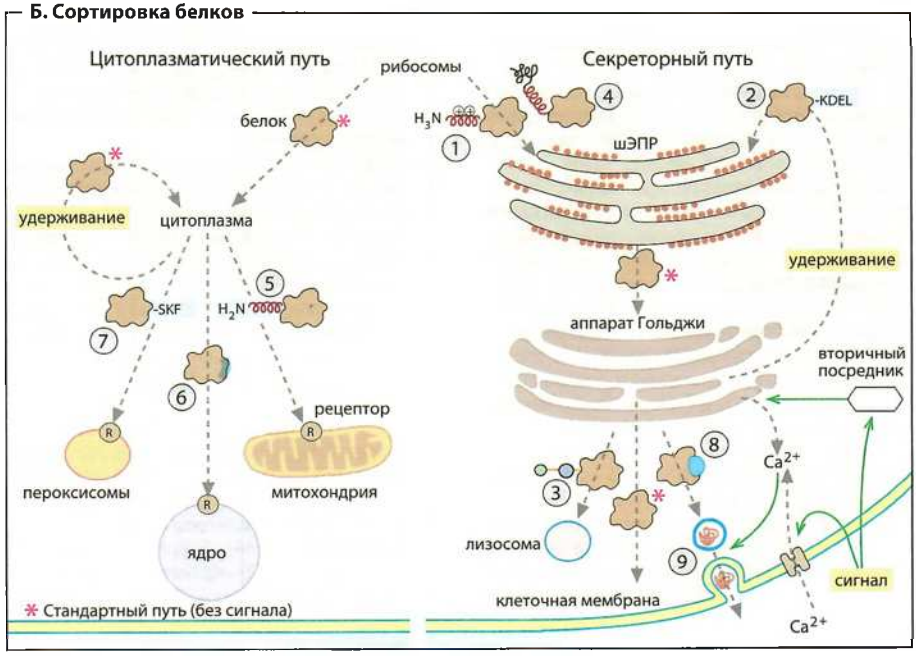
После выполнения своей функции N-концевые сигнальные пептиды отщепляются специфическими *пептидазами* (ножницы на рисунке). В белках, содержащих несколько сигнальных последовательностей, после первого отщепления может вступить в силу следующий сигнал. Однако те сигнальные последовательности, которые должны быть прочитаны несколько раз, не отщепляются.

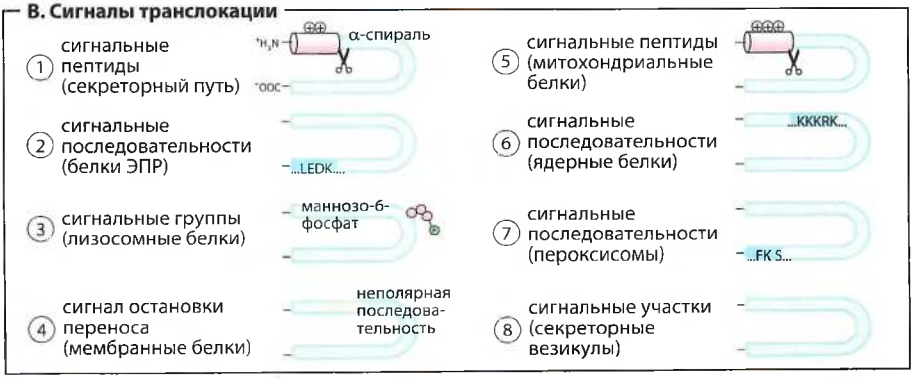
Белковый транспорт является результатом совместного действия переносчиков, рецепторов, транслокаторов, G-белков и ферментов. Белки, которые должны быть импортированы в митохондрии, сохраняются в неупакованном виде при помощи **шаперонов** семейства hsp70 (с. 232).

Биосинтез, созревание и сортировка белков находятся под постоянным **контролем**. Неправильно упакованные белки помечаются убиквитином и расщепляются в протеасомах (с. 172).

Нарушения в системе транспорта белков могут быть причиной заболеваний. Например, при **синдроме Цельвегера** нарушен транспорт белков в *пероксисомы* (с. 236). При **I-клеточной болезни** нарушен импорт в *лизосомы* некоторых гидролаз (с. 234).


А. Транспорт белков
белок
ядерная пора
транспортный комплекс
везикула
ядро
митохондрия, пероксисома
ЭПР, аппарат Гольджи, лизосома, эндо- и экзосома


Б. Сортировка белков
Цитоплазматический путь
рибосомы
Секреторный путь
белок
-KDEL
шЭПР
удерживание
цитоплазма
удерживание
-SKF
аппарат Гольджи
вторичный посредник
рецептор
пероксисомы
митохондрия
ядро
лизосома
сигнал
клеточная мембрана
* Стандартный путь (без сигнала)


В. Сигналы транслокации
1 сигнальные пептиды (секреторный путь)
α-спираль
2 сигнальные последовательности (белки ЭПР)
...LEDK...
3 сигнальные группы (лизосомные белки)
маннозо-6-фосфат
4 сигнал остановки переноса (мембранные белки)
неполярная последовательность
5 сигнальные пептиды (митохондриальные белки)
6 сигнальные последовательности (ядерные белки)
...KKKRK...
7 сигнальные последовательности (пероксисомы)
...FK S...
8 сигнальные участки (секреторные везикулы)

СИНТЕЗ БЕЛКА В ШЕРОХОВАТОМ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОМ РЕТИКУЛУМЕ

А. Синтез белка в шЭПР

Биосинтез всех белков (**трансляция**, с. 258) начинается на свободных рибосомах в цитоплазме (1). Белки, предназначенные для выведения из клетки или направляющиеся в лизосомы, и мембранные белки ЭПР, аппарата Гольджи и плазматической мембраны имеют на N-конце **сигнальный пептид** для ЭПР. Этот участок состоит из 15–60 аминокислотных остатков; за одним или двумя основными остатками (Lys, Arg) у N-конца идет последовательность из 10–15 остатков с выраженными гидрофобными свойствами (с. 228).

Как только сигнальный пептид (выделен красным цветом) показывается над поверхностью рибосомы (2), с ним связывается РНК-содержащая *сигнал распознающая частица* (**SRP**; серая), которая приостанавливает трансляцию (3). Затем SRP связывается со своим **рецептором** на мембране ЭПР, тем самым соединяя рибосому с ЭПР (4). После этого SRP отделяется от сигнального пептида и от рецептора и вновь может выполнять стадию (3). Этот эндергонический процесс протекает за счет расщепления ГТФ (5). Трансляция продолжается. Постепенно вся последовательность еще не упакованного белка помещается в белковый канал (**транслокон**) в просвете ЭПР (6), где находящаяся во внутренней мембране ЭПР *сигнальная пептидаза* отщепляет сигнальный пептид при продолжающейся трансляции (7). В результате этого процесса **пребелок** превращается в **пробелок**, из которого после фолдинга и дополнительной **посттрансляционной модификации** (8) в ЭПР и в аппарате Гольджи образуется зрелый белок. Если растущая полипептидная цепь содержит **стоп-сигнал переноса** (с. 228), соответствующий гидрофобный участок цепи остается связанным с мембраной вне транслокона, и образуется *интегральный мембранный белок*. Если последовательность белка содержит дополнительные сигнальные последовательности, в ходе трансляции перенос белковой цепи через транслокон может происходить несколько раз: так образуются интегральные мембранные белки, содержащие несколько трансмембранных спиралей (с. 220).

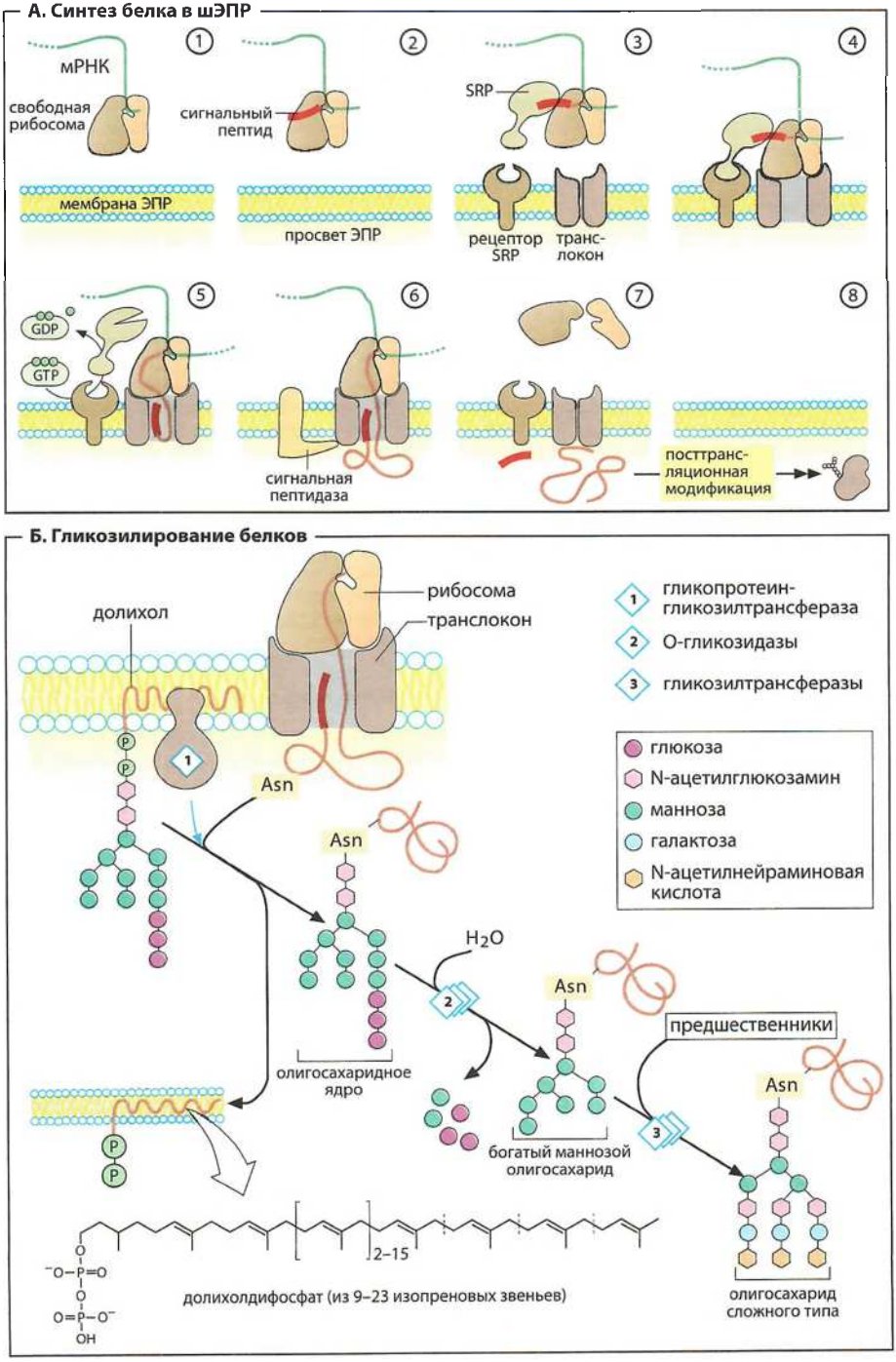
Б. Гликозилирование белков

Большинство внеклеточных белков содержат связанные ковалентной связью олигосахаридные последовательности (с. 44). В частности, гликозилированы все белки плазмы крови, за исключением альбумина. **Гликопротеины** и гликолипиды образуют на поверхности клетки так называемый **гликокаликс**. Во время трансляции углеводные участки гликопротеинов присоединяются к растущей полипептидной цепи в ЭПР, а затем принимают окончательную форму при прохождении через ЭПР и аппарат Гольджи. Ферменты, модифицирующие углеводные цепи белков, являются важнейшим компонентом аппарата Гольджи (с. 226).

N-связанные олигосахариды (с. 44) всегда присоединены к амидной группе остатка аспарагина. Если в растущей полипептидной цепи появляется **сигнал гликозилирования** (-Asn-X-Ser(Thr), где X — любая аминокислота), находящаяся в мембране ЭПР *гликозилтрансфераза* [1] *единовременно* переносит ранее образовавшееся **олигосахаридное ядро** из 14 гексозных звеньев от переносчика **долихолдифосфата** на полипептид.

Долихол — длинноцепочечный изопреноид (с. 54), состоящий из 10–20 звеньев изопрена и включенный в мембрану ЭПР. Гидроксильная группа на конце молекулы связана с дифосфатной группой, на которой в ходе серии реакций выстраивается олигосахаридное ядро (подробно не показано). Этот фрагмент состоит из двух остатков N-ацетилглюкозамина (GlcNAc), разветвленной последовательности из девяти остатков маннозы (Man) и трех концевых остатков глюкозы (Glc).

По мере прохождения полипептида через ЭПР и аппарат Гольджи *гликозидазы* [2] полностью удаляют («стригут») остатки глюкозы и частично остатки маннозы, в результате чего образуется **богатая маннозой олигосахаридная последовательность** (с. 44). Затем различные *гликозилтрансферазы* [3] переносят на нее дополнительные моносахариды (GlcNAc, галактозу, фукозу, N-ацетилнейраминовую кислоту и др.), в результате чего образуется олигосахарид **сложного типа** (с. 44). Окончательная структура олигосахарида специфична для каждого типа клеток и зависит от активности присутствующих гликозилтрансфераз.


А. Синтез белка в шЭПР
мРНК
свободная рибосома
сигнальный пептид
SRP
мембрана ЭПР
просвет ЭПР
рецептор SRP
транслокон
GDP
GTP
сигнальная пептидаза
посттрансляционная модификация
Б. Гликозилирование белков
долихол
рибосома
транслокон
гликопротеин-гликозилтрансфераза
O-гликозидазы
гликозилтрансферазы
глюкоза
N-ацетилглюкозамин
манноза
галактоза
N-ацетилнейраминовая кислота
Asn
H_2O
олигосахаридное ядро
предшественники
богатый маннозой олигосахарид
олигосахарид сложного типа
2–15
долихолдифосфат (из 9–23 изопреновых звеньев)

СОЗРЕВАНИЕ БЕЛКА

После трансляции белки, направляющиеся по секреторному пути (с. 228), сначала упаковываются надлежащим образом в ЭПР, принимая нативную конформацию. В этом процессе участвуют различные *вспомогательные белки*.

А. Фолдинг белка в шЭПР

Для предотвращения неправильного сворачивания растущей полипептидной цепи в процессе биосинтеза **шапероны** (см. **Б**) в просвете ЭПР связываются с полипептидной цепью и стабилизируют ее до окончания трансляции. Один из важнейших шаперонов ЭПР — так называемый *белок связывания* (BiP).

Многие секреторные белки, например панкреатическая рибонуклеаза (РНКаза, с. 70), содержат несколько **дисульфидных мостиков**, образующихся в результате окисления SH-групп только после трансляции. Восемь цистеиновых остатков *РНКазы* в принципе могут образовывать 105 вариантов дисульфидных связей, но в реальности лишь комбинация четырех связей, изображенная на с. 71, приводит к образованию активного фермента. Аномальные связи могут блокировать дальнейшее сворачивание белка или приводить к образованию нестабильных или нерастворимых форм. Фермент *дисульфид-изомераза белков* [1] ускоряет установление равновесия между спаренными и неспаренными остатками цистеина, так что аномальные пары быстро расщепляются еще до того, как белок примет окончательную конформацию.

Большинство пептидных связей в белках имеют *транс*-конформацию (с. 14). Лишь связи с остатками пролина (–X–Pro–) встречаются как в *цис*-, так и в *транс*-форме. В нативной конформации белка каждая связь X–Pro должна находиться в правильной конформации (либо *цис*, либо *транс*). Поскольку некаталитический переход между двумя формами осуществляется очень медленно, специфический фермент ЭПР *пролил-цис-транс изомераза* [2] ускоряет это превращение.

Б. Шапероны и шаперонины

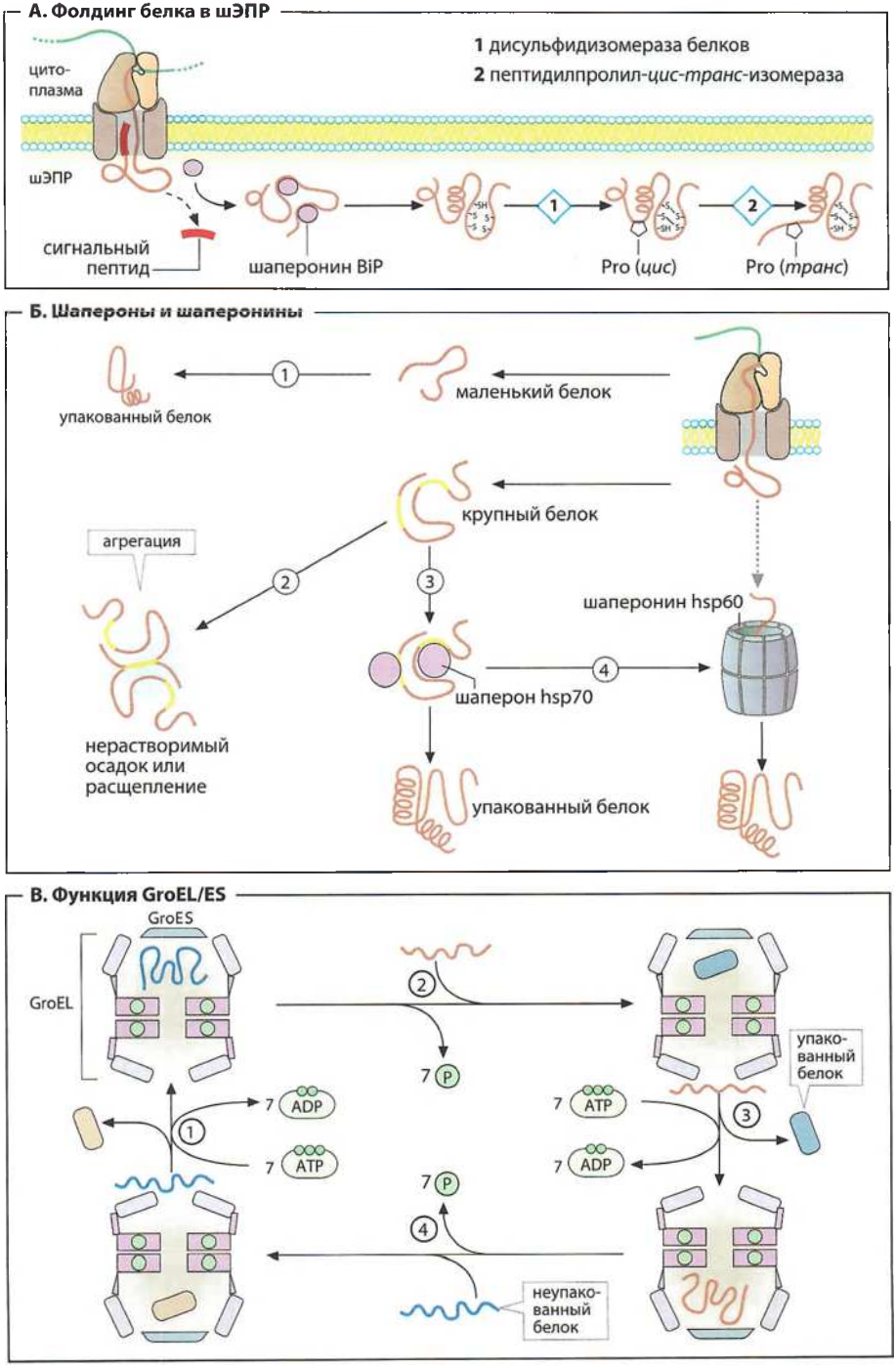
Большинство белков принимают нативную конформацию самопроизвольно, даже в пробирке в лабораторных условиях. Однако в клетке, где концентрация белков очень высока (около 350 г/л), этот процесс происходит значительно сложнее. Неполярные участки несвернутого полипептида (показаны желтым цветом) имеют тенденцию к агрегации (за счет гидрофобных взаимодействий, с. 34) с другими белками или с аналогичными участками внутри того же белка, что приводит к образованию нерастворимых продуктов (2). Кроме того, несвернутые белки подвержены расщеплению протеиназами. Для защиты частично свернутых белков служат вспомогательные белки **шапероны**, предохраняющие незрелые белки от нежелательных контактов. Некоторые шапероны образуются при повышении температуры и поэтому называются **белками теплового шока** (hsp). Известно несколько классов hsp. Наиболее распространены шапероны класса hsp70 и **шаперонины** класса hsp60 (GroEL/ES в бактериях). Шапероны класса hsp90 выполняют особую функцию, связанную с защитой рецепторов стероидных гормонов (с. 428).

Небольшие белки обычно принимают нативную конформацию без посторонней помощи (1), а вот более крупным белкам требуется защита шаперонов типа hsp70 (таких, как BiP), которые связываются с белками в виде мономеров и вновь отсоединяются в АТФ-зависимом процессе (3). Особая группа шаперонов, шаперонины, образуют крупные комплексы в форме бочонка, состоящие из 14 субъединиц, в которых белки экранируются от внешнего воздействия и имеют возможность свернуться необходимым образом (4, см. **В**).

В. Функция GroEL/ES

Функция шаперонов типа hsp60 была детально изучена на примере бактериального шаперонина **GroEL**. Белок образует бочонок, состоящий из двух камер; в процессе фолдинга белка камера GroEL закрыта крышкой **GroES**. Гидролиз АТФ способствует поочередному открытию и закрытию камер: высвобождение упакованного белка из одной камеры сопряжено с вхождением в другую камеру несвернутого белка.

Накопление неправильно свернутых белков может стать причиной заболевания. Например, при **серповидно-клеточной анемии** в результате мутации в эритроцитах накапливаются нерастворимые агрегаты *гемоглобина* (с. 310). При **прионных заболеваниях**, таких, как болезнь Крейтцфельдта–Якоба, или болезнь «коровьего бешенства» (бычья губчатая энцефалопатия), *белок PrP* меняет конформацию и начинает полимеризоваться, что приводит к изменению других молекул PrP. При **болезни Альцгеймера** происходит накопление *β-амилоида* (*Aβ*). Неправильно упакованный белок образует длинные фибриллы, которые откладываются в виде бляшек в головном мозге и мешают нормальной работе нейронов (с. 380).


А. Фолдинг белка в шЭПР
1 дисульфидизомераза белков
2 пептидилпролил-цис-транс-изомераза
цито-
плазма
шЭПР
сигнальный
пептид
шаперонин BiP
Pro (цис)
Pro (транс)
Б. Шапероны и шаперонины
маленький белок
упакованный белок
крупный белок
агрегация
шаперонин hsp60
шаперон hsp70
нерастворимый
осадок или
расщепление
упакованный белок
В. Функция GroEL/ES
GroES
GroEL
7 ADP
7 ATP
7 P
7 ATP
7 ADP
7 P
упако-
ванный
белок
неупако-
ванный
белок

ЛИЗОСОМЫ

А. Структура и содержимое

Лизосомы — органеллы клеток животных. Они различаются по форме и диаметру (от 0,2 до 2,0 мкм) и окружены однослойной мембраной. В клетке содержится несколько сотен лизосом. В мембране этих органелл активно действуют АТФ-зависимые **протонные насосы** V-типа (с. 222). В результате их действия внутри лизосом накапливаются протоны, так что среда внутри лизосом намного кислее, чем в цитоплазме (pH 4,5–5,0 по сравнению с 7,0–7,3).

Лизосомы — это *«желудки» клетки*, расщепляющие различные клеточные компоненты. Здесь содержится около 40 типов **гидролаз**, способных расщепить любую макромолекулу. Маркерный фермент лизосом — *кислая фосфатаза*. Оптимум активности лизосомных ферментов приходится на pH 5,0, так что в нейтральной среде, например в цитоплазме, их активность невысока. Это позволяет защитить клетку от расщепления собственными ферментами, если они в какой-то момент попадают в цитоплазму.

Б. Функции

Лизосомы служат для ферментативного расщепления макромолекул и клеточных органелл, поступающих сюда различными путями. На схеме в качестве примера отражено расщепление старой митохондрии по механизму *аутофагии*. Чтобы выполнить эту задачу, лизосома сначала окружает органеллу (1). **Первичная лизосома** превращается во **вторичную лизосому**, в которой и происходит гидролиз (2). Продукты расщепления возвращаются в цитоплазму. В **остаточных тельцах** остаются нерасщепленные фрагменты, которые либо выводятся из клетки путем экзоцитоза, либо остаются в виде *липофусциновых зерен* и со временем накапливаются в клетках. Кроме того, лизосомы отвечают за расщепление макромолекул, захваченных клеткой в процессах *эндоцитоза* и *фагоцитоза* (с. 224): липопротеинов, белковых гормонов, бактерий (*гетерофагия*). При этом лизосомы сливаются с эндосомами (3), содержащими захваченные вещества.

В. Синтез и транспорт лизосомных белков

Первичные лизосомы образуются в области аппарата Гольджи. Лизосомные белки синтезируются и гликозилируются в шЭПР (1; с. 226). Следующий этап (2) созревания является специфическим для лизосомных белков (см. также правую часть иллюстрации). В двухстадийном процессе концевые остатки маннозы (Man) фосфорилируются по положению C6. Сначала N-ацетилглюкозамин-1-фосфат переносится на OH-группу у атома C6 в концевом остатке **маннозы**, затем N-ацетилглюкозамин отщепляется, а белок приобретает концевую **маннозо-6-фосфатную группу** (Man-6-P).

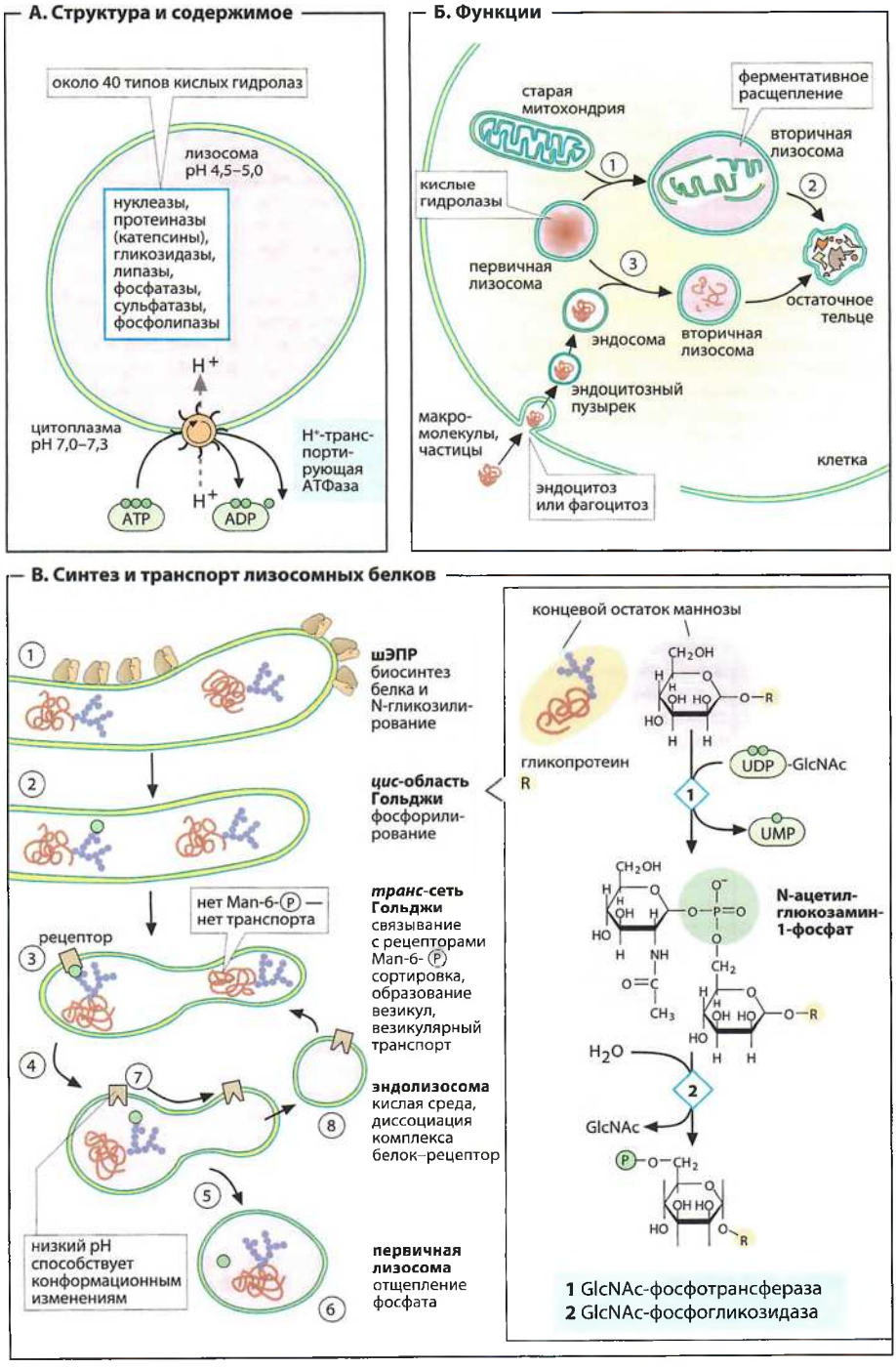
В мембранах аппарата Гольджи содержатся **рецепторные молекулы** для связывания Man-6-P. Они распознают лизосомные белки, несущие эти группы, и связывают их (3). Локальное накопление этих рецепторов происходит при участии *клатрина*. Поэтому только специфические участки мембраны отделяются и переносятся с помощью транспортных везикул к эндолизосомам (4), из которых в результате созревания и образуются первичные лизосомы (5). В конечном итоге от остатка Man-6-P отщепляется фосфатная группа.

Низкое значение pH в эндолизосомах способствует отделению рецепторов Man-P-6 от связанных с ними белков (7); затем при помощи транспортных везикул рецепторы переносятся обратно в аппарат Гольджи (8).

■ Дополнительная информация

С дефектами лизосомных ферментов связан целый ряд наследственных заболеваний, известных как **лизосомные болезни накопления**. Чаще всего нарушаются процессы расщепления гликогена (*гликогенозы*, с. 152), липидов (*липидозы*) и протеогликанов (*мукополисахаридозы*). Нерасщепленные макромолекулы или продукты расщепления накапливаются в лизосомах и со временем приводят к необратимому повреждению клеток. Увеличивается размер органов, что в тяжелых случаях приводит к нарушению их функции.

Типичными примерами таких заболеваний являются **болезнь Гоше** (с. 168), связанная с нарушением расщепления глюкоцереброзидов, **синдром Тея–Сакса** (нарушение расщепления ганглиозидов, с. 52) и **болезнь Помпе** (нарушение расщепления гликогена, с. 152).


А. Структура и содержимое
около 40 типов кислых гидролаз
лизосома
pH 4,5–5,0
нуклеазы, протеиназы (катепсины), гликозидазы, липазы, фосфатазы, сульфатазы, фосфолипазы
H+
цитоплазма pH 7,0–7,3
H+-транспортирующая АТФаза
H+
ATP
ADP
Б. Функции
старая митохондрия
ферментативное расщепление
вторичная лизосома
кислые гидролазы
первичная лизосома
остаточное тельце
эндосома
вторичная лизосома
эндоцитозный пузырек
макромолекулы, частицы
клетка
эндоцитоз или фагоцитоз
В. Синтез и транспорт лизосомных белков
шЭПР биосинтез белка и N-гликозилирование
цис-область Гольджи фосфорилирование
транс-сеть Гольджи связывание с рецепторами Man-6-P сортировка, образование везикул, везикулярный транспорт
эндолизосома кислая среда, диссоциация комплекса белок–рецептор
первичная лизосома отщепление фосфата
нет Man-6-P — нет транспорта
рецептор
низкий pH способствует конформационным изменениям
концевой остаток маннозы
гликопротеин
R
UDP-GlcNAc
UMP
N-ацетилглюкозамин-1-фосфат
H2O
GlcNAc
1 GlcNAc-фосфотрансфераза
2 GlcNAc-фосфогликозидаза

ПЕРОКСИСОМЫ

Пероксисомы — цитоплазматические органеллы, по размеру напоминающие лизосомы (0,2–0,5 мкм). Они существуют во всех клетках. В каждом гепатоците содержится около 400 пероксисом, вместе занимающих около 1% клеточного объема. Пероксисомы окружены однослойной мембраной и не содержат ни ДНК, ни рибосом. Они образуются в эндоплазматическом ретикулуме и способны делиться.

А. Окислительный метаболизм

В пероксисомах содержатся *оксидазы* [1], восстанавливающие кислород до пероксида водорода и способные одновременно окислять несколько субстратов. Некоторые ферменты пероксисом используют пероксид водорода для окисления субстратов ($H_2O_2 + SH_2 \rightarrow 2H_2O + S$). **Каталаза** [2] тоже может превращать его в воду и кислород ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$, с. 30). Одна из функций пероксисом в окислительном метаболизме заключается в окислении *этанола* до ацетальдегида под действием каталазы (с. 336). Также в пероксисомах окисляются (и, значит, обезвреживаются) *метанол*, *формальдегид*, *муравьиная кислота* и *нитриты*.

На рисунке изображена тетрамерная молекула каталазы. В центре показаны две из четырех гемовых групп, содержащих атом железа (выделен зеленым цветом).

Б. Функции

Пероксисомы участвуют в окислительном расщеплении разнообразных продуктов метаболизма липидов и некоторых аминокислот. Для этого они используют молекулярный кислород, который восстанавливается до токсичного **пероксида водорода**. Важная функция пероксисом заключается в укорочении **очень длинных** ($>C_{18}$) и **метил-разветвленных жирных кислот** (ЖК, с. 158), превращении холестерина в **желчные кислоты** (с. 330) и синтезе **плазмалогенов** (альдегидогенных липидов, с. 50).

К другим функциям пероксисом относятся детоксификация **глиоксилата** за счет его превращения в глицин при помощи *глиоксилат-аминотрансферазы*, расщепление нейтральных и основных **D-аминокислот** при помощи H_2O_2-продуцирующих *оксидаз D-аминокислот*, гидролиз **липофильных эпоксисоединений** и окислительное расщепление ацетилированного **спермина** и **спермидина**.

В. Расщепление жирных кислот с очень длинной цепью и метил-разветвленных жирных кислот

Альтернативная форма β-окисления (с. 156) реализуется в пероксисомах. Пероксисомный процесс служит для укорочения жирных кислот с **очень длинной цепью** ($>C_{18}$), а не для получения энергии, как в митохондриях. В первой реакции дегидрирования в ходе **β-окисления** восстановительные эквиваленты не поступают в дыхательную цепь, а переносятся непосредственно на кислород. В результате образуется пероксид водорода, расщепляемый *каталазой*. Последующие реакции β-окисления в пероксисомах аналогичны реакциям в митохондриях, хотя здесь используются другие ферменты.

Укорочение длинноцепочечных жирных кислот с отделением ацетильных остатков происходит до образования фрагментов длиной C_4–C_6. Эти короткие фрагменты, как и отдельные ацетогруппы, в виде производных *карнитина* переносятся в митохондрии (с. 156), где подвергаются дальнейшему расщеплению.

Метил-разветвленные жирные кислоты, которые часто представляют собой производные изопреноидов, укорачиваются путем отделения остатков C_1 в процессе **α-окисления** (с. 158), а потом укорачиваются по механизму β-окисления в пероксисомах. Далее фрагменты примерно из восьми атомов углерода тоже переносятся в митохондрии.

Г. Пероксисомные нарушения

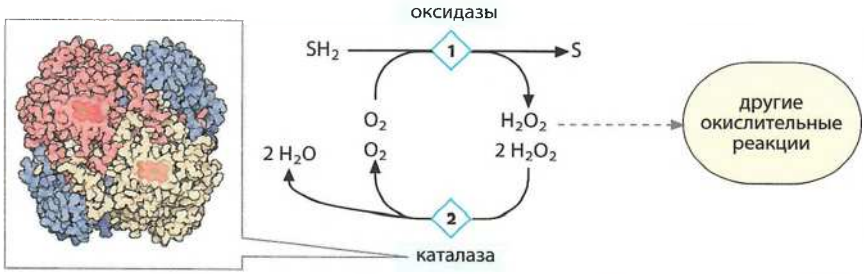
Такие нарушения связаны либо с дефектами формирования пероксисом, либо с созреванием пероксисомных ферментов.

Синдром Цельвегера — очень редкое тяжелое заболевание, вызванное нарушением формирования пероксисом. Из-за отсутствия пероксисом наиболее сильно страдают печень и головной мозг.

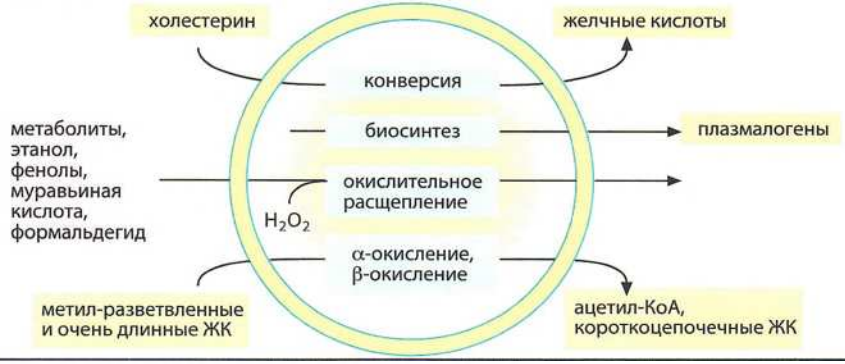
Адренолейкодистрофия связана с дефектом так называемых *ABC-транспортеров* (с. 338) в мембранах пероксисом. Характерным признаком заболевания является накопление в плазме крови жирных кислот с очень длинной цепью.

Синдром Рефсума связан с недостаточностью *фитаноил-КоА-гидроксилазы*, катализирующей первую стадию α-окисления фитановой кислоты, которая не может расщепляться и накапливается в клетках (с. 158). Результатом являются нарушение зрения и сердечной деятельности, а также различные неврологические проблемы.

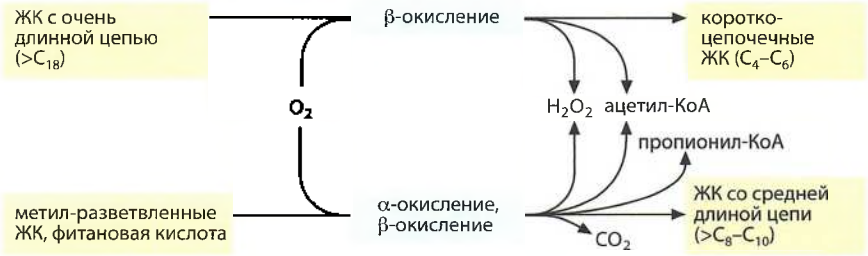
А. Окислительный метаболизм



Б. Функции



В. Расщепление жирных кислот с очень длинной цепью и метил-разветвленных жирных кислот



Г. Пероксисомные нарушения

Болезнь	Причина	Дефект
Синдром Цельвегера	нарушение биосинтеза в пероксисомах из-за нарушения транспорта ферментов	поражение органов, особенно печени и головного мозга, характерные изменения лица
Адренолейко-дистрофия	дефицит ABC-транспортеров для жирных кислот с очень длинной цепью	неврологические нарушения, слабость, головокружение, атрофия мозгового вещества надпочечников, демиелинизация головного мозга
Синдром Рефсума	нарушение расщепления фитановой кислоты	нейропатии, нарушение зрения и слуха, ухудшение работы сердца

Молекулярная генетика

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Молекулярная генетика (и молекулярная биология) изучает биохимию процессов, связанных с хранением, передачей и экспрессией генетической информации.

А. Центральная догма молекулярной биологии

Только в 1950–1960-х гг., после того как классическая генетика объяснила законы передачи наследственных признаков, стала ясна функция нуклеиновых кислот и белков. Оказалось, что гены (с. 242) представляют собой участки ДНК, содержащие в закодированном виде информацию для синтеза РНК и белков. «Центральная догма» молекулярной биологии, сформулированная в 1958 г., описывает путь выражения (*экспрессии*) генетической информации: от ДНК к РНК и далее к белку.

Б. Экспрессия генетической информации

Важнейшим условием, необходимым для реализации большинства молекулярно-биологических процессов, является способность нуклеиновых оснований к специфическому спариванию (с. 78).

Хранение информации. Генетическая информация во всех клетках хранится в виде последовательностей оснований в форме ДНК (в форме РНК генетическая информация хранится только в вирусах, с. 466). Большинство генов кодируют белки, т. е. содержат информацию о последовательности аминокислотных остатков в белке. Каждый аминокислотный остаток записан в ДНК в виде кодового слова (**кодона**), представляющего собой последовательность трех оснований (**триплет**). Кодоны являются фрагментами последовательности смысловой ДНК, прочитанной в направлении 5′ → 3′ (с. 78). Например, кодоном для аминокислоты *фенилаланина* является триплет *TTC*, или *TTЦ* (2, с. 256).

Репликация. Во время деления клеток вся генетическая информация передается в дочерние клетки. Для этого в S-фазе клеточного цикла (с. 454) вся клеточная ДНК копируется. В этом процессе каждая нить ДНК служит матрицей для синтеза новой комплементарной нити (1, с. 248).

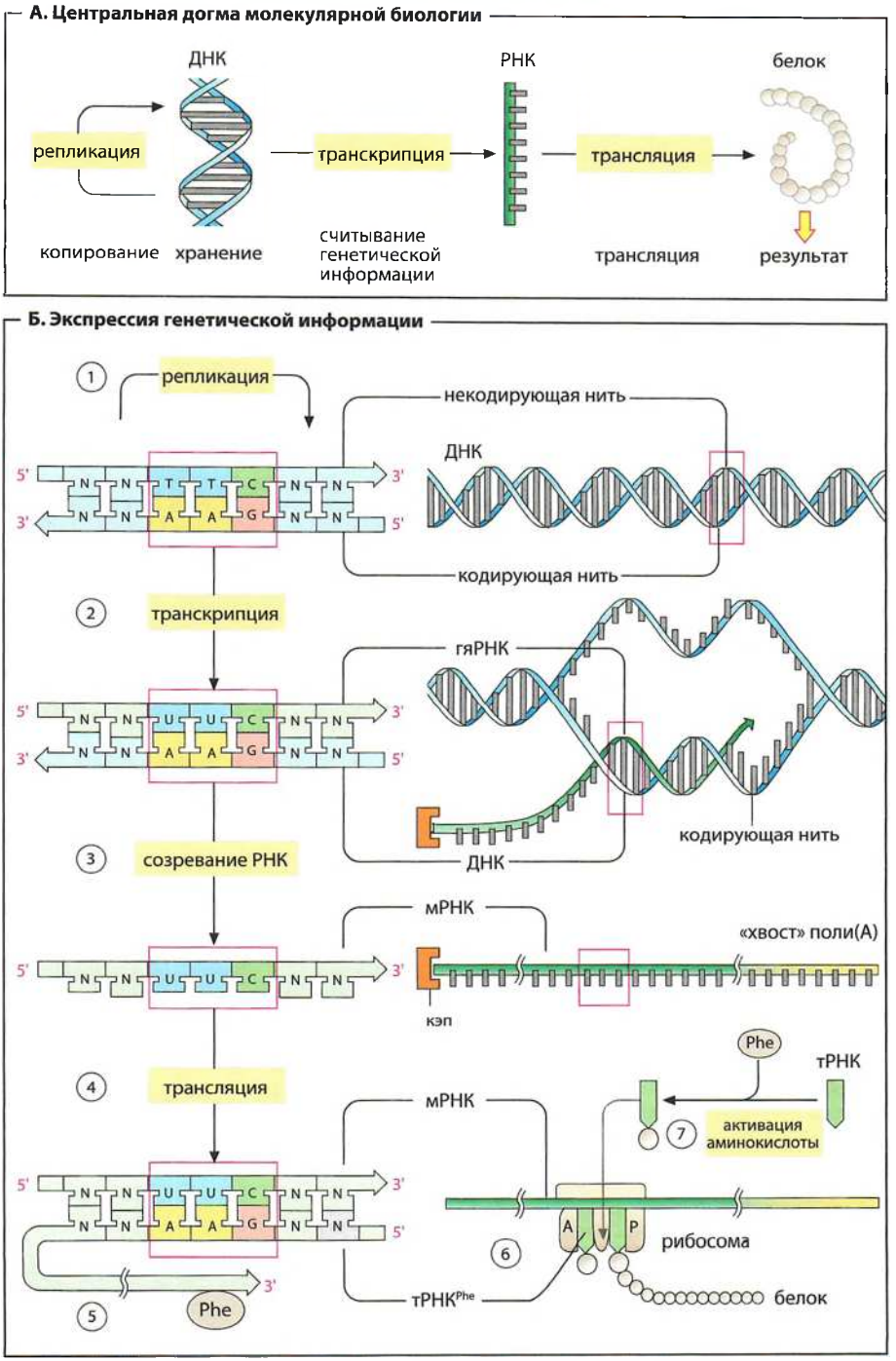
Транскрипция. Процесс экспрессии генетической информации представляет собой превращение последовательности ДНК в аминокислотную последовательность белка. Сама ДНК не принимает участия в синтезе белка, поэтому заключенная в ней информация должна быть перенесена из ядра к месту синтеза белка в цитоплазме. Для этого соответствующий участок *кодирующей нити ДНК* переводится (транскрибируется) в последовательность гетерогенной ядерной РНК (**гяРНК**). Таким образом, эта последовательность комплементарна кодирующей нити (3) и (за исключением замены тимина на урацил) идентична смысловой нити. В частности, триплет ДНК *TTC* (*ТТЦ*) в последовательности гяРНК превращается в кодон *UUC* (*УУЦ*).

Созревание РНК. У эукариот образовавшаяся гяРНК сначала несколько раз модифицируется и лишь затем покидает ядро в форме **матричной РНК** (мРНК, 4). В ходе созревания из последовательности РНК вырезаются лишние участки (интроны), а к концам последовательности присоединяются дополнительные нуклеотиды (с. 254).

Трансляция. Зрелая мРНК проникает в цитоплазму и связывается с **рибосомами**, где происходит превращение заключенной в РНК информации в полипептидную последовательность. Рибосомы (с. 76, 258) состоят из сотни белков и нескольких молекул рибосомной РНК (рРНК). Молекулы рРНК выполняют структурную функцию, а также в качестве рибозимов способствуют связыванию мРНК с рибосомами и образованию пептидной связи.

Передача информации осуществляется в результате взаимодействия между кодонами мРНК и **транспортной РНК** (тРНК, с. 76). Молекулы тРНК на 3′-конце доставляют к рибосоме именно те аминокислоты, которые соответствуют информации, закодированной в мРНК. Примерно в центре последовательности тРНК содержится триплет, комплементарный соответствующему кодону мРНК, — так называемый *антикодон* (*GAA*, или *ГАА* в нашем случае). Если в последовательности мРНК встречается кодон *UUC* (*УУЦ*), с молекулой мРНК через антикодон связывается тРНК для фенилаланина ($тРНК^{Phe}$; 5) и переносит остаток фенилаланина на другой конец молекулы, откуда он включается в растущую полипептидную цепь, связанную с соседней тРНК (6).

Активация аминокислот. До взаимодействия с рибосомами тРНК связываются с соответствующими аминокислотными остатками с помощью специфических лигаз (7, с. 256). Именно эти *аминоацил-тРНК-лигазы* осуществляют перевод (трансляцию) генетической информации с уровня ДНК на уровень белка.


А. Центральная догма молекулярной биологии
ДНК
РНК
белок
репликация
транскрипция
трансляция
копирование
хранение
считывание генетической информации
трансляция
результат
Б. Экспрессия генетической информации
1
репликация
некодирующая нить
ДНК
кодирующая нить
2
транскрипция
гяРНК
кодирующая нить
3
созревание РНК
ДНК
мРНК
«хвост» поли(А)
кэп
4
трансляция
мРНК
Phe
тРНК
7
активация аминокислоты
A
P
6
рибосома
5
Phe
тРНКPhe
белок

ГЕНЫ И ГЕНОМЫ

Гены — это *фрагменты ДНК, содержащие информацию, необходимую для синтеза РНК.* Кроме кодирующих участков в генах обычно содержатся участки, необходимые для их регуляции (например, область *промотора*, см. ниже). В генах эукариот, кроме того, имеются вставочные последовательности (*интроны*), не содержащие никакой информации (**Б**). Вся ДНК организма называется **геномом** (**В**).

А. Структура генов прокариот

Микроорганизмы имеют небольшой по размеру геном, в котором содержится сравнительно много генов (**В**). В бактериальных генах нет интронов, и их регуляция часто осуществляется группами. **Опероном** называют участок ДНК, в котором вслед за общим промотором расположено несколько связанных между собой генов. При транскрипции оперона одновременно происходит синтез нескольких мРНК. На с. 252 описана структура и регуляция лактозного (*lac*) оперона бактерии *Escherichia coli*.

Б. Структура генов эукариот

Ген фермента глюконеогенеза *фосфоенолпируваткарбоксикиназы* (ФЕП-КК, с. 144) — типичный эукариотический ген. У крыс этот ген состоит примерно из 7000 пар нуклеотидов (п.н.). Однако лишь 1863 п.н. содержат информацию, необходимую для синтеза белковой последовательности из 621 аминокислоты, и распределена эта информация в ДНК в виде 10 кодирующих участков (**экзонов**, выделены синим цветом). Остальная ДНК содержит последовательность **промотора** (розовый) и интроны (голубые). Промоторная область гена (около 1000 п.н.) нужна для регуляции гена (с. 252). Транскрипция (с. 250) начинается на 3′-конце промотора (точка начала транскрипции) и продолжается до тех пор, пока не считывается так называемая последовательность полиаденилирования.

Длина первичного транскрипта гена ФЕП-КК (его **гяРНК**) составляет около 6200 п.н. На обоих концах транскрипта по-прежнему содержатся последовательности, которые не транслируются (untranslated regions, UTR). В процессе созревания РНК (с. 254) UTR и некодирующие участки, соответствующие интронам, удаляются, а концы последовательности модифицируются. Транслируемая зрелая **мРНК** ФЕП-КК вдвое короче гяРНК. В других генах эукариот доля интронов может быть еще выше. Например, ген *дегидрофолатредуктазы* (с. 464) имеет длину более 30 000 п.н., а вся последовательность белка закодирована в шести экзонах, общая длина которых составляет лишь около 6000 п.н.

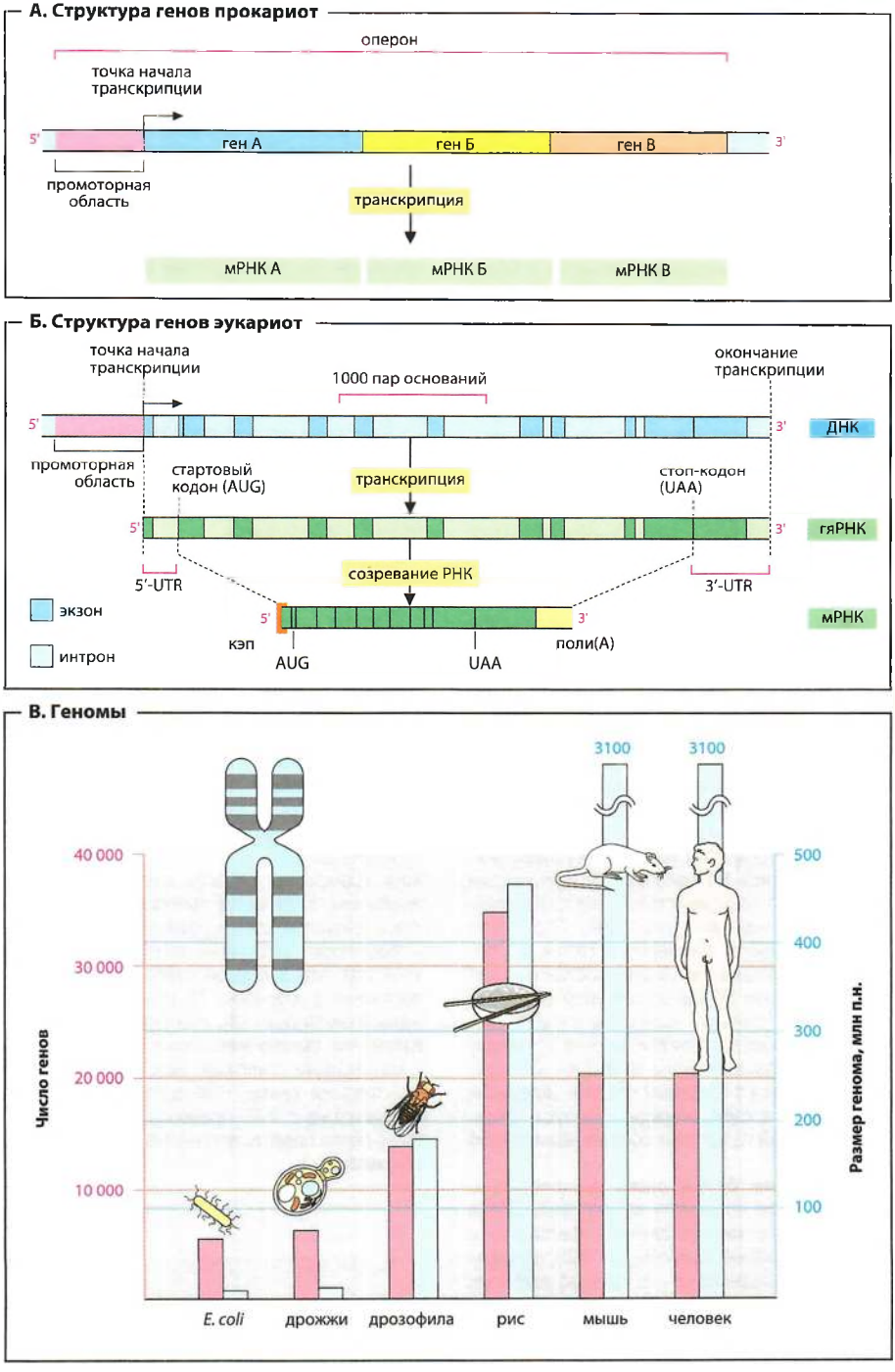
В. Геномы

Успешное развитие техники секвенирования ДНК (с. 268) позволило определить нуклеотидную последовательность целых геномов. К настоящему времени полностью секвенированы сотни геномов, включая геном человека. Сравнительный анализ полученных данных привел к неожиданным результатам. Например, **общее количество генов** (левая ось, красный цвет) в организме *мыши* и *человека* лишь немногим больше 20 000, и это всего в три раза больше, чем, например, у *дрожжей*. Даже некоторые бактерии имеют до 6000 генов. Метаболизм некоторых растений, например риса, гораздо сложнее метаболизма животных, и поэтому в их геноме содержится больше генов.

По своему **размеру** (правая ось, голубой цвет) геном человека не отличается от геномов других млекопитающих. Гаплоидный геном человека (единичный полный набор генетического материала) содержит $3{,}1 \times 10^9$ п.н. (3100 млн пар нуклеотидов), распределенных по 23 *хромосомам* (22 *аутосомы* и 1 *половая хромосома*). В клетках тела содержится два набора этих хромосом — *диплоидный набор*. Каждая хромосома состоит из единственной молекулы ДНК, состоящей из 50–250 млн п.н., и связанных с ней белков (с. 245).

Лишь около четверти генома человека приходится на долю *истинных генов*, *псевдогенов* и *геноподобных последовательностей*, тогда как основная часть представлена *повторяющимися последовательностями* (такими, как STR, с. 270), *подвижными элементами* и другими некодирующими элементами. Участки ДНК, кодирующие белки (экзоны, **Б**), составляют не более 1–2% генома. До сих пор функция многих некодирующих участков ДНК остается невыясненной.

Общее количество белков в организме человека (*протеом*), по-видимому, значительно превосходит количество генов в геноме, поскольку благодаря механизму *альтернативного сплайсинга* гены могут кодировать несколько разных белков (с. 254). В этом смысле «центральная догма» молекулярной биологии (с. 240) не совсем справедлива.


А. Структура генов прокариот
оперон
точка начала транскрипции
5'
ген А
ген Б
ген В
3'
промоторная область
транскрипция
мРНК А
мРНК Б
мРНК В
Б. Структура генов эукариот
точка начала транскрипции
1000 пар оснований
окончание транскрипции
5'
3'
ДНК
промоторная область
стартовый кодон (AUG)
транскрипция
стоп-кодон (UAA)
гяРНК
созревание РНК
5'-UTR
3'-UTR
экзон
интрон
кэп
AUG
UAA
поли(А)
мРНК
В. Геномы
Число генов
40 000
30 000
20 000
10 000
Размер генома, млн п.н.
500
400
300
200
100
3100
3100
E. coli
дрожжи
дрозофила
рис
мышь
человек

ХРОМАТИН

А. Хроматин

В ядре эукариотической клетки (с. 214) ДНК находится в форме **хроматина**. ДНК составляет примерно одну треть этого нуклеопротеинового комплекса. Только в фазе митоза (с. 454) хроматин находится в конденсированном состоянии в виде хромосом и виден в световой микроскоп, тогда как в интерфазе он частично деконденсирован. Морфологически различают менее плотно упакованный **гетерохроматин** и более плотный **эухроматин**, в котором и происходит активная транскрипция (**Б**).

В состав хроматина входят гистоновые и негистоновые белки. **Гистоны** — это маленькие белки с выраженными основными свойствами, непосредственно связанные с ДНК. Они участвуют в структурной организации хроматина, и их положительно заряженные аминокислотные остатки нейтрализуют отрицательно заряженные фосфатные группы ДНК. За счет этого взаимодействия ДНК в ядре оказывается очень плотно упакованной: 46 молекул ДНК диплоидного генома, общей длиной около 2 м, размещаются в ядре диаметром всего лишь около 10 мкм. Аминокислотная последовательность гистонов мало изменилась за весь период эволюции. В частности, гистоны группы H4 у человека и пшеницы различаются всего одним аминокислотным остатком.

По две молекулы гистонов каждого типа (**H2A** (синие), **H2B** (зеленые), **H3** (желтые) и **H4** (розовые) входят в октамерный комплекс, вокруг которого обернут участок ДНК длиной 146 п.н., соответствующий 1,8 витка спирали. Такие частицы диаметром 7 нм называют **нуклеосомами**. Гистон типа **H1** связывается с участками ДНК, которые непосредственно не контактируют с октамерами (линкерная ДНК). Этот белок покрывает участок примерно в 20 п.н. и способствует образованию суперспиральной структуры диаметром 30 нм, называемой **соленоидом**. При конденсации хроматина в хромосомы соленоиды образуют **петли** длиной примерно 200 нм, содержащие около 80 000 п.н. Эти петли связываются с белковым остовом (**ядерным остовом**) и, в свою очередь, образуют **минидиски**, каждый из которых состоит примерно из 20 петель.

Негистоновые белки очень разнообразны. К этой группе относятся структурные белки ядра, а также многочисленные ферменты и транскрипционные факторы (с. 250), избирательно связывающиеся со специфическими участками ДНК и регулирующие экспрессию и другие процессы.

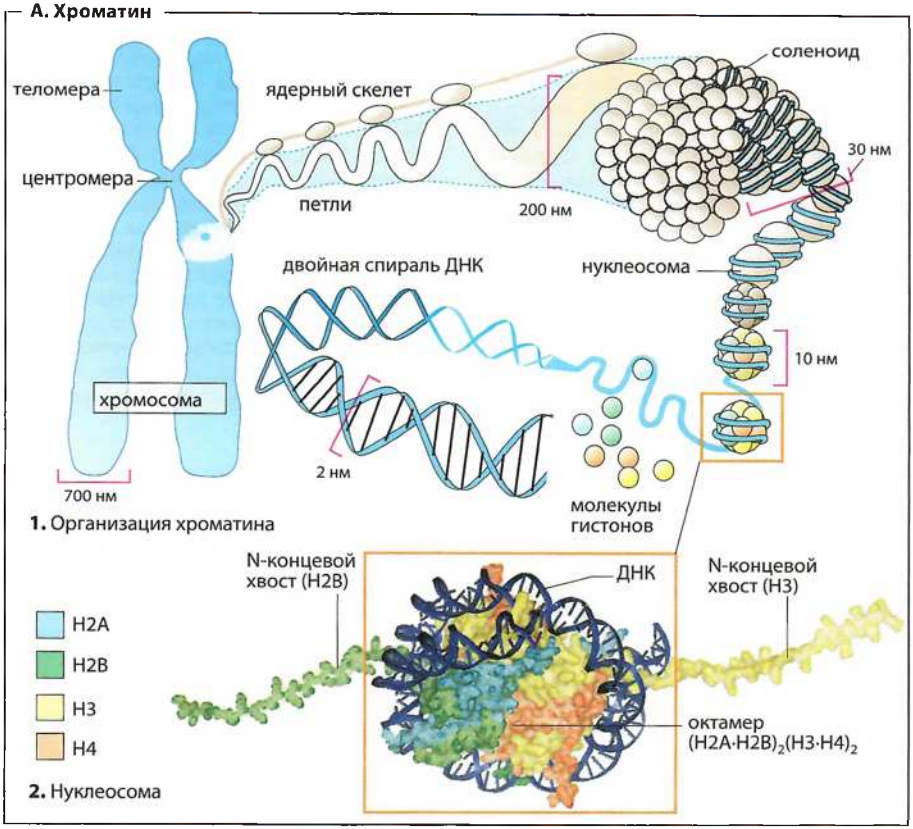
Б. Ремоделирование хроматина

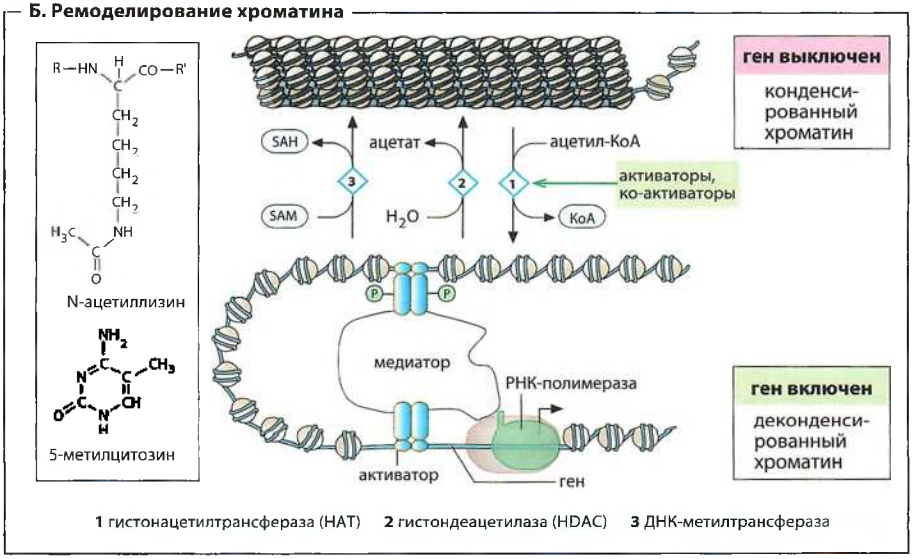
Гистоны в составе хроматина организуют и защищают геном. Однако в гетерохроматине они заслоняют ДНК от ферментов, катализирующих репликацию, транскрипцию или репарацию. Таким образом, перед началом любого из этих процессов локальная упаковка хроматина должна быть изменена.

Ремоделирование хроматина связано главным образом с ковалентными модификациями нуклеосом. Гистоны в составе октамеров имеют N-концевые подвижные «хвосты» примерно из 20 аминокислотных остатков, которые выходят за пределы нуклеосом (**А**; полностью показаны лишь два из восьми хвостов). Эти хвосты содержат много основных положительно заряженных аминокислотных остатков (лизин и аргинин), которые взаимодействуют с фосфатными группами ДНК и тем самым стабилизируют нуклеосомы. Поэтому в конденсированном хроматине (вверху) гены недоступны для действия ферментов («выключены»).

Перед началом транскрипции происходит активация *гистонацетилтрансфераз* (HAT, [**1**]). Эти ферменты ацетилируют остатки лизина в хвостах, которые в результате теряют свой заряд и отделяются от ДНК. В деконденсированном хроматине (внизу) с ДНК связываются другие ферменты, и начинается транскрипция (гены «включены»). После завершения транскрипции *гистондеацетилазы* (HDAC, [**2**]) удаляют ацетогруппы, и хроматин возвращается в конденсированную форму. Дальнейшая сборка хромосом инициируется дополнительным фосфорилированием гистоновых хвостов (гены «выключены»).

Хотя хромосомы во всех клетках организма идентичны, в процессе эмбрионального развития образуются клетки разных типов, которые и формируют различные ткани. Это объясняется тем, что в каждой клетке какие-то гены постоянно выключены. За это отвечают *ДНК-метилтрансферазы* [**3**], которые связывают ковалентной связью некоторые основания ДНК с метильными группами. Еще один механизм инактивации генов, *РНК-интерференция*, обсуждается на с. 272. Процессы такого рода изучает новая область исследований, называемая **эпигенетикой**.





1 гистонацетилтрансфераза (HAT) **2** гистондеацетилаза (HDAC) **3** ДНК-метилтрансфераза

ФЕРМЕНТЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Ферменты, участвующие в синтезе или модификации нуклеиновых кислот, важны не только для реализации механизмов хранения и экспрессии генетической информации. Ферменты этой группы — незаменимый инструмент для секвенирования и других манипуляций с ДНК в генной инженерии. О практическом использовании таких ферментов говорится на с. 366.

А. Ферменты метаболизма нуклеиновых кислот

Как и все биологические макромолекулы, нуклеиновые кислоты расщепляются в процессе *гидролиза* (с. 20). Катализирующие эти реакции ферменты называют **нуклеазами**. Как и в гидролизе пептидов или полисахаридов, существуют ферменты *экзо-* и *эндодействия*. Неспецифические эндонуклеазы содержатся в секрете поджелудочной железы (ДНКазы, РНКазы, с. 278). Эндонуклеазы рестрикции подробнее описаны в разделе **Б**. Ферменты, отщепляющие нуклеотиды от конца цепи, в зависимости от направления реакции подразделяют на 5′→3′ и 3′→5′ экзонуклеазы.

Полимеразы нуклеиновых кислот синтезируют комплементарные нити ДНК или РНК. В зависимости от типа матрицы и конечного продукта выделяют несколько групп таких ферментов. Необычными ферментами являются *обратные транскриптазы*, которые синтезируют ДНК на основе матрицы РНК. Эти ферменты играют важную роль в удвоении вирусной РНК (с. 466), а также широко используются в генной инженерии (с. 272). **Лигазы** и **полинуклеотидкиназы** тоже используются в лабораторной практике. **Топоизомеразы** изменяют конформацию ДНК в ходе репликации и транскрипции. Бактериальные топоизомеразы могут служить мишенями для действия антибиотиков (с. 262).

Б. Эндонуклеазы рестрикции

Во многих генно-инженерных манипуляциях требуется выделить определенные фрагменты ДНК и соединить их с другими фрагментами (*клонирование*, с. 266). Для этого используют специфические ферменты, расщепляющие ДНК в клетках. Наиболее важную роль играют бактериальные *эндонуклеазы рестрикции* (рестриктазы), узнающие и расщепляющие специфические последовательности двунитевой ДНК.

Эндонуклеазам рестрикции дают сокращенные названия от названий организмов, из которых они были выделены. Например, фермент *Eco*RI был выделен из клеток бактерии *Escherichia coli* (отсюда *Eco*). Подобно большинству рестриктаз, *Eco*RI расщепляет двойную нить ДНК в области *палиндромов* — участков, имеющих одну и ту же последовательность в двух направлениях (в данном случае это последовательность 5′-GAATTC-3′). Фермент *Eco*RI расщепляет фосфодиэфирные связи в обеих нитях между основаниями G и A. В результате образуются комплементарные *перекрывающиеся* («липкие») *концы* (AATT), которые удерживаются вместе за счет спаривания оснований, однако их легко разделить, например при нагревании. Если затем разделенные фрагменты охладить, перекрывающиеся концы вновь соединяются (гибридизуются) надлежащим образом. Расщепленную связь можно восстановить с помощью *ДНК-лигазы*.

В. Механизм действия ДНК-полимераз

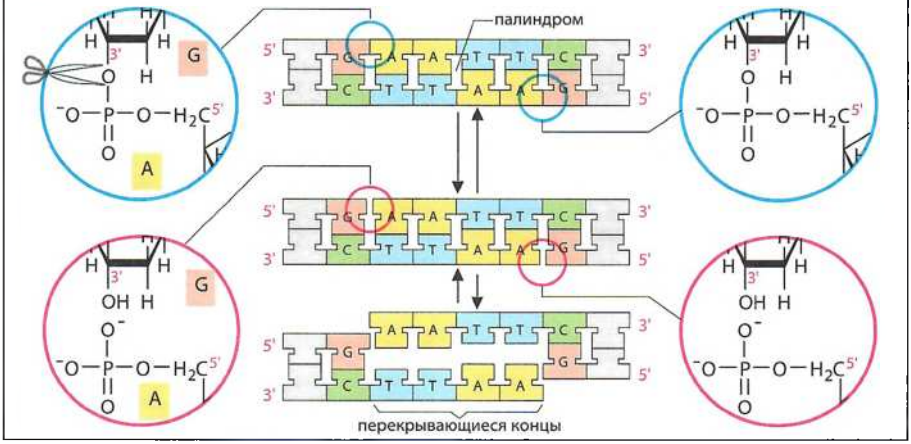
ДНК-зависимые ДНК-полимеразы выстраивают новую цепь ДНК на основании ДНК-матрицы. В соответствии с последовательностью этой матрицы они синтезируют вторую цепь, начиная с короткой олигонуклеотидной последовательности (ДНК или РНК-**праймера**), уже связанной с матрицей. Субстратами ДНК-полимераз являются четыре дезоксирибонуклеозидтрифосфата — **dATP**, **dGTP**, **dCTP** и **dTTP**.

На каждой стадии синтеза нуклеотид, комплементарный соответствующему основанию матрицы, сначала связывается с матрицей за счет спаривания между основаниями. Затем 3′-OH-группа последнего присоединенного к новой цепи основания осуществляет нуклеофильную атаку на α-фосфатную группу этого нуклеозидтрифосфата. В результате образуется новая фосфодиэфирная связь, а дифосфат высвобождается. Данный механизм реализуется только при чтении матрицы в направлении 3′→5′, так что новая нить всегда синтезируется **в направлении 5′→3′**. *ДНК-зависимые РНК-полимеразы* осуществляют транскрипцию по аналогичному механизму (с. 250). ДНК- и РНК-полимеразы — это крупные белки, состоящие из нескольких субъединиц, роль которых еще до конца не ясна.

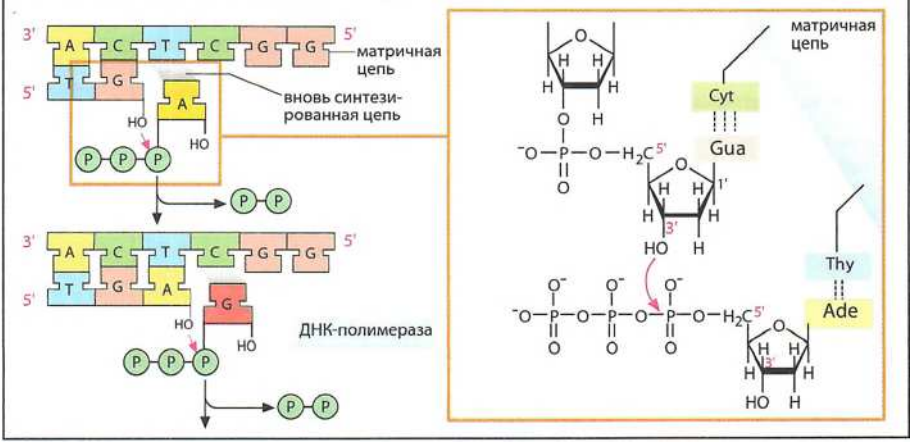
А. Ферменты метаболизма нуклеиновых кислот

Фермент	Субстрат	Действие	С.
Нуклеазы			
Нуклеазы	РНК, ДНК	гидролиз фосфодиэфирной связи	278
Эндонуклеазы	ДНК	специфическое расщепление двух нитей	246
Экзонуклеазы	ДНК, РНК	отщепление концевых нуклеотидов	—
Полимеразы			
ДНК-зависимые ДНК-полимеразы	ДНК	синтез комплементарной ДНК	246
ДНК-зависимые РНК-полимеразы	ДНК	синтез комплементарной РНК	250
РНК-зависимые ДНК-полимеразы	ДНК	синтез комплементарной ДНК	466
Полинуклеотидкиназы	ДНК, РНК	перенос фосфатных групп на 5′-OH	—
Лигазы	ДНК	связывание двух полинуклеотидных фрагментов	248
Топоизомеразы	ДНК	раскручивание двойной спирали	248
Метилтрансферазы	ДНК	перенос метильных групп на C или A	244

Б. Эндонуклеазы рестрикции



В. Механизм действия ДНК-полимераз



РЕПЛИКАЦИЯ

Чтобы генетическая информация могла в полном объеме передаваться дочерним клеткам при делении, перед каждым митозом синтезируется полная копия клеточного генома (с. 242). Этот процесс, происходящий в S-фазе клеточного цикла (с. 454), называется **репликацией**.

А. Репликационная вилка

Репликация начинается на особом участке ДНК, называемом **точкой начала репликации** (**ori** — от англ. *replication origin*), и протекает одновременно в двух направлениях. При этом образуются две репликационные вилки, движущиеся в противоположных направлениях (**Б**). Чтобы репликация не занимала слишком много времени, в геномах крупных животных существует множество точек начала репликации, отстоящих друг от друга на расстояние от 10 тыс. п.н. до нескольких сотен тысяч п.н., так что одновременно образуется множество репликационных вилок. Тем не менее репликация клеток животных протекает несколько часов.

В репликации ДНК участвует несколько белков. На схеме изображены лишь важнейшие из них. В клетках человека к ним относятся *топоизомераза I* — разворачивает спираль ДНК, *геликаза* — разделяет две нити ДНК, *белки, связывающие однонитевую ДНК*, *полимеразно-праймазный комплекс* (Pol α/праймаза) и «*скользящий зажим*» («sliding clamp»). Этот кольцевой белковый комплекс (показан красным цветом) в процессе репликации удерживает *полимеразу Pol δ* на ДНК. У животных существует несколько видов ДНК-полимераз (с. 246). В клетках человека за репликацию ядерного генома отвечает Pol δ (и в некоторой степени Pol ε). Репликацию митохондриальной ДНК (с. 136) осуществляет Pol γ, тогда как Pol β участвует в процессах репарации (с. 264).

Б. Процесс репликации

Поскольку ДНК всегда считывается только в направлении от 3′ к 5′-концу (с. 246), лишь на одной цепи ДНК, называемой **лидирующей цепью** (показана фиолетовым цветом), репликация происходит *непрерывно*. Направление считывания **отстающей цепи** (голубой цвет) *противоположно* направлению движения репликационной вилки. Если бы здесь тоже происходила непрерывная репликация, вилка распалась бы. Чтобы этого не произошло, новая нить, синтезируемая на основе отстающей нити, сначала образуется в виде коротких **фрагментов Оказаки**, названных по имени их первооткрывателя.

Синтез каждого фрагмента начинается на 5′-конце с короткого РНК-праймера, состоящего всего из 10 нуклеотидов (зеленый), который синтезируется комплексом *Pol α/праймаза* и служит затравкой для ДНК-полимеразы. Сначала удлинение праймера осуществляет Pol α, а затем Pol β (**2**, оранжевая). После присоединения нескольких тысяч нуклеотидов синтез останавливается, и синтзируется новый фрагмент.

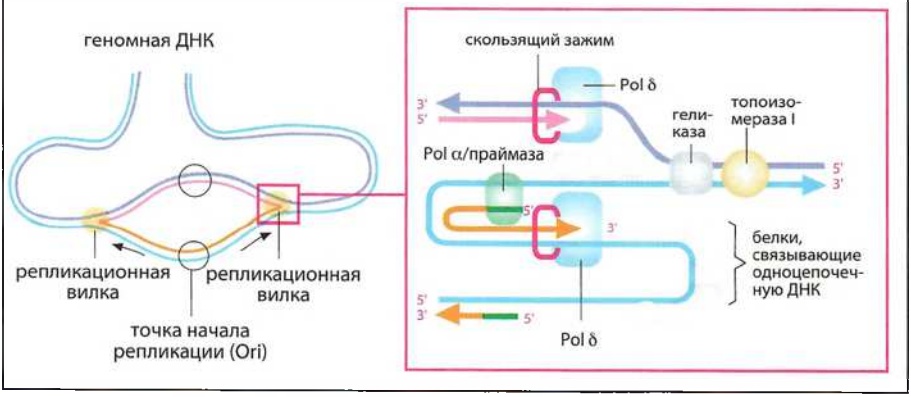
Фрагменты Оказаки (ФО) сначала не связаны друг с другом и по-прежнему несут на 5′-конце последовательность РНК (**3**). Поэтому на некотором расстоянии от репликационной вилки *РНКаза H1* и *flap-эндонуклеаза I* (FENI) удаляют этот РНК-праймер. Пробелы сначала заполняет полимераза Pol δ, а затем их зашивает *ДНК-лигаза*. В каждой новой двойной спирали ДНК одна цепь старая и одна новая, поэтому репликацию называют *полуконсервативным* процессом.

В клетках бактерий за секунду реплицируется примерно 1000 нуклеотидов, но в эукариотических клетках этот процесс происходит гораздо медленнее (~50 нуклеотидов в секунду), поскольку вскоре после синтеза начинается проверка правильности спаривания. За эту процедуру отвечают субъединицы Pol δ, обладающие 3′→5′ экзонуклеазной активностью (с. 246), которые удаляют ошибочно встроенные элементы. По этой причине ошибки при репликации возникают в среднем лишь в одном из 100 000 нуклеотидов.

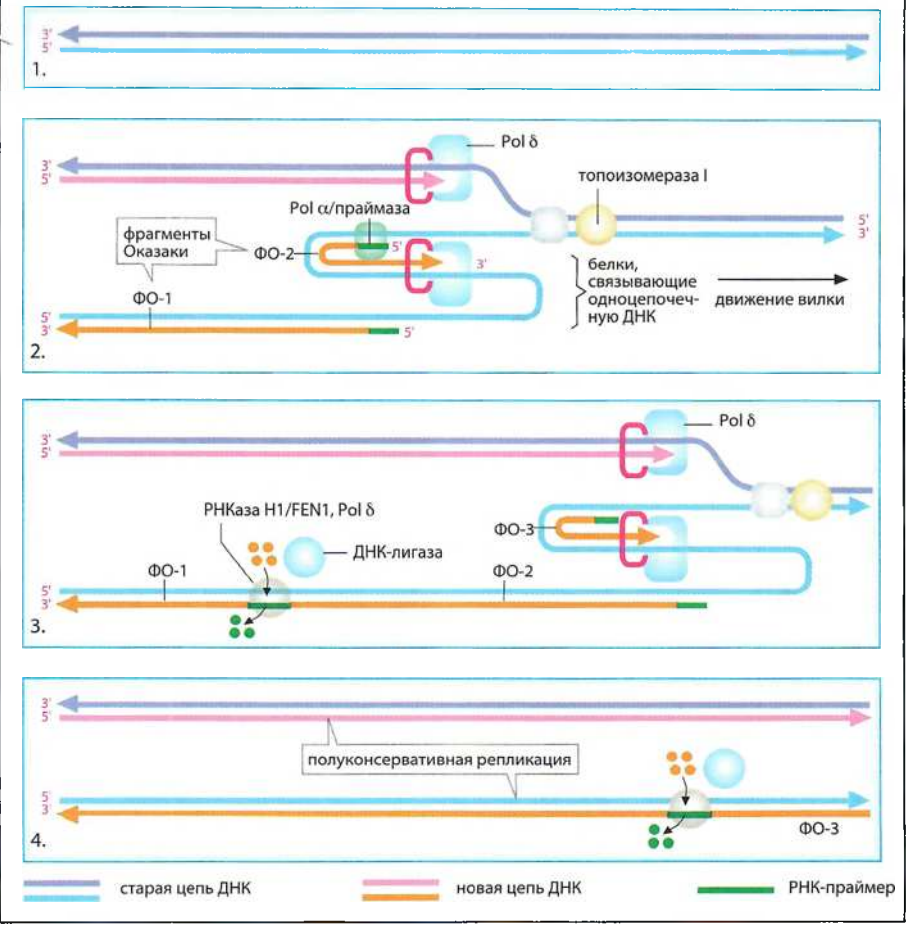
■ Дополнительная информация

В большинстве клеток животных концы хромосом (**теломеры**) не воспроизводятся полностью в процессе репликации. Поэтому с каждым новым клеточным делением хромосомы все более и более укорачиваются, пока наконец репликация становится невозможной. Одноклеточные животные, эмбриональные клетки, стволовые клетки, а также опухолевые клетки (с. 462) содержат ферменты — **теломеразы**, способные присоединять к теломерам новые нуклеотиды. По этой причине эти клетки потенциально бессмертны.

А. Репликационная вилка



Б. Процесс репликации



ТРАНСКРИПЦИЯ

Для использования закодированной в ДНК информации ее сначала требуется переписать (транскрибировать) в виде последовательности РНК (с. 240). ДНК служит лишь матрицей и никак не изменяется в ходе **транскрипции**. Транскрибируемые участки ДНК, содержащие информацию для синтеза определенного продукта, называются **генами** (с. 242).

А. Транскрипция и созревание РНК: общая информация

Транскрипцию катализируют *ДНК-зависимые РНК-полимеразы* (с. 246). Их действие аналогично действию ДНК-полимераз (с. 248) с той только разницей, что они встраивают во вновь синтезируемую цепь не дезоксирибонуклеотиды, а *рибонуклеотиды* (ATP, GTP, CTP и UTP). Кроме того, в отличие от ДНК-полимераз, им не требуется праймер.

В клетках эукариот содержится как минимум три типа РНК-полимераз. *РНК-полимераза I* синтезирует молекулы РНК с коэффициентом седиментации 45S (45S-РНК), которые являются предшественниками трех рибосомных РНК. Продуктами реакции *РНК-полимеразы II* являются гяРНК, из которых потом образуется транслируемая мРНК, а также предшественники мяРНК. Наконец, *РНК-полимераза III* транскрибирует гены, кодирующие тРНК, 5S рРНК и некоторые виды мяРНК. Из этих предшественников в ходе **созревания РНК** (с. 254) образуются функциональные молекулы РНК. Яд бледной поганки *Amanita phalloides* α-*аманитин* ингибирует активность полимераз II и III.

Б. Основной транскрипционный комплекс

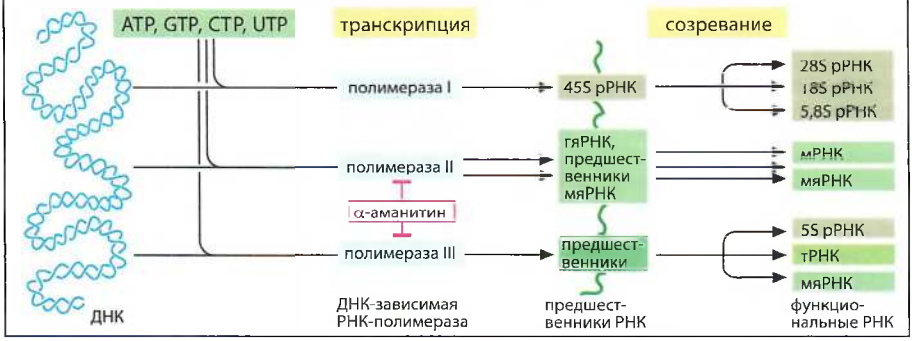
Прежде чем РНК-полимераза II начнет транскрипцию, она связывается со многими другими белками, образуя **основной транскрипционный комплекс**. Комплекс формируется в результате связывания *основных транскрипционных факторов* на 3′-конце *промоторного участка* (с. 242) в строго определенном порядке: сначала с ДНК, затем друг с другом и, наконец, с полимеразой. Этот процесс часто начинается с короткого участка ДНК, называемого *TATA-боксом*. Этот участок находится примерно на 25 п.н. выше (т. е. по направлению к 5′-концу) точки начала транскрипции (инициаторный элемент, стрелка на схеме). Другие транскрипционные факторы (TF), такие, как *CTF* и *SP1*, связываются с ДНК в некотором отдалении (в CAAT-боксе и GC-боксе) и тоже способствуют образованию основного комплекса. Кроме этих элементов, присутствующих в большинстве промоторов, в тонкой регуляции транскрипции участвуют и другие, *генспецифические, элементы* (с. 252). Поскольку названные боксы расположены внутри последовательности транскрибируемых генов, их называют *цис-регуляторными элементами* (или просто *цис-элементами*). Напротив, транскрипционные факторы — это белки, кодируемые совсем другими генами; их называют *транс-регуляторными элементами* (*транс-элементами*).

Образование основного комплекса начинается с взаимодействия фактора TFIID с промотором. Фактор TFIID, являющийся комбинацией нескольких белков, содержит *TATA-бокс-связывающий белок* (TBP) и *TBP-ассоциированные факторы* (TAF). РНК-полимераза удерживается на этом комплексе с помощью TFIIB. Перед началом транскрипции с комплексом связываются и другие транскрипционные факторы, включая TFIIH, который обладает *геликазной* активностью и разделяет нити ДНК в процессе элонгации (**В**3). Всего в состав основного комплекса входит около 35 белков.

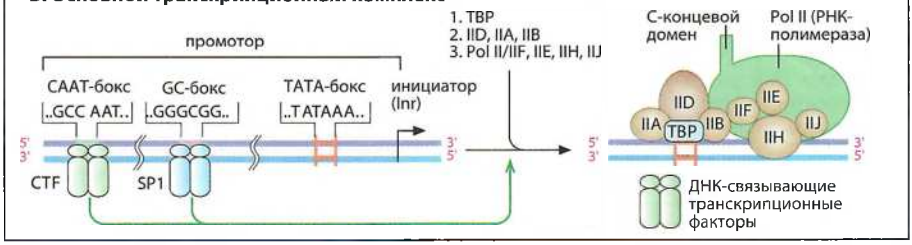
В. Процесс транскрипции

В конце фазы **инициации** (2) полимераза несколько раз фосфорилируется в С-концевой области, высвобождается из основного комплекса и начинает продвигаться вдоль ДНК в направлении 5′→3′. Благодаря геликазной активности комплекса короткие участки двойной спирали ДНК разделяются на две отдельные цепи. Затем с матричной цепью связываются комплементарные нуклеозидтрифосфаты (за счет спаривания оснований) и постепенно удлиняют транскрипт в направлении 5′→3′ (элонгация, 3). Вскоре после начала **элонгации** 5′-конец транскрипта защищается кэпом (с. 254). При достижении последовательности полиаденилирования (типичная последовательность AATAA) высвобождается образовавшаяся гетерогенная ядерная РНК (гяРНК; терминация, 4). Вскоре после этого РНК-полимераза прекращает транскрипцию и отсоединяется от ДНК.

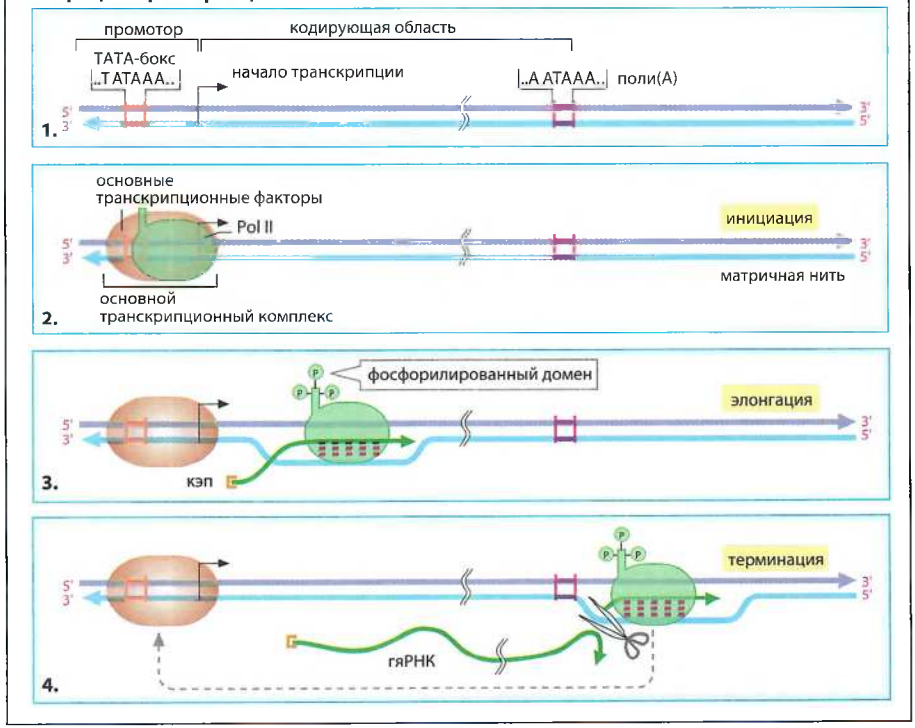
А. Транскрипция и созревание РНК: общая информация



Б. Основной транскрипционный комплекс



В. Процесс транскрипции



КОНТРОЛЬ ТРАНСКРИПЦИИ

Все ядерные клетки организма содержат полный набор генов, но используют лишь часть закодированной в них информации. Только так называемые «гены домашнего хозяйства», кодирующие структурные молекулы и ферменты промежуточного метаболизма, транскрибируются постоянно. Большинство генов активно только в определенных типах клеток, в специфических метаболических условиях или в процессе дифференцировки.

Порядок транскрипции генов определяется системой **контроля транскрипции**. Чтобы ген транскрибировался, он прежде всего должен стать доступным для действия белков, участвующих в **ремоделировании хроматина** (с. 244). Более тонкая регуляция транскрипции осуществляется за счет взаимодействия между элементами ДНК (*контрольными элементами*, *цис-элементами*) в промоторной области гена и регуляторными белками (транскрипционными факторами, *транс-элементами*), которые связываются с элементами ДНК и усиливают или тормозят транскрипцию (с. 250). Контрольные элементы, способствующие транскрипции, называют *энхансерами* (усилителями, от англ. *enhancer*), а те, что ингибируют транскрипцию, называют *сайленсерами* (успокоителями, от англ. *silencer*).

А. *Lac*-оперон

Примером действия положительного и отрицательного контроля транскрипции у прокариот может служить регуляция *лактозного (lac) оперона* бактерии *Escherichia coli*. Этот оперон (с. 242) содержит *структурные гены* трех белков, необходимых для утилизации лактозы (один переносчик и два фермента), а также *контрольные элементы*, необходимые для регуляции транскрипции оперона.

Поскольку лактоза в клетках превращается в глюкозу, в присутствии глюкозы нет необходимости в экспрессии этих генов. Действительно, эти гены транскрибируются только тогда, когда *глюкозы нет*, а *лактоза есть* (**3**). Транскрипция происходит в результате взаимодействия двух регуляторных белков. Когда лактозы нет, белок **lac-репрессор** блокирует область промотора, связываясь с *оператором* (**2**). При наличии лактозы в клетках присутствует и ее изомер, *аллолактоза*, которая связывается с репрессором и отсоединяет его от оператора (**3**). Однако этого недостаточно для транскрипции структурных генов оперона. Чтобы РНК-полимераза смогла связаться с последовательностью гена, необходим *индуктор* — **белок-активатор катаболизма** (**БАК**), который связывается с ДНК только тогда, когда находится в комплексе с 3′,5′-циклическим АМФ (цАМФ, с. 416). Клетки *E. coli* синтезируют цАМФ только при отсутствии глюкозы, так что появление цАМФ *сигнализирует о недостаточности питательных веществ*.

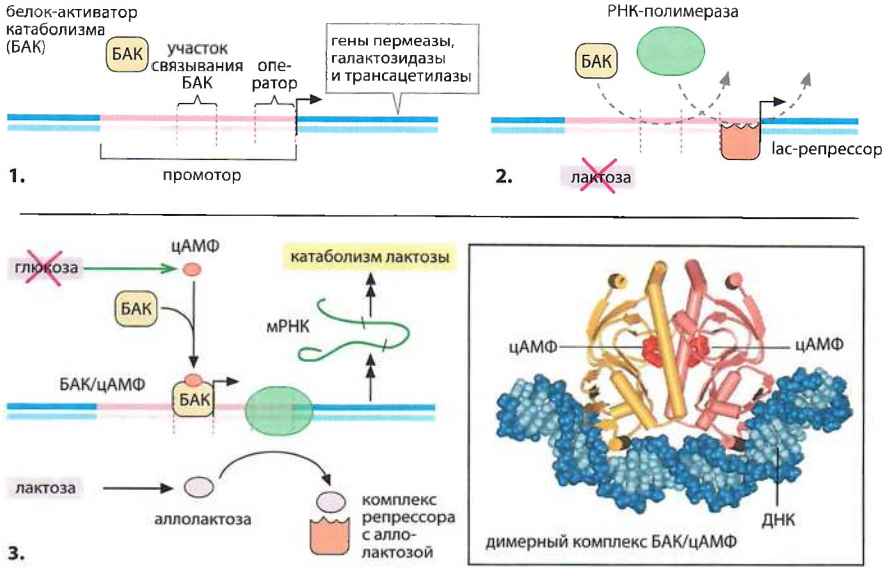
Б. Регуляция транскрипции ФЕП-КК в печени

Активность ключевого фермента глюконеогенеза (с. 144) *фосфоенолпируваткарбоксикиназы* (ФЕП-КК) регулируется несколькими гормонами. Кортизол, глюкагон и тироксин способствуют транскрипции гена ФЕП-КК, а инсулин ее ингибирует.

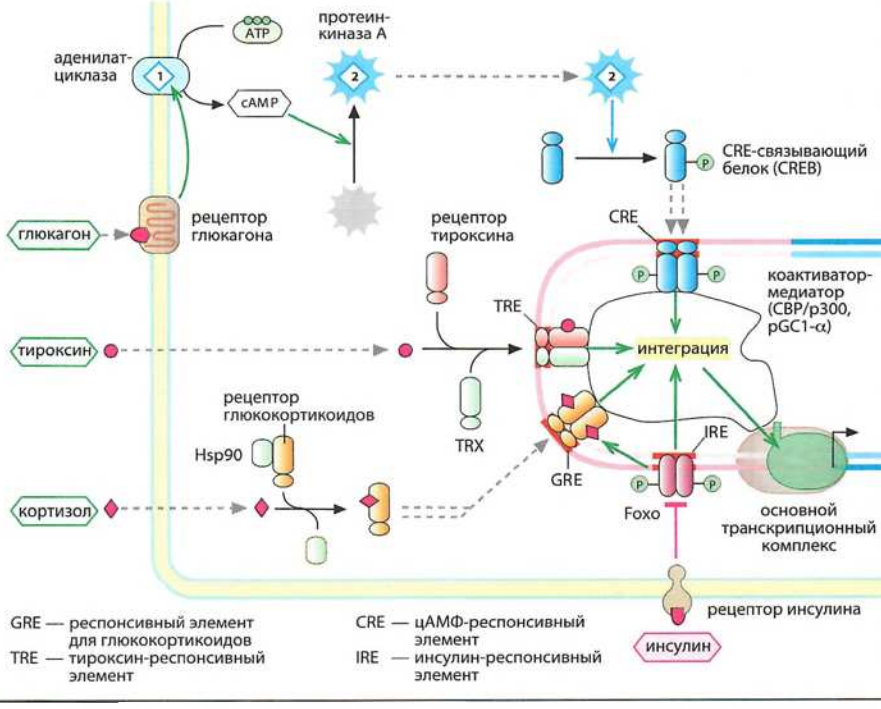
На настоящий момент в промоторной области гена ФЕП-КК идентифицировано более десяти **контрольных элементов**, распределенных на участке более 1000 п.н. (с. 242). К ним относятся гормон-респонсивные элементы (с. 428) для глюкокортикоидов (GRE) и тироксина (TRE). Рецептор глюкокортикоидов, активируемый **кортизолом**, связывается с GRE в виде гомодимера, а рецептор **тироксина** образует гетеродимер с рецептороподобным белком TRX и лишь затем связывается с TRE. Транскрипционный фактор Foxo стимулирует транскрипцию некоторых ферментов глюконеогенеза, включая ФЕП-КК, связываясь с инсулин-респонсивными элементами (IRE). **Инсулин** останавливает глюконеогенез, частично ингибируя образование активного фактора Foxo с помощью протеинкиназы B (с. 438). Другой контрольный элемент, CRE (ц-АМФ-респонсивный элемент), связывается с транскрипционным фактором CREB (белок, связывающий цАМФ-респонсивный элемент). CREB активируется путем фосфорилирования под действием цАМФ-зависимой протеинкиназы A. Протеинкиназа, в свою очередь, активируется глюкагоном, который повышает уровень цАМФ через свой рецептор, связанный с G-белком (с. 420).

Все перечисленные транскрипционные факторы находятся в контакте с *активирующим медиаторным комплексом* **CBP/p300**, который, как компьютер, интегрирует отдельные поступающие сигналы и передает их основному транскрипционному комплексу (с. 250) в виде более или менее сильных активирующих сигналов. Кроме p300, существуют и другие коактиваторные комплексы, например PGC-1 и SRC3.

А. *Lac*-оперон



Б. Регуляция транскрипции ФЕП-КК в печени



СОЗРЕВАНИЕ РНК

Прежде чем синтезированная РНК-полимеразой гяРНК (с. 250) покинет ядро и сможет служить матрицей для синтеза белка в цитоплазме, она должна подвергнуться нескольким модификациям. Уже во время транскрипции к двум концам транскрипта присоединяются дополнительные нуклеотиды (**А**). Затем вырезаются участки, соответствующие некодирующим областям в последовательности ДНК (сплайсинг, **Б**). Некоторые транскрипты, например предшественник рРНК размером 45S, синтезированный полимеразой I, перед отправкой в цитоплазму расщепляются нуклеазами на более мелкие фрагменты.

А. Модификация 5′ и 3′-концов РНК

Вскоре после начала транскрипции эукариотической ДНК конец растущей цепи РНК за несколько реакционных стадий блокируется так называемым **кэпом**. В гяРНК кэп представляет собой остаток ГТФ, метилированный по положению N7 в гуаниловом кольце. Гамма-фосфатная группа кэпа связана сложноэфирной связью со свободной 5′-ОН-группой концевой рибозы. Когда транскрипция достигает сигнала полиаденилирования (обычно это последовательность ...AAUAAA..., с. 250), к свободному 3′-концу транскрипта присоединяется **поли(А)-хвост**, состоящий примерно из 200 остатков АМФ. Эту реакцию катализирует специализированный фермент *полиаденилатполимераза*. Только после этого мРНК покидает ядро в виде комплекса с РНК-связывающими белками.

Как кэп, так и поли(А)-хвост выполняют чрезвычайно важную функцию при инициации трансляции (с. 258), поскольку помогают правильным образом расположить малую субъединицу рибосомы на мРНК. По-видимому, защита от преждевременного ферментативного расщепления, которую обеспечивают дополнительные нуклеотиды, менее важна.

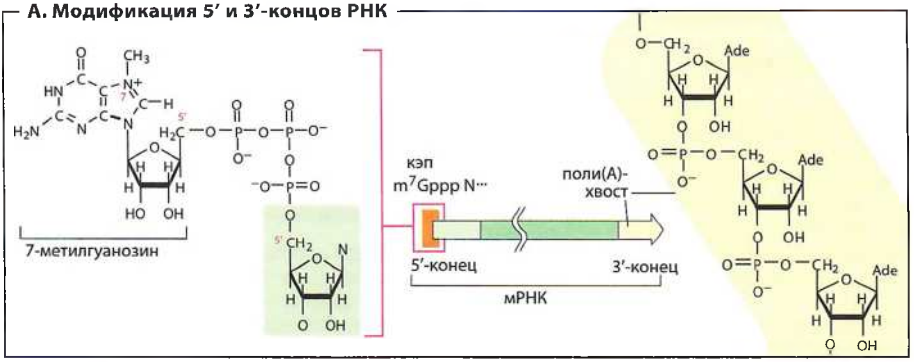
Б. Механизм сплайсинга гяРНК

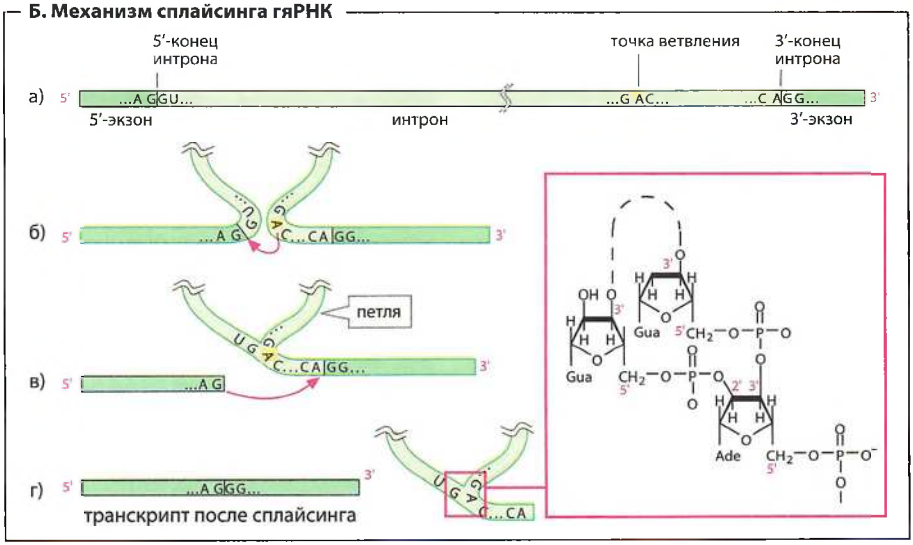
Непосредственно после завершения транскрипции из молекулы гяРНК удаляются интроны, а экзоны связываются между собой с образованием непрерывной кодирующей последовательности. Этот процесс, называемый **сплайсингом**, происходит при содействии находящихся в ядре сложных РНК-белковых комплексов, **сплайсосом**. Этот макромолекулярный аппарат состоит из *малых ядерных рибонуклеопротеиновых частиц* (**snRNP**, от англ. *small nuclear ribonucleoprotein particles*). Частицы snRNP существуют в виде пяти различных форм (U1, U2, U4, U5 и U6). Каждая из них состоит из многочисленных белков и одной молекулы мяРНК (с. 76).

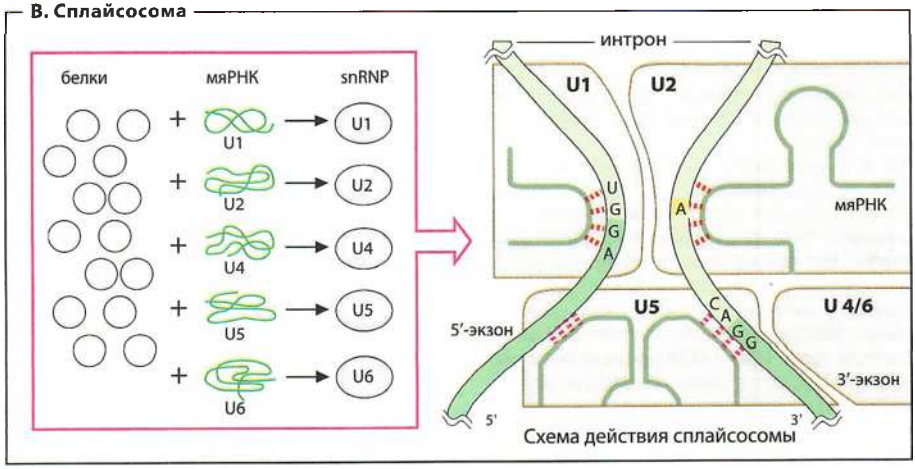
Чтобы не повредить содержащуюся в РНК информацию, сплайсинг должен быть очень точным. Начало и конец каждого интрона в гяРНК помечены характерной последовательностью (...AGGT... на 5′-конце и ...[CU]AGG... на 3′-конце). Кроме того, внутри интрона находится так называемая *точка ветвления*. Эта последовательность менее консервативна, чем концевые участки, но обязательно содержит один остаток аденозина (а). При сплайсинге 2′-ОН-группа этого остатка (при помощи сплайсосомы, см. **В**) атакует фосфодиэфирную связь на 5′-конце интрона и расщепляет ее (б). При этом внутри интрона образуется необычная 2′→5′-связь, из-за которой интрон принимает *форму петли* (в; формула справа). На следующем этапе сплайсинга свободная 3′-ОН-группа на конце 5′-концевого экзона атакует связь A–G на 3′-конце интрона. Это приводит к связыванию двух экзонов и высвобождению интрона, все еще находящегося в форме петли (г).

В. Сплайсосома

Как описано выше, расщепление и образование связей в гяРНК в процессе сплайсинга осуществляют остатки самой молекулы гяРНК. То есть катализируют этот процесс не ферменты, а РНК. РНК такого типа называют *рибозимами* (см. также с. 82). Задача сплайсосомы состоит в фиксировании и правильной ориентации реагирующих групп за счет спаривания оснований между мяРНК и участками гяРНК. Справа на иллюстрации схематично изображена ситуация до начала атаки аденозина из точки ветвления на 5′-концевую фосфатную группу интрона (б на схеме **Б**). На этом этапе частица U1 фиксирует 5′-конец интрона, частица U2 фиксирует точку ветвления, а частица U5 фиксирует концы двух экзонов.


А. Модификация 5′ и 3′-концов РНК
7-метилгуанозин
кэп
m7Gppp N···
поли(А)-
хвост
5′-конец
3′-конец
мРНК


Б. Механизм сплайсинга гяРНК
5′-конец
интрона
точка ветвления
3′-конец
интрона
а)
...A GGU...
...G AC...
...C AGG...
5′-экзон
интрон
3′-экзон
б)
в)
г)
петля
транскрипт после сплайсинга


В. Сплайсосома
белки
мяРНК
snRNP
U1
U2
U4
U5
U6
интрон
мяРНК
5′-экзон
3′-экзон
U4/6
Схема действия сплайсосомы

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

А. Генетический код

Большая часть содержащейся в геноме смысловой информации кодирует аминокислотные последовательности белков. Для синтеза этих белков информация на «языке нуклеиновых кислот» должна быть переведена (транслирована) на «язык белков». Именно поэтому процесс биосинтеза белка называют **трансляцией**. Правила этого перевода определяются **генетическим кодом**.

Для обозначения каждой из 20 протеиногенных аминокислот (21 с учетом селеноцистеина; с. 60 и 62) в языке нуклеиновых кислот должно быть хотя бы одно слово (**кодон**). Однако в алфавите нуклеиновых кислот всего четыре буквы (A, G, C и U или T). Из них можно составить 20 слов только при условии, что каждое слово содержит не менее трех букв (двухбуквенных слов можно составить лишь $4^2 = 16$). Действительно, кодоны представляют собой последовательности трех оснований (**триплеты**).

На *круговой диаграмме* (**2**) изображен стандартный код РНК, состоящий из триплетов, которые следует читать в направлении 5′→3′. На примере слева (**1**) показано, как этот код читается. Круговую диаграмму нужно читать изнутри наружу. Например, триплет CAU (или CAT) кодирует аминокислоту гистидин. За исключением замены U на T, кодоны ДНК в последовательности *смысловой цепи* (с. 78) идентичны кодонам РНК.

Поскольку триплетный код предлагает 64 варианта кодонов ($4^3 = 64$) для 20 аминокислот, большинству аминокислот соответствует несколько триплетов (генетический код **вырожден**) и, следовательно, несколько тРНК для их переноса. Однако возможные триплеты для каждой аминокислоты различаются только по третьей позиции. Поэтому точечные мутации этих «качающихся» третьих нуклеотидов не обязательно приводят к замене одной аминокислоты на другую.

Для двух аминокислот — метионина и триптофана — существует всего по одному кодону. Причем кодон для метионина **AUG**, кроме того, указывает точку начала трансляции (**стартовый кодон**). Вот почему все синтезируемые на рибосомах белки сначала на N-конце последовательности имеют остаток метионина, который обычно впоследствии отщепляется. Три других триплета (**UAA**, **UAG** и **UGA**) никакие аминокислоты не кодируют, а служат сигналами остановки трансляции (**стоп-кодоны**). Иногда UGA служит сигналом для встраивания селеноцистеина (Sec; с. 62).

Представленный на схеме код практически универсален для всех живых организмов. Только код митохондриального генома (с. 136) и генома некоторых микроорганизмов несколько отличаются. Универсальность кода позволяет получить экспрессию человеческих белков в клетках бактерий (с. 270).

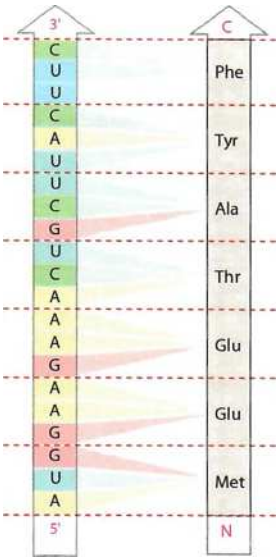
Б. Активация аминокислот

Для каждой из 20 аминокислот существует лишь одна *аминоацил-тРНК-лигаза* [1], которая нагружает транспортные РНК (с. 76) соответствующими аминокислотами. Эти двухстадийные **реакции активации аминокислот** сопряжены с расщеплением АТФ.

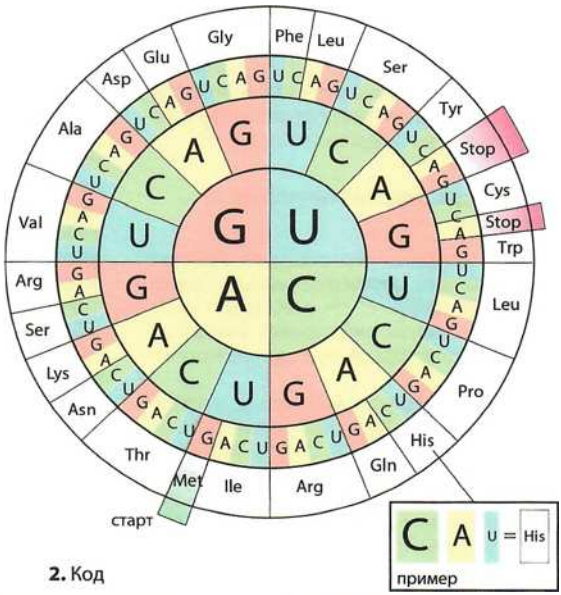
На первой стадии аминокислота связывается с ферментом в присутствии АТФ, в результате чего образуется дифосфат и макроэргический смешанный ангидрид (**аминоациладенилат**). На второй стадии, катализируемой тем же ферментом, 3′-OH-группа концевого остатка рибозы в молекуле тРНК (для других лигаз это 2′-OH-группа) атакует ангидридную связь аминоациладенилата. В результате этой реакции нуклеофильного замещения образуется АМФ и нагруженная аминокислотой аминоацил-тРНК. В **аминоацил-тРНК** карбоксильная группа аминокислоты образует сложноэфирную связь с остатком рибозы 3′-концевого аденозина в последовательности ...CCA-3′.

Точность трансляции в первую очередь зависит от субстратной специфичности аминоацил-тРНК-лигаз, поскольку неправильно встроенные аминокислотные остатки не распознаются рибосомами. *Механизм коррекции ошибок* в активном центре лигаз обеспечивает немедленное удаление неправильно встроенных аминокислотных остатков. В среднем в процессе трансляции происходит одна ошибка на каждые 1300 соединенных аминокислотных остатков. Это на удивление хороший показатель, если учесть большое сходство между некоторыми аминокислотами (например, между лейцином и изолейцином).

А. Генетический код

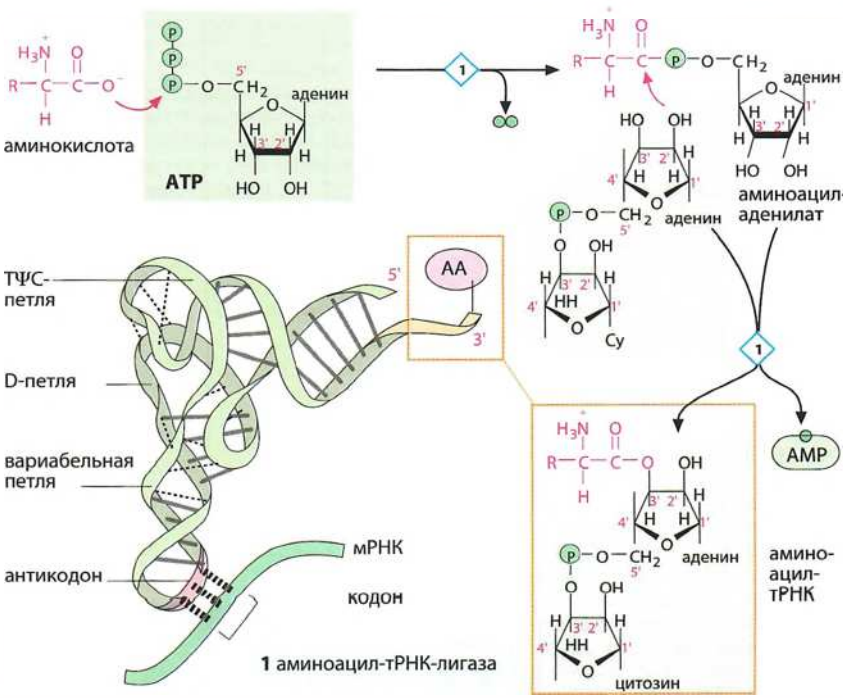


1. Трансляция



2. Код

Б. Активация аминокислот



ТРАНСЛЯЦИЯ I: ИНИЦИАЦИЯ

Как и активация аминокислот (с. 256), биосинтез белков (**трансляция**) тоже происходит в цитоплазме. Катализаторами процесса являются сложные нуклеопротеиновые частицы, называемые **рибосомами**; энергетические затраты покрываются за счет гидролиза ГТФ.

А. Структура эукариотической рибосомы

Рибосомы состоят из двух субъединиц разного размера, которые образованы витками **рибосомной РНК** (**рРНК**, с. 76) и большого числа сравнительно мелких **рибосомных белков** (на рисунке представлены данные для рибосом печени крысы).

Размер рибосом принято выражать не в единицах массы, а в *коэффициентах седиментации*, которые рассчитываются по степени осаждения рибосом при центрифугировании. Например, коэффициент седиментации полной эукариотической рибосомы составляет около 80 единиц Свеедберга (80S), а коэффициенты седиментации составляющих ее субъединиц — 40S и 60S (это неаддитивные единицы).

Рибосомы прокариот имеют похожую структуру, но они обычно меньше, чем рибосомы эукариот (полная рибосома 70S, субъединицы 30S и 50S, с. 76).

Рибосомы митохондрий (с. 136) и растительных хлоропластов похожи на рибосомы прокариот.

Малая (40S) субъединица эукариотической рибосомы состоит из одной молекулы 18S рРНК и 33 белков. Более крупная **60S субъединица** содержит три вида рРНК с коэффициентами седиментации 5S, 5,8S и 28S и 49 белков. В присутствии мРНК и других факторов (**Б**) субъединицы объединяются, образуя полную рибосому, масса которой около 4200 кДа, что в 650 раз больше массы молекулы гемоглобина.

На сегодняшний день изучена структура рибосом некоторых бактерий. Известно, что цепь мРНК проходит через зазор между субъединицами вблизи характерной структуры в виде рога в малой субъединице. тРНК тоже связываются вблизи этого участка. На рисунке для сравнения показан размер молекулы тРНК (зеленый участок в центре рибосомы).

В клетках, осуществляющих интенсивный синтез белка, рибосомы часто образуют линейные последовательности, напоминающие нитку бус (**полисомы**). Возникновение этой структуры связано с тем, что трансляцию одной и той же молекулы мРНК одновременно осуществляют несколько рибосом. Сначала рибосомы связываются с 5′-концом мРНК и постепенно по ходу трансляции смещаются в сторону 3′-конца, пока не достигают **стоп-кодона**, где отсоединяются от мРНК.

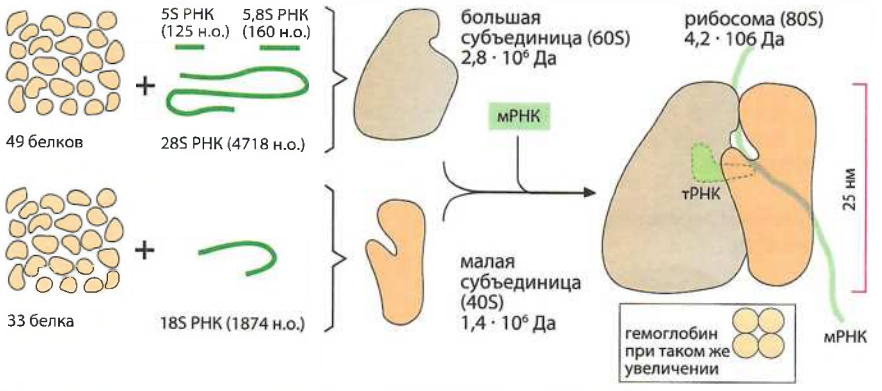
Б. Инициация трансляции

Трансляция начинается с **инициации**. У эукариот на этой стадии образуется *инициирующий комплекс 80S* (внизу справа), в котором первая нагруженная метионином тРНК (Met-тРНК^{Met}) связана со стартовым кодоном мРНК.

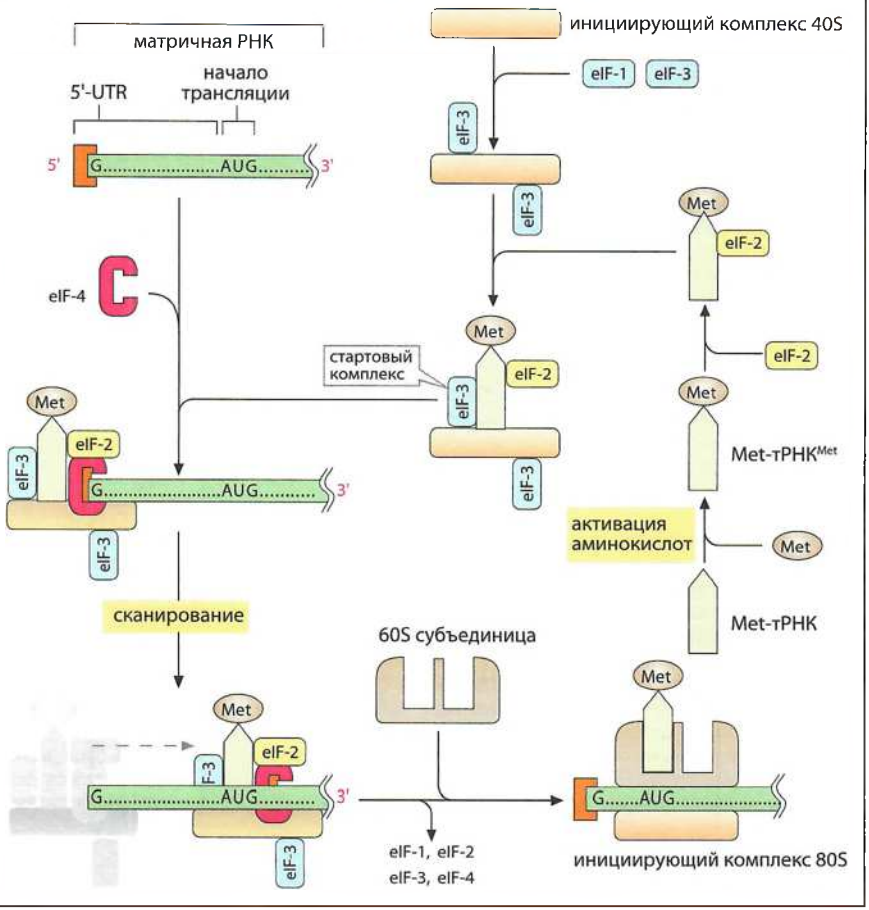
Инициацию поддерживают многочисленные факторы, среди которых наиболее важную роль играют *факторы инициации eIF* (1–4). Сначала факторы eIF-1 и eIF-3 связываются с малой 40S субъединицей. Затем фактор eIF-2, находящийся в комплексе с ГТФ, связывается с Met-тРНК^{Met} и тоже присоединяется к субъединице 40S, образуя стартовый комплекс (*в центре*). В это же время вышедшая из ядра мРНК (с. 254), которая до сих пор была защищена от расщепления связанными с ней белками (не показано), активируется при помощи фактора eIF-4; он связывается с кэпом на 5′-конце мРНК (с. 254). Далее активированная мРНК связывается со стартовым комплексом, но инициаторная тРНК пока еще не контактирует со стартовым кодоном. На следующей стадии весь комплекс, состоящий из 40S субъединицы, Met-тРНК^{Met} и связанных факторов, продвигается вдоль мРНК к 3′-концу, пока тРНК не встретится со стартовым кодоном AUG. Этот АТФ-зависимый процесс называют **сканированием**.

Наконец, с комплексом связывается субъединица 60S. Факторы инициации высвобождаются, а связанная с eIF-2 молекула ГТФ гидролизуется до ГДФ и P_i. В **инициирующем комплексе 80S** тРНК для метионина (тРНК^{Met}) находится в так называемом **пептидильном участке** (P); второй участок связывания — **акцепторный участок** (A) — на этой стадии трансляции остается незанятым (с. 260).

А. Структура эукариотической рибосомы



Б. Инициация трансляции



ТРАНСЛЯЦИЯ II

После инициации трансляции (с. 258) происходит удлинение пептидной цепи за счет последовательного присоединения соответствующих аминокислотных остатков (**элонгация**), которое продолжается до тех пор, пока рибосома не достигнет стоп-кодона в последовательности мРНК (**терминация**).

А. Элонгация и терминация синтеза белка

В процессе элонгации можно выделить четыре этапа.

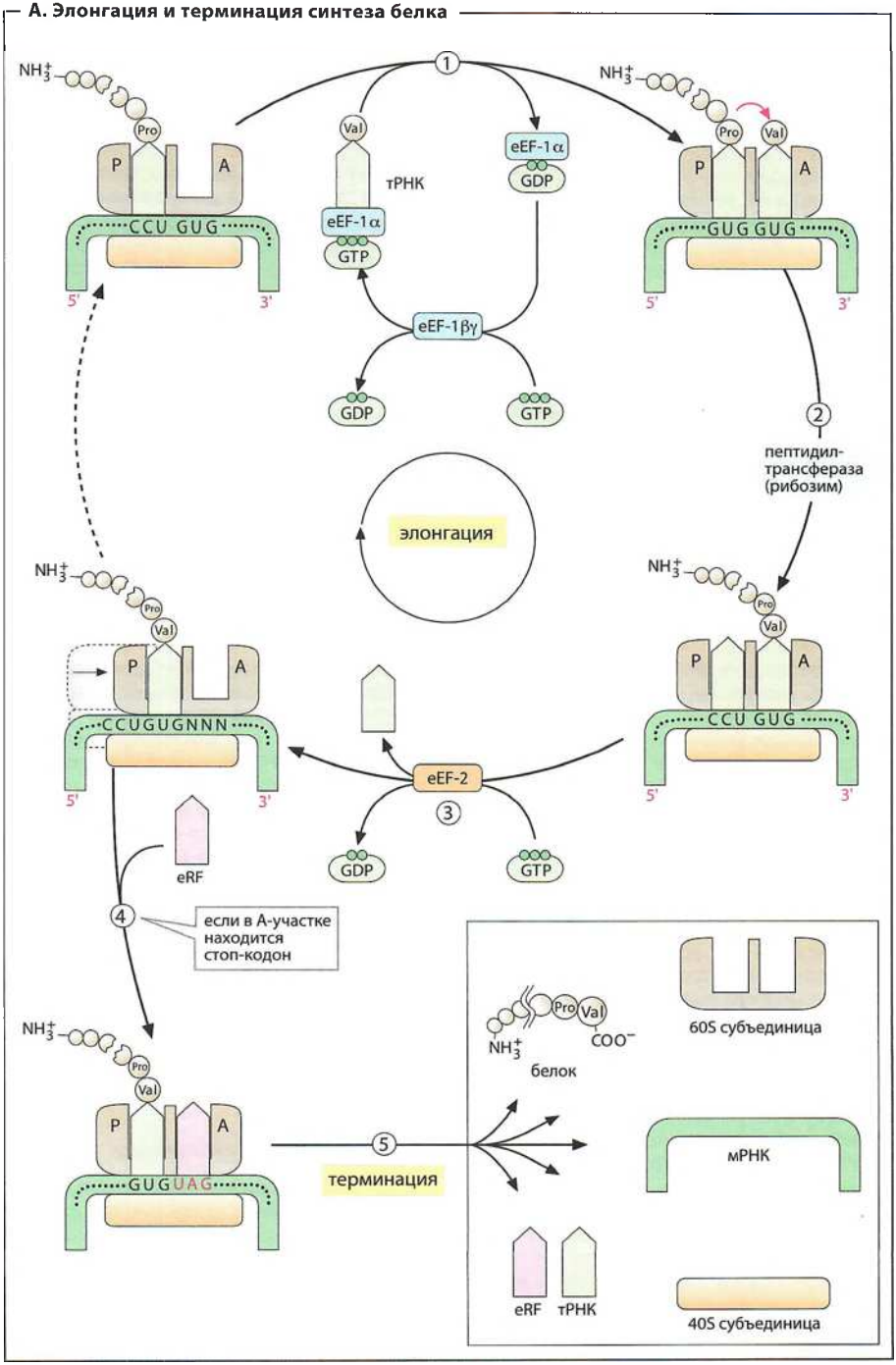
1. **Связывание аминоацил-тРНК.** В начале цикла элонгации *пептидильный участок* (P) рибосомы занят тРНК, несущей на 3′-конце всю синтезированную на данный момент пептидную цепь (вверху слева). Затем следующая тРНК, нагруженная соответствующей аминокислотой (в данном случае Val-тРНК^{Val}), связывается через свой антикодон (с. 76, 256) с кодоном мРНК, находящимся в *акцепторном участке* (в данном случае GUG). Транспортная РНК связывается в виде комплекса с ГТФ-содержащим белком — *фактором элонгации eEF-1α*. Только после гидролиза ГТФ до ГДФ и фосфата фактор eEF-1α высвобождается из комплекса. До этого момента связь тРНК с мРНК все еще слабая, так что гидролиз ГТФ является своего рода тормозящим фактором, позволяющим проверить правильность подбора тРНК. Далее фактор элонгации eEF-1βγ катализирует замену ГДФ на ГТФ, регенерируя комплекс eEF-1α/ГТФ. Белок eEF-1α родственен G-белкам, участвующим в передаче сигнала (с. 414).
2. На втором этапе элонгации происходит **синтез пептидной связи**. Рибосомная *пептидилтрансфераза* без затрат АТФ или ГТФ катализирует перенос пептидной цепи от тРНК, находящейся в P-участке, на концевую NH_2-группу аминокислотного остатка тРНК, находящейся в A-участке. Пептидилтрансферазная активность рибосомы сосредоточена не в одном из белков, а в 28S-РНК. Каталитически активные РНК называют *рибозимами* (см. с. 82). Считается, что немногие сохранившиеся в современном мире рибозимы — это остатки древнего «*РНКового мира*», существовавшего на ранних этапах эволюции, когда белки еще не играли столь важной роли, как теперь.
3. После переноса растущей полипептидной цепи в A-участок из P-участка диссоциирует свободная тРНК, и с рибосомой связывается другой ГТФ-содержащий фактор элонгации (eEF-2/ГТФ). Гидролиз ГТФ обеспечивает энергию для **транслокации.** В ходе этого процесса вся рибосома перемещается на три основания вдоль нити мРНК в направлении к 3′-концу. Молекула тРНК, несущая пептидную цепь, остается неподвижной относительно мРНК и в результате транслокации попадает в P-участок, тогда как следующий кодон мРНК (в данном случае GUG) оказывается в A-участке.
   Теперь освобожденная от аминокислоты Val-тРНК диссоциирует из A-участка, и рибосома готова к новому циклу элонгации. Когда в A-участке вместо кодона для какой-либо аминокислоты оказывается один из трех стоп-кодонов (UAA, UAG или UGA), начинается фаза **терминации**.
4. Для стоп-кодонов не существует комплементарной тРНК. Вместо нее с рибосомой связывается *высвобождающий фактор* (*релизинг-фактор*, *eRF*). Он катализирует гидролитическое расщепление эфирной связи между тРНК и C-концом пептидной цепи, высвобождая белок.
5. Гидролиз ГТФ под действием фактора eRF поставляет энергию для диссоциации всего комплекса на составляющие его компоненты, которые вновь могут вступать в фазу инициации.

Для синтеза белка требуется много энергии. Для присоединения каждого аминокислотного остатка расходуется энергия четырех фосфоангидридных связей. Для активации каждой аминокислоты используется энергия двух макроэргических связей (АТФ → АМФ + PP_i; с. 256). В каждом цикле элонгации расходуются две молекулы ГТФ. Кроме того, для инициации и терминации синтеза каждой цепи необходимо затратить по одной молекуле ГТФ.

■ Дополнительная информация

В клетках прокариот этапы элонгации и терминации очень похожи на соответствующие фазы трансляции у эукариот, а инициация происходит несколько иначе. Рибосома прокариот связывается со специфическим участком в последовательности мРНК. Кроме того, стартовая тРНК несет не метионин, а N-формилметионин (fMet). Этап сканирования (с. 258) отсутствует. Некоторые этапы трансляции у бактерий служат мишенями для действия антибиотиков (с. 262).

А. Элонгация и терминация синтеза белка



АНТИБИОТИКИ

Антибиотики — вещества, способные даже в низкой концентрации ингибировать рост или деление бактерий и грибов. Борьбу с инфекционными заболеваниями в современном мире невозможно представить без антибиотиков. Вещества, которые только останавливают размножение бактерий, называют *бактериостатиками* (*фунгистатиками* в случае грибов), а те, которые не только подавляют рост, но и убивают микробов, называют *бактерицидными* (*фунгицидными*) *веществами*.

А. Антибиотики: общие сведения

Почти все природные антибиотики синтезируются микроорганизмами, главным образом бактериями рода *Streptomyces* и некоторыми грибами. Кроме того, существуют синтетические вещества, оказывающие антибактериальное действие, например сульфаниламиды или ингибиторы гираз. На рисунке представлены формулы нескольких важных антибиотиков и указаны их мишени в метаболизме бактерий.

Интеркалирующие агенты, такие, как *даунорубицин* и *актиномицин D* (в центре), встраиваются (интеркалируют) между парами оснований в двойной спирали ДНК и тем самым препятствуют как репликации, так и транскрипции. Поскольку во всех клетках содержится одинаковая ДНК, интеркалирующие антибиотики чрезвычайно токсичны и для эукариот. Поэтому их используют исключительно в качестве цитостатических препаратов (с. 464). Синтетические ингибиторы бактериальной топоизомеразы II (с. 248), известные как **ингибиторы гираз** (в центре), ограничивают репликацию бактерий и, следовательно, их размножение.

Большая группа антибиотиков нарушает функцию бактериальных рибосом. Такие **ингибиторы трансляции** (слева), как *тетрациклины*, обладают широким спектром действия, т. е. эффективно борются со многими видами патогенов. *Аминогликозиды*, среди которых наиболее известен *стрептомицин*, влияют на все фазы трансляции. *Эритромицин* препятствует нормальному функционированию большой субъединицы рибосомы. *Хлорамфеникол*, одно из немногих природных нитросоединений, ингибирует рибосомную пептидилтрансферазу. Наконец, *пуромицин* имитирует аминоацил-тРНК и тем самым вызывает преждевременную остановку элонгации.

Еще одной широко известной группой лекарственных препаратов являются **β-лактамные антибиотики** (внизу справа). Представители этой группы *пенициллин* и *цефалоспорин* синтезируются грибами и содержат в молекуле реакционноспособное β-лактамное кольцо. Эти вещества эффективны главным образом против грамположительных патогенных организмов, поскольку препятствуют синтезу их клеточной стенки (см. **Б**).

Первой группой полностью синтетических антибиотиков были **сульфаниламидные препараты** (вверху справа). Эти аналоги *п*-аминобензойной кислоты препятствуют синтезу *фолиевой кислоты* — важного предшественника кофермента тетрагидрофолата (ТГФ, с. 100). **Транспортные антибиотики**, такие, как *грамицидин* или *валиномицин* (вверху в центре), обладают свойствами ионных каналов (с. 412). Если они включаются в плазматическую мембрану бактериальных клеток, клетки теряют ионы и погибают.

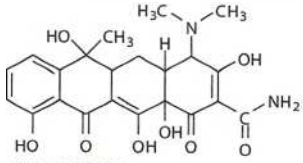
Б. Пенициллин как «суицидный субстрат»

Мишенью β-лактамных антибиотиков является фермент, участвующий в построении клеточной стенки бактерий. Клеточная стенка грамположительных бактерий состоит из длинных цепей полисахарида муреина, скрепленных перекрестными сшивками из коротких пептидов. Одну из стадий образования перекрестных сшивок катализирует *мурамоилпентапептид-карбоксипептидаза*. Пенициллин и другие β-лактамные антибиотики по строению напоминают субстрат этого фермента — с С-концевой последовательностью D-Ala-D-Ala — и поэтому обратимо связываются в активном центре фермента. При этом β-лактамное кольцо оказывается в непосредственной близости от функционально значимого остатка серина в молекуле фермента. В результате реакции нуклеофильного замещения между ферментом и ингибитором образуется прочная ковалентная связь, блокирующая активный центр. Ингибиторы такого типа называют *суицидными субстратами*, поскольку они связываются с ферментами подобно субстратам, а затем необратимо их ингибируют. Потеря делящимися клетками карбоксипептидазной активности приводит к синтезу ослабленной клеточной стенки и гибели бактерий.

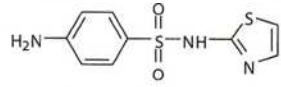
■ Дополнительная информация

В современной медицине остро стоит проблема борьбы с патогенами, которые не реагируют на лечение классическими антибиотиками. Главными причинами развития лекарственной устойчивости является широкое и порой неадекватное использование антибиотиков в сельском хозяйстве и медицине, что способствует селекции устойчивых штаммов.

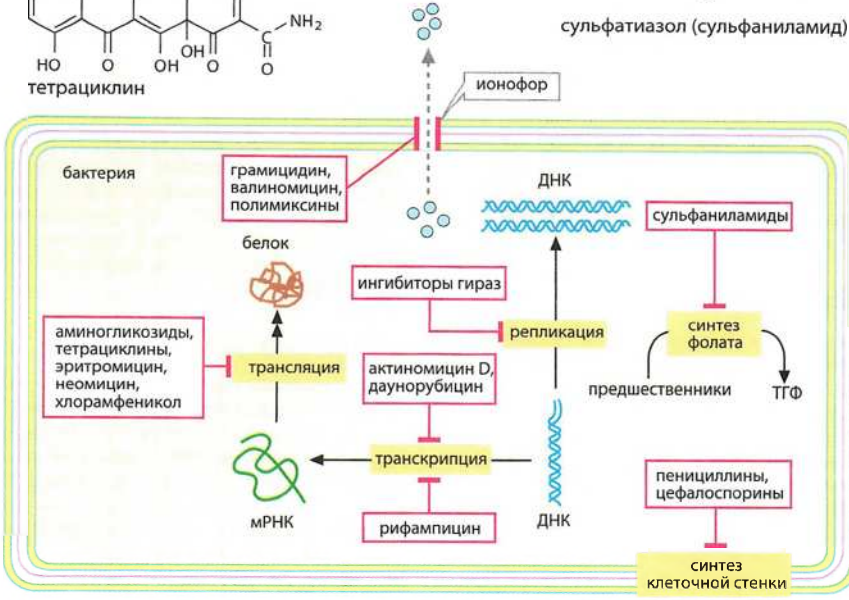
А. Антибиотики: общие сведения

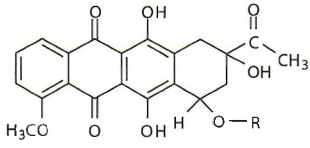


тетрациклин

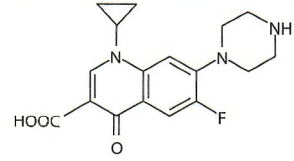


сульфатиазол (сульфаниламид)



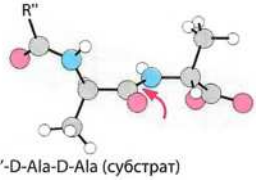


даунорубицин (интеркалирующий антибиотик)

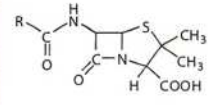


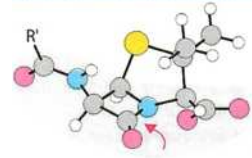
ципрофлоксацин (ингибитор гиразы)

Б. Пенициллин как «суицидный субстрат»



R''-D-Ala-D-Ala (субстрат)

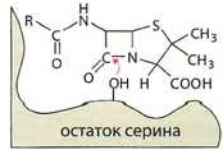




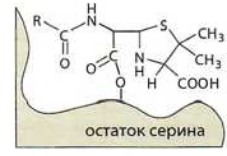
пенициллин (ингибитор)



свободный фермент



комплекс фермента с ингибитором



ацилфермент (ковалентная связь)

МУТАЦИИ И РЕПАРАЦИЯ

Поскольку генетическая информация содержится в ДНК в виде последовательности нуклеотидов, замена нуклеотидов часто приводит к **мутациям**. Многие мутагены влияют на регуляцию роста клеток и, следовательно, обладают еще и **канцерогенным действием** (с. 462).

С одной стороны, изменение генов (**мутации**) относится к числу важных положительных факторов, способствующих эволюции видов. С другой, слишком высокая частота мутаций угрожает выживанию отдельных организмов и целых видов. По этой причине в каждой клетке работает механизм репарации, ликвидирующий большую часть мутаций (**B**).

A. Типы мутагенов

Мутации могут быть следствием физического или химического воздействия на клетки, а также результатом случайных ошибок в процессе рекомбинации или репликации ДНК.

Главным физическим источником мутаций является **ионизирующая радиация** (γ-излучение, рентгеновское излучение, **1**). Под действием радиации в клетках образуются **свободные радикалы** (молекулы с неспаренными электронами), которые обладают чрезвычайно высокой реакционной способностью и могут повреждать ДНК. Коротковолновое **ультрафиолетовое излучение** (УФ свет) тоже оказывает мутагенное действие, особенно на клетки кожи. Самым распространенным химическим изменением, вызванным УФ светом, является образование **тиминовых димеров** за счет ковалентного взаимодействия между двумя соседними остатками тимина (**2**). При считывании ДНК в ходе репликации и транскрипции в этих местах возникают ошибки.

На рисунке представлено лишь несколько примеров **химических мутагенов**. *Азотистая кислота* (HNO_2; соли — нитриты) и *гидроксиламин* (NH_2OH) дезаминируют азотистые основания, в результате чего цитозин превращается в урацил, а аденин в инозин.

Алкилирующие агенты содержат реакционноспособные группы, образующие ковалентные связи с основаниями ДНК (см. также с. 464). *Метилнитрозамины* (**3**) распадаются с выделением активного метилкатиона (CH_3^+), который метилирует OH- и NH_2-группы в ДНК. Опасный канцероген *бензпирен* — ароматический углеводород, который при попадании в организм образует активные соединения (**4**). Например, в результате множественного гидроксилирования одного из колец бензпирен превращается в активный эпоксид, способный реагировать с NH_2-группой гуанина. Свободные радикалы бензпирена тоже токсичны.

Б. Действие мутагенов

Азотистая кислота вызывает **точечные мутации** (**1**). Например, C превращается в U, который при следующей репликации образует пару с A, а не с G, в результате это изменение закрепляется в ДНК. Вставки или выпадения, не кратные трем группам нуклеотидов, приводят к ошибкам считывания последовательности (**сдвиг рамки считывания**). Это проиллюстрировано на простом примере (**2**). В результате встраивания основания C последовательность мРНК в процессе трансляции интерпретируется иначе, что приводит к синтезу совершенно другого белка.

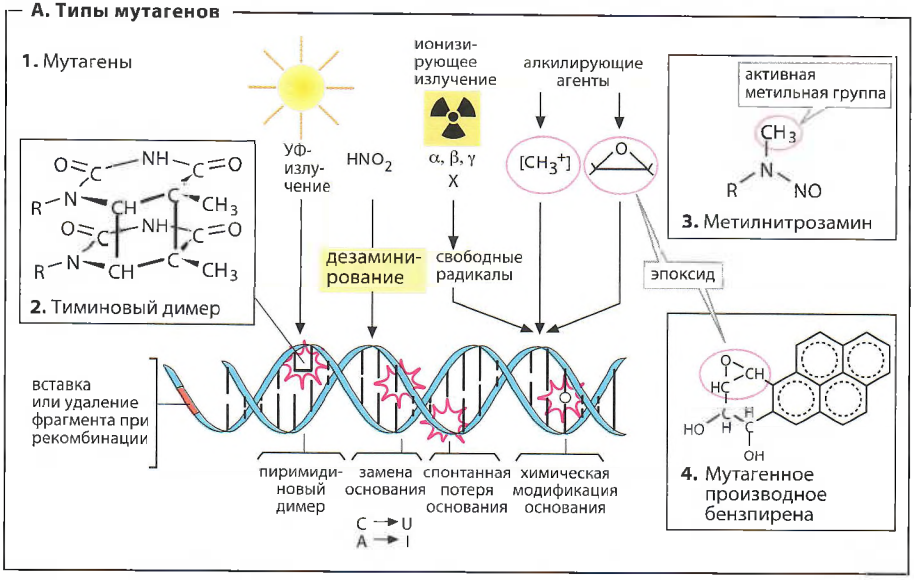
B. Механизмы репарации

Важный механизм удаления повреждений в ДНК называется **эксцизионной репарацией** (**1**). В этом процессе специфическая *эксцизионная эндонуклеаза* удаляет содержащие ошибку фрагменты ДНК. Затем *ДНК-полимераза* восстанавливает недостающий участок на основании последовательности комплементарной цепи, а *ДНК-лигаза* зашивает разрывы.

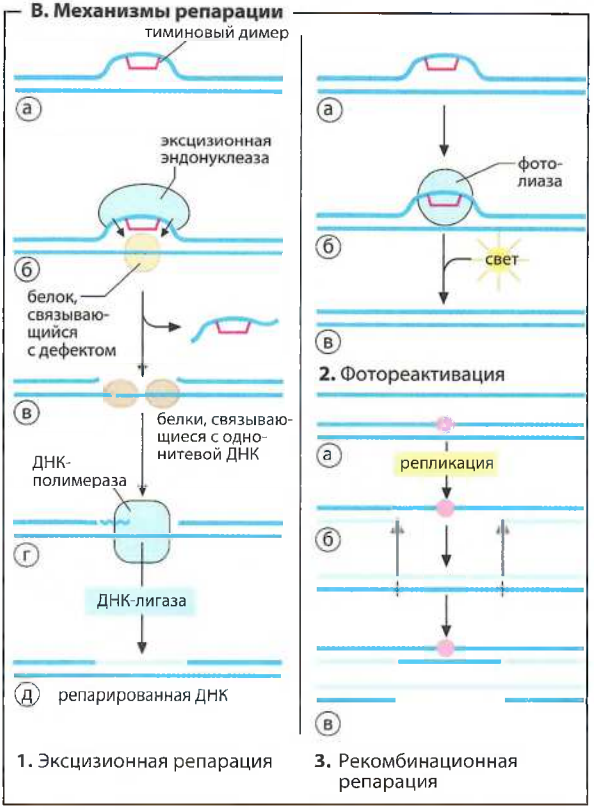
Тиминовые димеры в ДНК клеток кожи могут быть удалены в процессе **фотореактивации** (**2**). Специфическая *фотолиаза* связывается с дефектным участком и под действием света расщепляет димер, восстанавливая два отдельных основания.

Третий механизм удаления ошибок — **рекомбинационная репарация** (**3**; представлена в упрощенном виде). В этом процессе поврежденный участок не считывается в процессе репликации. Пробел закрывается за счет сдвига соответствующего сегмента из правильно реплицированной парной цепи. Образовавшийся в этой цепи новый пробел закрывается полимеразой и лигазой. Наконец, исходный дефект вырезается по механизму эксцизионной репарации, как показано выше (см. **1**).

Отсутствие ферментов репарации может стать причиной серьезного заболевания. Причина редкого заболевания *пигментной ксеродермы* — нарушение механизма эксцизионной репарации, приводящее к повреждениям кожи под действием солнечного света и возрастающему риску рака кожи.


А. Типы мутагенов
1. Мутагены
ионизирующее излучение
алкилирующие агенты
активная метильная группа
УФ-излучение
HNO_2
α, β, γ
X
$[CH_3^+]$
3. Метилнитрозамин
2. Тиминовый димер
дезаминирование
свободные радикалы
эпоксид
вставка или удаление фрагмента при рекомбинации
пиримидиновый димер
замена основания
спонтанная потеря основания
химическая модификация основания
C → U
A → I
4. Мутагенное производное бензпирена


Б. Действие мутагенов
GTACCT
CATGGA
HNO_2
замена основания
GTAUCT
CATGGA
репликация
GTACCT
CATGGA
норма
GTAUCT
CATAGA
репликация
GTATCT
CATAGA
зафиксированная замена
1. Точечная мутация
вставка
GCTACCT
CATGGA
GTACCT
CATGGA
GCTACCT
CGATGGA
Val-Pro-
-Ala-Thr-X
2. Сдвиг рамки считывания


В. Механизмы репарации
тиминовый димер
а
эксцизионная эндонуклеаза
б
белок, связывающийся с дефектом
в
белки, связывающиеся с однонитевой ДНК
ДНК-полимераза
г
ДНК-лигаза
д
репарированная ДНК
1. Эксцизионная репарация
фотолиаза
свет
2. Фотореактивация
репликация
3. Рекомбинационная репарация

КЛОНИРОВАНИЕ ДНК

Активное развитие молекулярной генетики, начавшееся в 1970-х гг., главным образом связано с созданием и усовершенствованием методов анализа и манипулирования ДНК. Методы **генной инженерии** находят практическое применение во многих областях. Они позволили разработать новые подходы к диагностике и лечению заболеваний (**Б**, см. также с. 272) и открыли путь направленного изменения специфических признаков организма. Например, путем введения дополнительных генов удается снизить восприимчивость зерновых культур к инфекционным заболеваниям. Однако пока невозможно учесть все возможные биологические последствия от манипуляций с генетическим материалом, и поэтому методы генной инженерии следует внедрять с чрезвычайной осторожностью. В этом и последующих разделах представлен краткий обзор важных методов генной инженерии.

А. Клонирование ДНК

Большинство фрагментов ДНК (включая гены) содержится в клетках в очень небольшом количестве. Для экспериментальной работы с этими фрагментами необходимо иметь возможность получать значительное количество идентичных копий («**клонов**»). Классическая процедура клонирования ДНК основана на способности бактерий поглощать и воспроизводить небольшие кольцевые молекулы ДНК, называемые **плазмидами**.

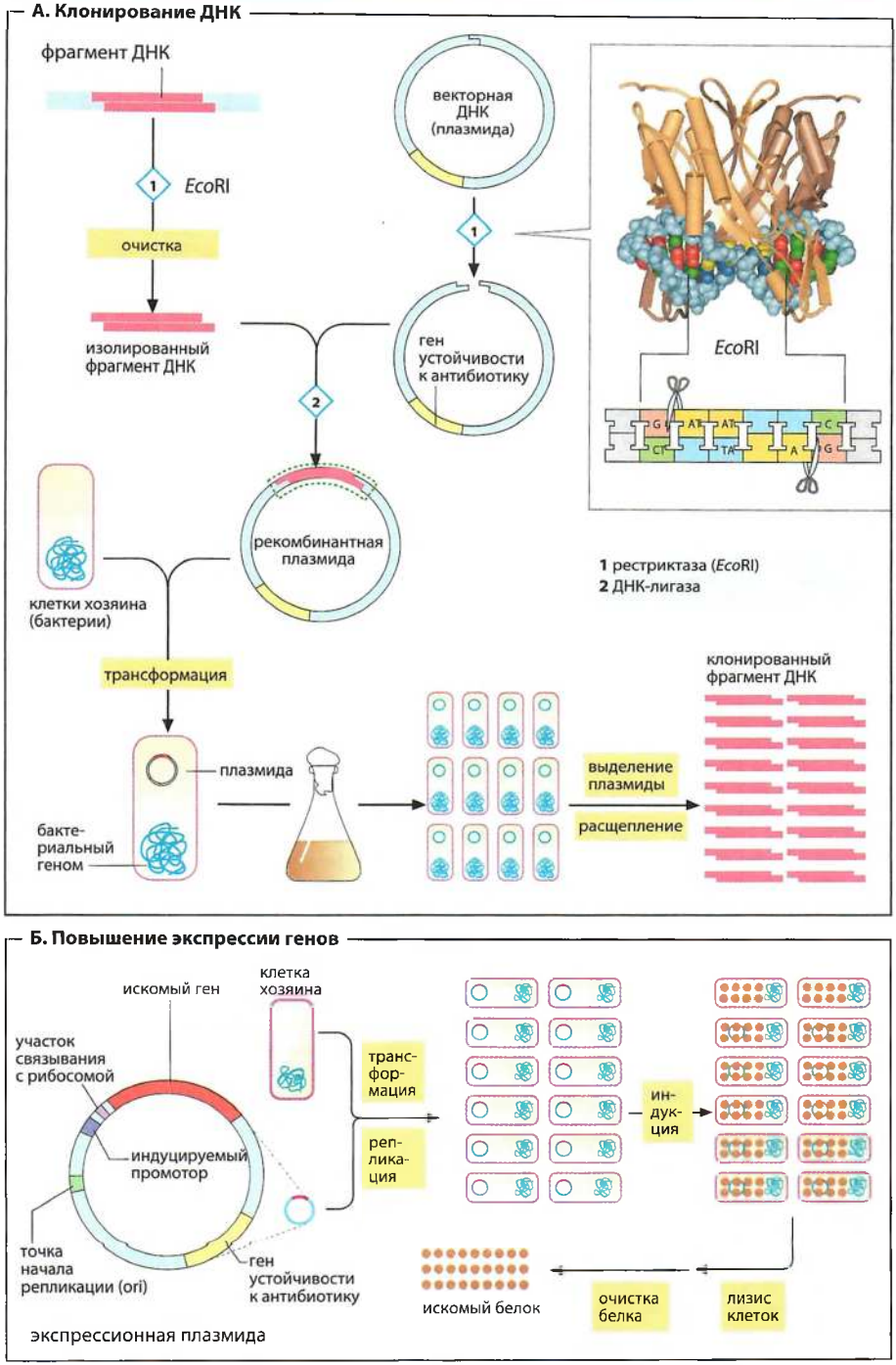
Фрагменты ДНК, которые нужно клонировать, сначала вырезают из исходного участка с помощью подходящих *эндонуклеаз рестрикции* (рестриктаз; с. 246). Для простоты на схеме проиллюстрирован пример расщепления ДНК рестриктазой *Eco*RI, однако на практике обычно используют не менее двух ферментов. В качестве переносчика генетического материала (*вектора*) используют плазмиду всего с одним участком расщепления ферментом *Eco*RI. Плазмидную ДНК раскрывают с помощью *Eco*RI, а затем смешивают с выделенными с помощью того же фермента фрагментами ДНК. Поскольку вырезанные фрагменты и расщепленная плазмида имеют одинаковые перекрывающиеся концы (с. 246), некоторые молекулы соединяются таким образом, что фрагменты ДНК оказываются встроенными в вектор (плазмиду). Затем участки расщепления сшивают с помощью ДНК-лигазы, и образуются новые (*рекомбинантные*) плазмиды.

Путем специальной обработки бактериальных клеток можно заставить их поглощать из раствора плазмидную ДНК (эта процедура называется **трансформацией**) и реплицировать ее одновременно с собственным геномом. Чтобы обеспечить репликацию только тех клеток, в которых содержится рекомбинантная ДНК, обычно используют плазмиды, придающие хозяйской клетке устойчивость к определенному антибиотику. При инкубации бактерий не среде с этим антибиотиком выживают только те клетки, в которых есть плазмида. Из полученной биомассы клеток выделяют плазмидную ДНК, вновь расщепляют ее ферментом (например, *Eco*RI) и разделяют фрагменты ДНК с помощью электрофореза в агарозном геле (с. 270). Искомые фрагменты идентифицируют по размеру, выделяют из геля и используют для дальнейших манипуляций.

Б. Повышение экспрессии генов

Для терапевтических и других целей иногда требуются белки, присутствующие в организме в столь малом количестве, что их крупномасштабное выделение либо экономически нецелесообразно, либо просто невозможно. Такие белки можно получить в бактериальных или эукариотических клетках путем *повышения экспрессии* генов. Соответствующую мРНК выделяют из клеток и превращают в последовательность ДНК с помощью *обратной транскриптазы* (с. 246). Полученную таким образом *комплементарную ДНК* (кДНК) клонируют в **экспрессирующую плазмиду**, как описано выше (**А**).

Кроме данного гена, плазмида должна содержать точку начала репликации (с. 248), позволяющую ей реплицироваться в клетках хозяина. Кроме того, для транскрипции встроенного гена плазмида должна содержать индуцируемый промотор, например *lac*-промотор (с. 252). После *трансформации* и *наращивания* подходящих хозяйских клеток в них **индуцируют** *транскрипцию* клонированного гена. *Трансляция* мРНК в клетках нового хозяина позволяет выделить большое количество искомого белка. Этот подход используют для получения человеческого инсулина (с. 438), способствующих рассасыванию тромбов активаторов плазминогена (с. 306), гормона роста соматотропина (с. 442) и других белков.


А. Клонирование ДНК
фрагмент ДНК
1
EcoRI
очистка
изолированный фрагмент ДНК
векторная ДНК (плазмида)
1
ген устойчивости к антибиотику
2
рекомбинантная плазмида
EcoRI
1 рестриктаза (EcoRI)
2 ДНК-лигаза
клетки хозяина (бактерии)
трансформация
плазмида
бакте-риальный геном
выделение плазмиды
расщепление
клонированный фрагмент ДНК
Б. Повышение экспрессии генов
искомый ген
клетка хозяина
участок связывания с рибосомой
индуцируемый промотор
точка начала репликации (ori)
ген устойчивости к антибиотику
экспрессионная плазмида
транс-фор-мация
репли-ка-ция
ин-дук-ция
искомый белок
очистка белка
лизис клеток

СЕКВЕНИРОВАНИЕ ДНК

А. Библиотеки генов

В генной инженерии часто требуется выделить неохарактеризованные участки ДНК, например для определения их нуклеотидной последовательности. Для решения этой задачи создают так называемые **библиотеки ДНК**. Библиотека ДНК представляет собой большой набор *векторных молекул ДНК*, содержащих различные фрагменты *чужеродной ДНК*. Например, все молекулы клеточной мРНК можно превратить в ДНК (так называемая комплементарная ДНК, **кДНК**), а затем эти фрагменты ДНК случайным образом встроить в векторные молекулы.

Библиотеку геномной ДНК можно получить путем расщепления всей клеточной ДНК на мелкие фрагменты с помощью рестриктаз (с. 246) с последующим встраиванием в векторную ДНК. Удобными векторами для создания библиотек являются **бактериофаги** (сокращенно — просто фаги). Фаги — это вирусы бактерий, которые воспроизводят свою ДНК внутри клеток бактерий (с. 466). Библиотеки генов дают возможность искать специфические фрагменты ДНК с помощью гибридизации с олигонуклеотидами.

Первый этап этой работы: многократное разведение ДНК библиотеки (10^5–10^6 фагов в небольшом объеме раствора), перемешивание с клетками бактерий и высевание на чашку с твердой питательной средой. При росте бактерий на поверхности среды образуется сплошной мутный «газон» клеток. Зараженные фагом бактерии растут медленнее, и вокруг них «газон» менее плотный, с характерными прозрачными **бляшками**. Клетки в бляшке содержат потомство фага из библиотеки.

На следующем этапе получают отпечаток чашки на пластиковом фильтре, который затем нагревают. При этом ДНК фага прикрепляется к фильтру. Затем фильтр инкубируют со специфическим **ДНК-зондом**, который связывается с фильтром в тех местах, где прикрепились искомые фрагменты ДНК. Участки связывания зонда можно идентифицировать с помощью радиоактивной или другой метки. Далее из соответствующего места на чашке выделяют ДНК и размножают обычным образом. Расщепление рестриктазами позволяет выделить большое количество искомого фрагмента.

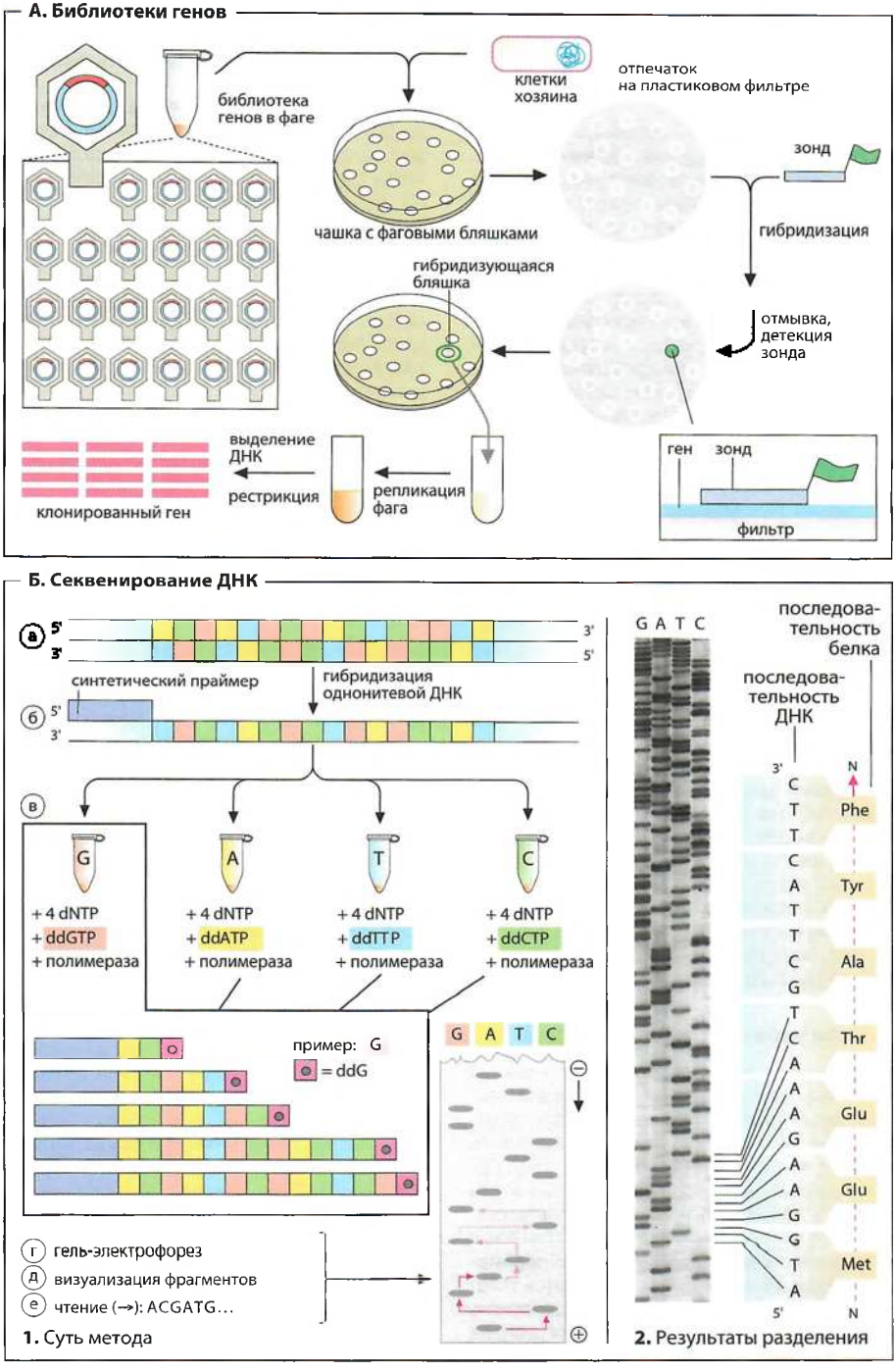
Б. Секвенирование ДНК

Для определения нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК часто применяют **метод обрыва цепи** (**1**). Для секвенирования однонитевой ДНК исходный фрагмент (а) сначала встраивают в подходящий вектор, например в *бактериофаг M13* (с. 466), из которого легко выделить однонитевую ДНК. Эту ДНК *гибридизируют* с **праймером** — короткой синтетической последовательностью ДНК, которая связывается с 3′-концом изучаемого фрагмента (б).

На матрице этого гибрида выстраивают недостающую вторую нить ДНК. Для этого требуется набор из четырех *дезоксирибонуклеозидтрифосфатов* (*dNTP*) и подходящая *ДНК-полимераза* (в). Кроме того, в реакционную смесь обязательно добавляют небольшое количество какого-либо из *дидезоксирибонуклеозидтрифосфатов* (*ddNTP*). Встраивание ddNTP приводит к *остановке синтеза второй нити ДНК*. И это происходит во всех местах, где в норме встраивается соответствующий dNTP. На схеме этот процесс продемонстрирован на примере ddGTP. В данном примере получены фрагменты, содержащие праймер, а также 3, 6, 8, 13 или 14 дополнительных нуклеотидов. Для определения нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК осуществляют четыре независимые реакции, в каждую из которых введен один из четырех вариантов ddNTP (в). Затем продукты реакции наносят в соседние лунки на пластинке геля и разделяют методом электрофореза (г; см. также с. 270). Скорость перемещения фрагментов ДНК при электрофорезе зависит от длины фрагментов.

После проявления полученной электрофоретической картины (д) читают последовательность расположения полос, двигаясь снизу вверх (е). Эта последовательность соответствует последовательности нуклеотидов в ДНК. Типичный вид геля и соответствующие последовательности ДНК и белка представлены на правом нижнем рисунке (**2**).

В современных автоматических секвенирующих устройствах используют четыре варианта ddNTP, которые ковалентно связаны с флуоресцентными метками четырех цветов и проявляются при обработке лазерным излучением. Это позволяет автоматически регистрировать появление каждого следующего продукта реакции. Сравнительно недавно были разработаны новые технологии, позволяющие значительно ускорить процесс секвенирования ДНК.


А. Библиотеки генов
библиотека генов в фаге
клетки хозяина
отпечаток на пластиковом фильтре
чашка с фаговыми бляшками
зонд
гибридизация
гибридизующаяся бляшка
отмывка, детекция зонда
ген
зонд
фильтр
выделение ДНК
рестрикция
репликация фага
клонированный ген
Б. Секвенирование ДНК
синтетический праймер
гибридизация однонитевой ДНК
+ 4 dNTP + ddGTP + полимераза
+ 4 dNTP + ddATP + полимераза
+ 4 dNTP + ddTTP + полимераза
+ 4 dNTP + ddCTP + полимераза
пример: G
= ddG
г гель-электрофорез
д визуализация фрагментов
е чтение (→): ACGATG…
1. Суть метода
G A T C
последовательность белка
последовательность ДНК
Phe
Tyr
Ala
Thr
Glu
Glu
Met
2. Результаты разделения

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР)

А. Электрофорез ДНК

Гель-электрофорез — простой и очень эффективный метод разделения фрагментов ДНК. Подвижность молекул в электрическом поле при заданном напряжении зависит от размера и формы молекул, а также от их заряда. В отличие от белков, для которых все эти три параметра могут варьировать, для нуклеиновых кислот отношение массы к заряду есть величина постоянная, поскольку все нуклеотидные компоненты имеют близкие массы и несут единичный отрицательный заряд. При проведении электрофореза в матрице с большим размером пор, в которой не происходит разделения по форме и размеру, подвижность молекул зависит только от их массы. В генной инженерии в качестве матрицы для электрофореза чаще всего используют гели из полисахарида **агарозы** (см. с. 42). Агарозные гели не очень прочные, и поэтому их заливают горизонтально в тех же пластиковых камерах, в которых затем проводят разделение фрагментов.

Для визуализации фрагментов после разделения гель помещают в раствор **бромистого этидия**. Этот интеркалирующий агент (с. 262) практически невидим в обычном свете, но флуоресцирует розовым цветом при облучении ультрафиолетом. В правой части рисунка представлен результат разделения двух фрагментов ДНК разной длины (дорожки 1 и 2). Сравнивая длину пробега фрагментов с длиной пробега маркерной ДНК (дорожка 3), можно определить размер фрагментов; в данном примере они составляют около 800 п.н. и около 1800 п.н. для первого и второго фрагментов соответственно. После окрашивания эти полосы можно вырезать из геля, экстрагировать из них ДНК и использовать ее для следующих экспериментов.

Б. Полимеразная цепная реакция

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — важный генно-инженерный метод, позволяющий воспроизвести (**амплифицировать**) любой фрагмент ДНК без привлечения рестрикционного анализа, векторов и клонирования (с. 266). Однако метод можно использовать только в том случае, если известна нуклеотидная последовательность искомого фрагмента. Для проведения реакции нужны два олигонуклеотидных **праймера**, каждый из которых гибридизируется с одной из нитей ДНК с двух сторон от выделяемого фрагмента. Кроме того, требуется достаточное количество четырех дезоксирибонуклеозидтрифосфатов и специальная термостабильная *ДНК-полимераза*. Праймеры получают методом химического синтеза, а полимеразу выделяют из термофильных бактерий.

На первом этапе образец нагревают примерно до 90 °С, чтобы разделить двойную спираль ДНК на две нити (а). Затем смесь охлаждают, чтобы произошла гибридизация с праймерами (б). Начиная от праймеров, на матрицах обеих нитей ДНК полимераза синтезирует две новые комплементарные нити одновременно в двух направлениях (в). Этот *цикл* ПЦР (цикл 1) *повторяют 20–30 раз* с той же самой реакционной смесью (циклы 2, 3 и т. д.). Циклический процесс нагревания и охлаждения выполняется в *термостате с программируемым температурным режимом*.

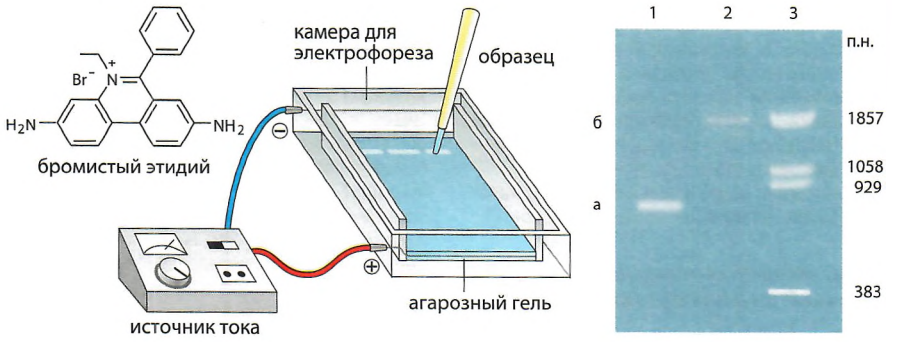
Только после третьего цикла начинают появляться двунитевые фрагменты, длина которых перекрывает расстояние между праймерами. Количество таких фрагментов в каждом цикле увеличивается приблизительно в два раза, и наконец практически все синтезируемые фрагменты достигают желаемой длины.

В. ДНК-типирование

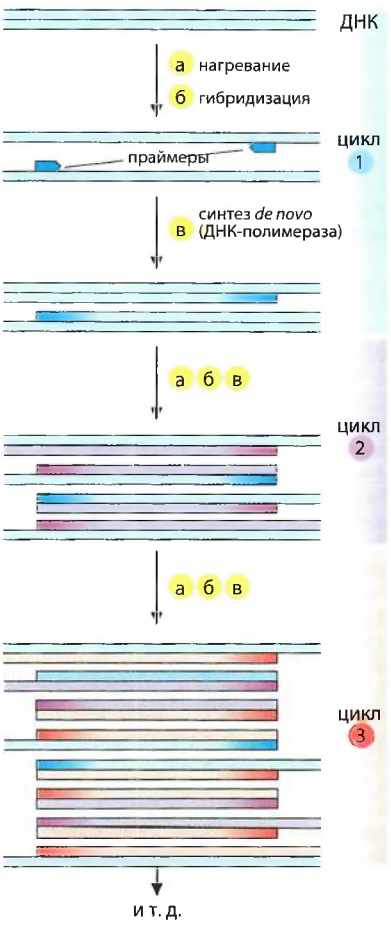
Возможность амплификации минимального количества ДНК методом ПЦР используется в ДНК-типировании. Этот метод применяется, например, в криминалистике для определения связи между подозреваемым и найденным на месте преступления биологическим материалом.

Метод в его современной версии использует наличие в человеческом геноме некодирующих повторов ДНК (с. 242), длина которых незначительно различается у разных людей. К числу таких последовательностей относятся *короткие тандемные повторы* (STR, от англ. *short tandem repeats*), характеризующиеся частым повторением последовательностей из двух нуклеотидов (например, -T-X-). Каждый STR встречается в виде повторов разной длины (от 5 до 15 вариантов), однако в ДНК каждого конкретного человека могут быть лишь один или два таких варианта. Если проанализировать комбинации вариантов разных STR в амплифицированной ДНК, можно получить **«генетический отпечаток»** того человека, чья ДНК была использована для анализа. Имея контрольный биологический материал (например, образец слюны), можно установить происхождение материала, обнаруженного на месте преступления.

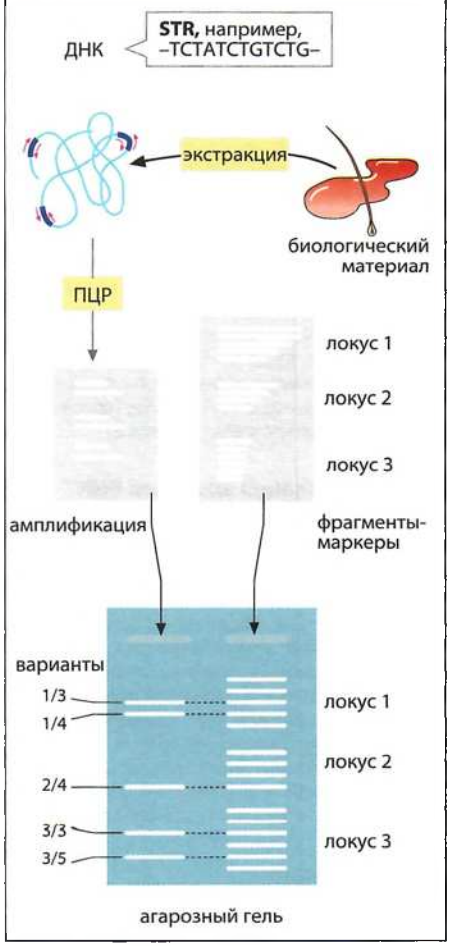
А. Электрофорез ДНК



Б. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)



В. ДНК-типирование



ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ В МЕДИЦИНЕ

Методы генной инженерии играют все более важную роль в медицинской диагностике (**А**, **Б**), а генетические подходы к лечению тяжелых заболеваний пока еще находятся на стадии становления («генная терапия», см. **В**). Высоким потенциалом для исследовательских и медицинских целей обладает новый метод *РНК-интерференции*, позволяющий экспериментальным образом «отключить» тот или иной ген (**Г**).

А. Диагностика серповидно-клеточной анемии методом ПДРФ

Точечные мутации в ДНК могут уничтожать последовательности, расщепляемые рестрикционными эндонуклеазами (с. 246). Поэтому рестрикционный анализ нормальной и поврежденной ДНК приводит к образованию фрагментов разной длины (так называемый полиморфизм длины рестрикционных фрагментов, **ПДРФ**). На рисунке в качестве примера изображена схема использования данного подхода для диагностики точечной мутации гена β-глобина, являющейся причиной *серповидно-клеточной анемии* (с. 310). Мутация в первом экзоне повреждает участок расщепления рестриктазой *Mst* II. При расщеплении с помощью *Mst* II этого участка ДНК у здорового человека и у больного образуются фрагменты разной длины: 1,2 + 0,2 тыс. п.н. или 1,4 тыс. п.н. Фрагменты можно разделить с помощью электрофореза (с. 270) и визуализировать с помощью специфического зонда (с. 268). Кроме того, метод позволяет отличить гетерозиготного носителя гена серповидно-клеточной анемии (дорожка 2) от гомозиготного носителя (дорожка 3).

Б. Идентификация вирусной РНК методом ОТ-ПЦР

При вирусной инфекции часто бывает трудно однозначно определить вид и штамм патогена. Для идентификации РНК вирусов можно использовать метод **ОТ-ПЦР**. В этой процедуре вирусную РНК сначала переводят в двунитевую последовательность ДНК с помощью *обратной транскриптазы* (ОТ, с. 246). А затем этот маленький фрагмент ДНК амплифицируют методом ПЦР, применяя специфические вирусные праймеры (с. 270). В результате для каждого патогена можно получить фрагмент характерной длины и идентифицировать его с помощью электрофореза, как описано выше (с. 270).

В. Генная терапия

Медицина до сих пор не нашла адекватного способа лечения больных с наследственными метаболическими нарушениями или онкологическими заболеваниями. Один из возможных способов борьбы с подобными заболеваниями — замена генов в поврежденных клетках (*генная терапия*). Однако пока эти методы еще не вошли в клиническую практику.

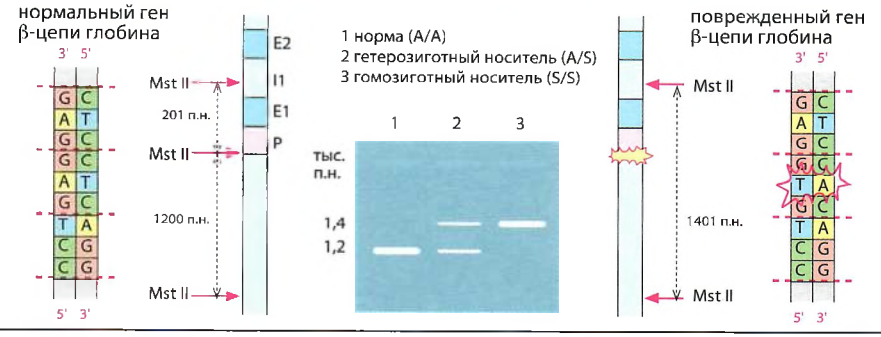
Здесь в качестве примера рассматривается лишь одно из многих потенциально возможных применений генной терапии. Если мутация повреждает фермент E1 (в центре), его субстрат B больше не превращается в продукт C, а накапливается в клетках. Это может привести к повреждению клеток под воздействием либо самого B, либо образующегося из него токсичного продукта X. Попытки лечения путем введения в организм фермента E1 не приведут к успеху, поскольку белки не могут самостоятельно проникать через клеточную мембрану. Однако теоретически возможно использовать в качестве переносчика вирусную частицу (с. 466), способную ввести в клетку *чужеродную ДНК* (для этой цели используются в основном аденовирусы или ретровирусы). Продукт гена может заменить дефектный E1 или конвертировать B в безвредный продукт Y. Другой подход состоит в использовании так называемых *миРНК* (**Г**). В данном примере это позволяет блокировать фермент E2 и, следовательно, предотвратить образование токсичного продукта X.

Г. РНК-интерференция

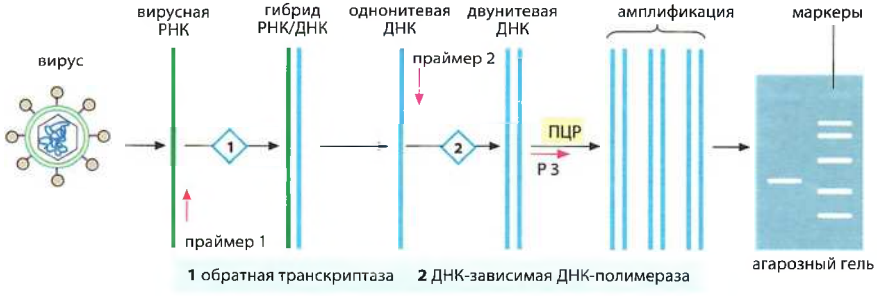
Сравнительно недавно было показано, что экспрессия генов регулируется не только на уровне транскрипции (с. 252), но также при участии малых молекул РНК. Так называемые малые интерферирующие РНК (**миРНК**, siRNA) получают, например, из вирусной ДНК путем репликации и расщепления *рибонуклеазой Дайсер* (Dicer) [**1**]. Образующиеся однонитевые фрагменты РНК, состоящие из 21–23 нуклеотидов, объединяются с белками в так называемый *комплекс RISC* (RNA-induced silencing complex), а затем такие комплексы связываются со специфическими молекулами мРНК. Это приводит к остановке трансляции данной мРНК и к ее расщеплению под действием каталитического компонента комплекса (*рибонуклеазы Аргонавт (Argonaut*, [**2**]), в результате ген теряет свою активность (поэтому комплекс и называют *silencing* — заглушающий).

Предшественники **микроРНК** (miRNA) закодированы в самом геноме. Транскрипты модифицируются еще в ядре, а при выходе в цитоплазму претерпевают дополнительное гидролитическое расщепление рибонуклеазой Дайсер. Действие зрелых микроРНК сходно с действием миРНК и тоже опосредовано RISC-комплексом.

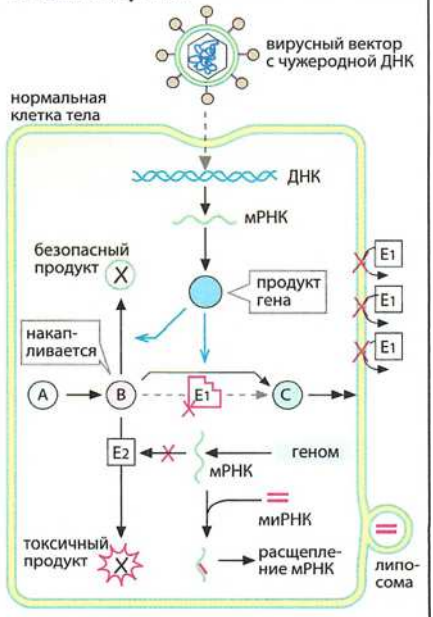
А. Диагностика серповидно-клеточной анемии методом ПДРФ



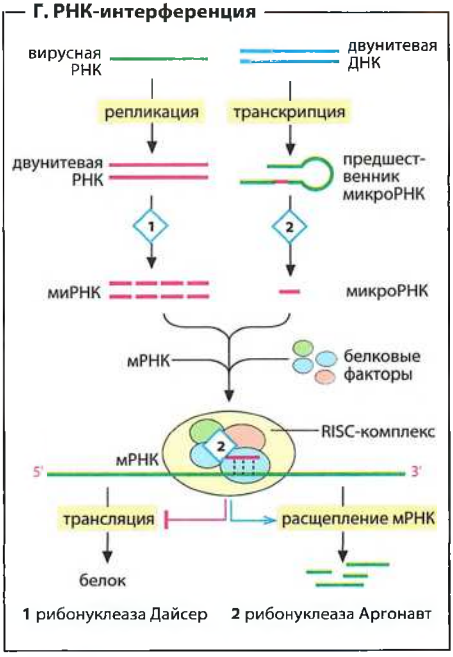
Б. Идентификация вирусной РНК методом ОТ-ПЦР



В. Генная терапия



Г. РНК-интерференция



Ткани и органы

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Большинство компонентов пищи (с. 392) не всасываются организмом в первоначальном виде. Организм может использовать в качестве питательных веществ только более простые молекулы, образующиеся в результате расщепления пищи. *Пищеварением* называют механическое и ферментативное расщепление пищи и всасывание образовавшихся продуктов.

А. Гидролиз пищи и всасывание питательных веществ

Процесс пищеварения начинается во рту с механического измельчения пищи при пережевывании. Содержащиеся в слюне ферменты скорее служат для поддержания гигиены ротовой полости, чем непосредственно для пищеварения. Полноценный процесс ферментативного расщепления компонентов пищи начинается в желудке. Пережеванная пища смешивается с пищеварительными ферментами, содержащимися в пищеварительном соке или связанными с поверхностью кишечного эпителия (с. 282). Практически все пищеварительные ферменты являются *гидролазами* (класс 3 в классификации ферментов, с. 82); они катализируют расщепление веществ с привлечением молекулы воды.

Белки сначала подвергаются денатурации под действием *соляной кислоты* (с. 280), что облегчает их дальнейшее расщепление *эндопептидазами* (протеиназами) желудочного сока и секрета поджелудочной железы. Пептиды, образовавшиеся в результате расщепления эндопептидазами, под действием *экзопептидаз* расщепляются далее на отдельные аминокислоты. Наконец, аминокислоты всасываются клетками слизистой оболочки кишечника путем ко-транспорта с ионами Na^+ (с. 220). Для каждой группы аминокислот существует своя транспортная система (с. 282).

Углеводы в основном присутствуют в пищевых продуктах в виде полимеров (крахмал и гликоген). Они расщепляются *панкреатической амилазой* до олигосахаридов, а затем гидролизуются до моносахаридов *гликозидазами*, локализованными на поверхности кишечного эпителия. Глюкоза и галактоза проникают в энтероциты за счет вторичного активного ко-транспорта с ионами Na^+ (с. 282). Кроме того, моносахариды попадают в клетки кишечника и в результате пассивного транспорта.

Нуклеиновые кислоты расщепляются на составные элементы под действием нуклеаз (*рибонуклеаз* и *дезоксирибонуклеаз*) из поджелудочной железы и тонкой кишки. Дальнейшее расщепление приводит к образованию пуриновых и пиримидиновых оснований, пентоз (рибоз и дезоксирибоз), фосфата и нуклеозидов (связанных с пентозой нуклеиновых оснований). Эти продукты всасываются клетками стенок кишечника в области тощей кишки.

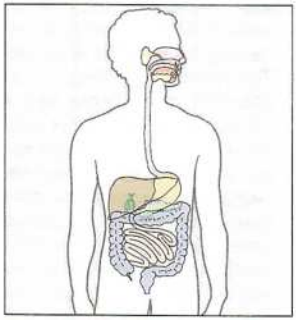
Сложность расщепления **липидов** связана с тем, что они не растворяются в воде. До начала ферментативного расщепления липиды образуют эмульсии с *желчными кислотами* и *фосфолипидами* из желчи (с. 330). Затем на поверхности раздела фаз жир/вода *панкреатическая липаза* в присутствии *колипазы* расщепляет триацилглицерины (с. 284). В продуктах распада содержатся *жирные кислоты*, *2-моноацилглицерины*, *глицерин* и *фосфаты* (из фосфолипидов). После всасывания эпителиальными клетками из жирных кислот, глицерина и 2-моноацилглицеринов вновь синтезируются жиры и направляются в лимфатическую систему (с. 284). Липиды в составе молока перевариваются легче, поскольку они уже находятся в виде эмульсии, и из них образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Расщепление этих липидов начинают *липазы* слюны и желудка.

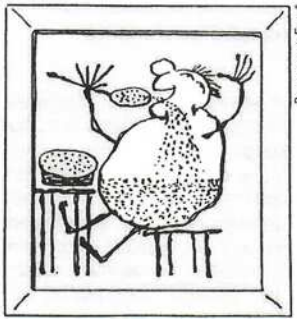
Неорганические компоненты пищи (вода, электролиты) и *витамины* напрямую всасываются в кишечнике. Иногда в этом процессе задействованы сложные транспортные системы.

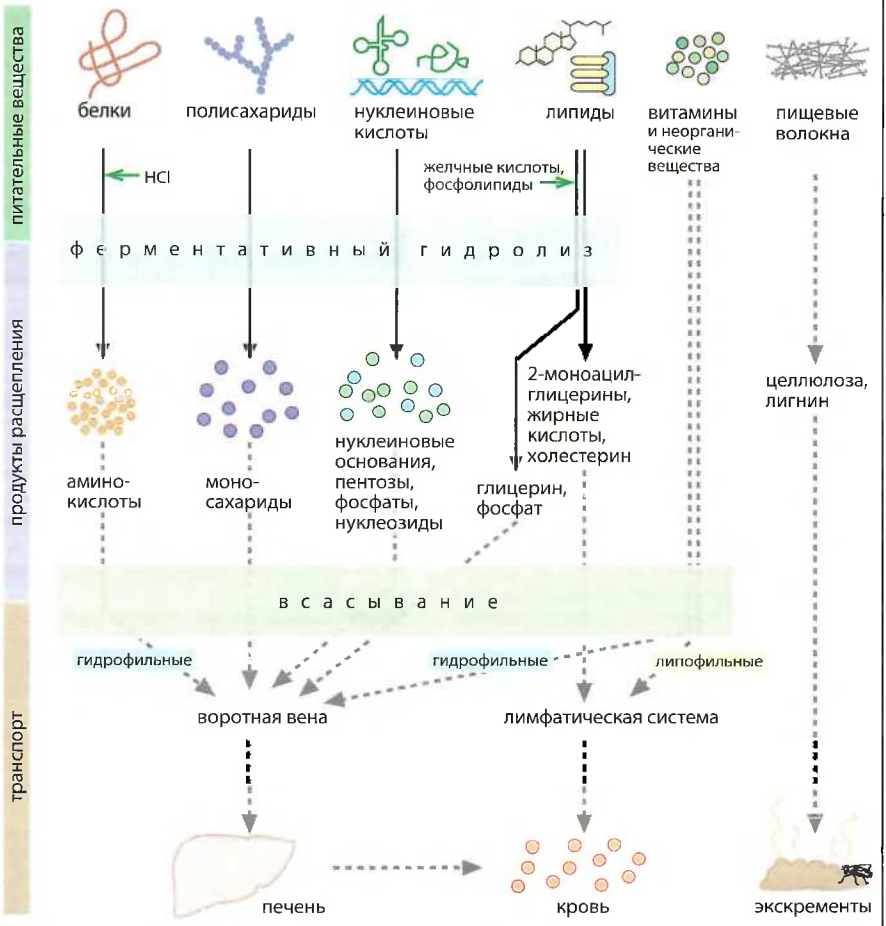
Высокомолекулярные неперевариваемые компоненты, такие, как волокна клеточной стенки растений, состоящие в основном из целлюлозы и лигнина, проходят через кишечник в неизмененном виде и вместе с отслоившимися клетками слизистой желудка составляют основную массу фекалий. Пищевые волокна как *балластный материал* помогают процессу пищеварения, связывая воду и усиливая перистальтику кишечника.

Питательные вещества, всасывающиеся эпителиальными клетками тощей и подвздошной кишки, через *воротную вену* направляются непосредственно в печень. Исключение составляют жиры, холестерин и жирорастворимые витамины, которые сначала высвобождаются энтероцитами в лимфу в виде *хиломикронов* (с. 284) и лишь затем поступают в кровь через грудной лимфатический проток.

А. Гидролиз пищи и всасывание питательных веществ







*Генрих Христиан Вильгельм Буш (1832–1908) – немецкий поэт-юморист и рисовальщик. — *Прим. перев.*

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ СЕКРЕТЫ

А. Жидкости пищеварительной системы

Слюна. Слюнные железы выделяют слабощелочной секрет, в котором кроме воды и солей содержатся **гликопротеины** (муцины), выполняющие функцию смазки, **антитела** и *ферменты*. Фермент *α-амилаза* расщепляет полисахариды, а *липаза* начинает гидролиз нейтральных жиров, содержащих жирные кислоты с короткой и средней цепью. Возможно, α-амилаза и расщепляющий муреин фермент *лизоцим* (с. 42) играют более важную роль в контроле размножения бактериальной флоры в полости рта, чем в процессе пищеварения (с. 358).

Желудочный сок. В желудке пищевая кашица смешивается с желудочным соком. Секретируемый слизистой оболочкой желудка желудочный сок содержит соляную кислоту и поэтому отличается чрезвычайно низким значением pH (от 1 до 3; с. 24). Еще в желудочном соке содержатся **слизь**, состоящая в основном из гликопротеинов (муцинов) и защищающая слизистую оболочку от соляной кислоты, **соли** и *пепсиноген* — профермент («зимоген») аспартатной протеиназы *пепсина* (с. 172, 280). Кроме того, слизистая желудка секретирует **гаптокоррин** и так называемый **«внутренний фактор»**. Оба фактора связывают витамин B_{12} и необходимы для его переноса в кишечник и всасывания в подвздошной кишке.

В желудке пепсин и родственные ему ферменты начинают ферментативное расщепление белков, которое продолжается 1–3 ч. Затем кислое содержимое желудка постепенно направляется в двенадцатиперстную кишку, где нейтрализуется щелочным секретом поджелудочной железы и смешивается с пузырной желчью.

Секрет поджелудочной железы. В ацинарных клетках поджелудочной железы образуется щелочной секрет (щелочные свойства связаны с наличием **гидрокарбоната**, HCO_3^-), буферной емкости которого достаточно для нейтрализации кислого содержимого желудка. Кроме того, в секрете поджелудочной железы содержатся многочисленные ферменты, которые катализируют гидролиз высокомолекулярных компонентов пищи. Все эти ферменты относятся к классу гидролаз и имеют pH-оптимум в нейтральной или слабощелочной области. Многие из них образуются и секретируются в виде проферментов (**«зимогенов»**) и активируются только в просвете кишечника (с. 282).

Эндопептидазы *трипсин*, *химотрипсин* и *эластаза* относятся к группе сериновых протеиназ (с. 172). Трипсин расщепляет специфические пептидные связи на С-конце от основных аминокислотных остатков (Arg и Lys), тогда как химотрипсин преимущественно действует на пептидные связи неполярных аминокислот (Tyr, Trp, Phe или Leu). Эластаза в основном расщепляет пептидные связи на С-конце от алифатических аминокислотных остатков (Gly Ala, Val или Ile). Образовавшиеся более мелкие пептиды подвергаются расщеплению *карбоксипептидазами*, которые относятся к экзопептидазам и отщепляют отдельные аминокислотные остатки от С-конца цепи (с. 172).

Наиболее важная эндогликозидаза поджелудочной железы, *α-амилаза*, катализирует расщепление α1→4-связей в полимерных углеводах, таких, как крахмал и гликоген. В результате расщепления выделяются мальтоза, мальтотриоза и некоторые другие олигосахариды. Для гидролиза липидов поджелудочная железа секретирует *липазу* со вспомогательным белком **колипазой** (с. 284), *фосфолипазу* A_2 и *стеринэстеразу*. Соли желчных кислот активируют эти ферменты путем образования мицелл (см. ниже). Некоторые гидролазы, в частности рибонуклеаза (РНКаза) и дезоксирибонуклеаза (ДНКаза), расщепляют содержащиеся в пище нуклеиновые кислоты.

Желчь. Печень образует жидкий секрет (желчь), который после обессоливания и обезвоживания накапливается в желчном пузыре, откуда поступает в двенадцатиперстную кишку. Важнейшие составляющие желчи — **вода** и неорганические *соли*, **желчные кислоты** и **соли желчных кислот** (с. 330), **фосфолипиды**, **желчные пигменты** (с. 200) и **холестерин**. Соли желчных кислот и фосфолипиды переводят нерастворимые липиды из пищи в состояние эмульсии и активируют липазы. Без желчи жиры практически не могут расщепляться, что вызывает стеаторею («жирный стул»). Кроме того, при недостатке желчи нарушается всасывание жирорастворимых витаминов.

Секрет тонкой кишки. Железы тонкой кишки (железы Либеркюна и Бруннера) секретируют в кишечник дополнительные **пищеварительные ферменты**. Вместе с ферментами микроворсинок кишечного эпителия (*пептидазами*, *гликозидазами* и др.) эти ферменты обеспечивают практически полный гидролиз компонентов пищи, предварительно расщепленных ферментами эндодействия.

После этого начинается всасывание питательных веществ.

A. Жидкости пищеварительной системы

Слюна

суточный объем 1,0–1,5 л
pH 7

вода	смачивает пищу
соли	
слизь	смазочное вещество
антитела	связывают бактерии
α-амилаза	расщепляет крахмал ↓
лизоцим	расщепляет стенки бактерий ↓
липаза	расщепляет жиры

Желчь

суточный объем 0,6 л
pH 6,9–7,7

вода	
HCO_3^-	нейтрализует желудочный сок
желчные кислоты	облегчают расщепление жиров
фосфолипиды	облегчают расщепление жиров
желчные пигменты	продукты выделения
холестерин	продукт выделения

↓ эндофермент ← экзофермент

компонент | функция

Желудочный сок

суточный объем 2–3 л
pH 1

вода	
соли	
HCl	денатурирует белки, убивает бактерии
слизь	защищает слизистую кишечника
пепсины	расщепляют белки ↓
химозин	расщепляет казеин ↓
триацилглицерин-липаза	расщепляет жиры
внутренний фактор, гаптокоррин	защищают витамин B_{12}

Секрет поджелудочной железы

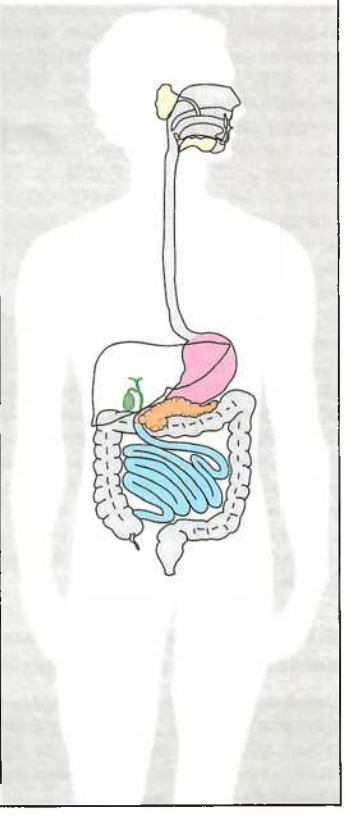
суточный объем 0,7–2,5 л
pH 7,7 (7,5–8,8)

вода	
HCO_3^-	нейтрализует желудочный сок
трипсин	расщепляет белки ↓
химотрипсин	расщепляет белки ↓
эластаза	расщепляет белки ↓
карбоксипептидазы	расщепляют пептиды ←
α-амилаза	расщепляет крахмал и гликоген ↓
триацилглицерин-липаза	расщепляет жиры
колипаза	кофактор липазы
фосфолипаза A_2	расщепляет фосфолипиды
холестеринэстераза	расщепляет эфиры холестерина
рибонуклеаза	расщепляет РНК ↓
дезоксирибонуклеаза	расщепляет ДНК ↓

Секреты тонкой кишки

суточный объем неизвестен
pH 6,5–7,8

аминопептидазы	расщепляют пептиды ←
дипептидазы	расщепляют дипептиды
α-глюкозидаза	расщепляет олигосахариды ↓
олиго-1,6-глюкозидаза	расщепляет олигосахариды ↓
β-галактозидаза	расщепляет лактозу
сахараза	расщепляет сахарозу
α,α′-трегалаза	расщепляет трегалозу
щелочная фосфатаза	расщепляет эфиры фосфорной кислоты
полинуклеотидазы	расщепляют нуклеиновые кислоты ↓
нуклеозидазы	расщепляют нуклеозиды ←
фосфолипазы	расщепляют фосфолипиды



ПРОЦЕСС ПИЩЕВАРЕНИЯ

После механического измельчения пищи при пережевывании начинается первый этап интенсивного химического расщепления, который происходит в желудке. Компоненты желудочного сока секретируются клетками разного типа. **Париетальные** (обкладочные) **клетки** синтезируют соляную кислоту, **главные клетки** выделяют пепсиноген, а **добавочные клетки** покрывают поверхность желудка защитным слоем слизи, содержащей очень крупные гликопротеины — **муцины**.

А. Образование соляной кислоты

Секреция **соляной кислоты** (ионов H^+ и Cl^-) париетальными клетками — активный процесс, протекающий против градиента концентрации с затратой АТФ. При значении pH 1 концентрация протонов в просвете желудка в 10^6 раз выше, чем в париетальных клетках (pH 7).

Протоны образуются из диоксида углерода (CO_2) и воды (H_2O). За счет диффузии CO_2 проникает из крови в париетальные клетки и взаимодействует с H_2O в реакции, катализируемой *карбоангидразой* (карбонатдегидратазой, [**1**]), что приводит к образованию протонов и гидрокарбоната (HCO_3^-). Протоны переносятся в просвет желудка в обмен на ионы K^+ с помощью мембранного фермента *H^+/K^+-АТФазы* [**2**] (транспортная АТФаза P-типа, с. 222). Гидрокарбонат переносится в интерстиций в электронейтральном транспортном процессе в обмен на ионы хлора (Cl^-) и далее поступает в кровь. Ионы Cl^- вслед за протонами через ионный канал поступают в просвет желудка.

Соляная кислота — важный компонент желудочного сока. Она активирует зимоген *пепсиноген*, превращая его в активную протеазу *пепсин* (с. 282), и создает оптимальный уровень pH для проявления активности пепсина. Кроме того, она вызывает денатурацию пищевых белков, облегчая их расщепление протеиназами, и уничтожает микроорганизмы, стерилизуя содержимое желудка. Ключевой фермент, ответственный за секрецию HCl, H^+/K^+-АТФаза, очень эффективно ингибируется препаратами из группы празолов, такими, как омепразол (с. 286).

Б. Регуляция секреции соляной кислоты, муцинов и пепсиногена

Секреторная активность *париетальных клеток* (секретируют HCl), *добавочных клеток* (секретируют муцины) и *главных клеток* (секретируют пепсиноген) регулируется нейромедиаторами, гормонами и посредниками.

Регуляция секреторной активности желудка осуществляется через сеть сигнальных путей под действием внешних стимулов (пептидов и аминокислот в просвете желудка), внутренних стимулов (блуждающий нерв) и по механизму обратной связи (H^+ в просвете желудка).

Секрецию HCl стимулирует тканевый пептидный гормон **гастрин**, производимый *G-клетками*, медиатор **гистамин** (с. 446), секретируемый *энтерохромаффиноподобными клетками* (*ECL-клетками*), а также вегетативная нервная система — через нейромедиатор **ацетилхолин**. Пептид **соматостатин**, выделяемый D-клетками, и некоторые *простагландины* (с. 448) оказывают ингибирующее действие. Гастрин относится к группе **гормонов желудочно-кишечного тракта** (с. 446).

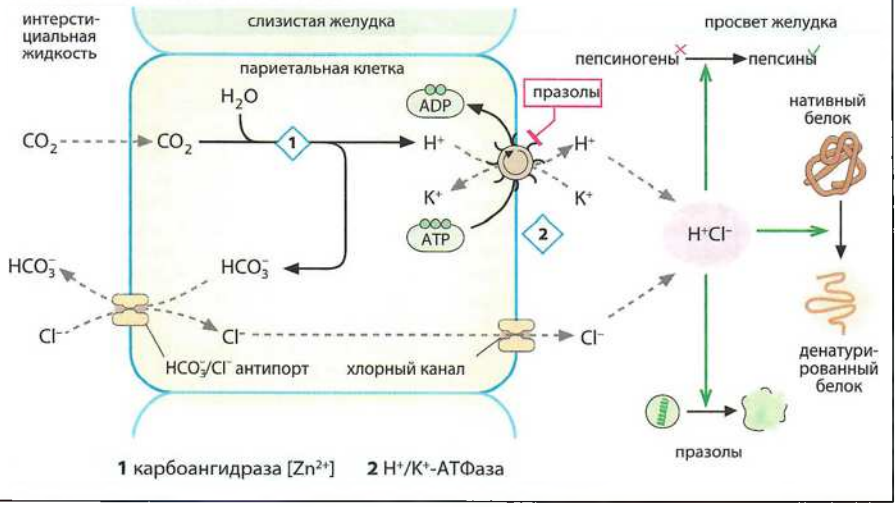
Гастрин и ацетилхолин также стимулируют *образование и секрецию пепсиногена главными клетками*.

Секрецию муцинов добавочными клетками стимулируют ацетилхолин, **секретин** и **простагландин E1** (ПГЕ1), а ингибируют **глюкокортикоиды**.

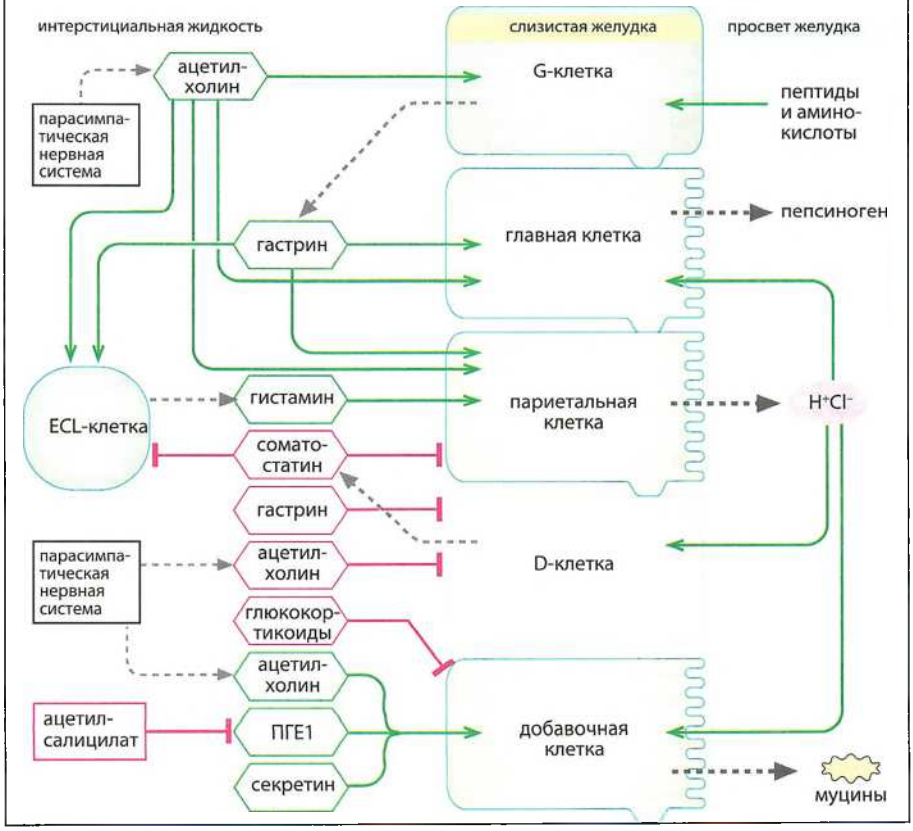
■ Дополнительная информация

Защита от саморастворения. Чтобы предотвратить растворение собственных тканей организма, большинство ферментов желудка и поджелудочной железы секретируются в двенадцатиперстную кишку в форме неактивных *проферментов* (зимогенов). После отщепления пептидных фрагментов под действием кислой среды **желудка** пепсиногены превращаются в пепсины. Поскольку pH-оптимум пепсинов находится в кислой области, они активны только в кислом желудочном соке. Муцины защищают стенки желудка от саморастворения, покрывая их защитной пленкой. Ингибиторы протеиназ **в поджелудочной железе** обеспечивают дополнительную защиту от нежелательной активации панкреатических ферментов. Преждевременно активированные зимогены немедленно инактивируются путем образования комплексов с ингибиторами (с. 282). Важную роль в секрете поджелудочной железы играет **трипсиноген**. В процессе протеолитического расщепления в кишечнике он превращается в активный трипсин; эту реакцию катализирует *энтеропептидаза* — мембранный фермент, находящийся на поверхности энтероцитов. Затем трипсин активирует дополнительные молекулы трипсиногена и других проферментов.

А. Образование соляной кислоты



Б. Регуляция секреции соляной кислоты, муцинов и пепсиногена



ВСАСЫВАНИЕ I

Всасывание продуктов ферментативного расщепления начинается в тонкой кишке. Только этиловый спирт и короткоцепочечные жирные кислоты частично всасываются в желудке.

Всасыванию благоприятствует большая площадь внутренней поверхности кишечника. Липофильные молекулы проникают через плазматическую мембрану клеток слизистой оболочки просто за счет диффузии, тогда как для переноса полярных молекул нужны *переносчики* (облегченная диффузия, с. 220). Во многих случаях этот процесс сопровождается ко-транспортом ионов Na^+ и H^+. В данном случае разность концентраций ионов Na^+ (высокая в просвете желудка и низкая в слизистых клетках) способствует переносу питательных веществ против градиента концентрации (*вторичный активный транспорт*, с. 228).

А. Расщепление белков и полисахаридов

Расщепление белков начинается в желудке и продолжается в тонкой кишке. После денатурации соляной кислотой (с. 280) полипептиды расщепляются до олигопептидов под действием *пепсина* [**1**] и панкреатических ферментов *трипсина* [**2**], *химотрипсина* [**3**] и *эластазы* [**4**]. Далее олигопептиды гидролизуются под действием *карбоксипептидаз A* и *B* [**5**]. В расщеплении белков одновременно участвуют протеиназы с разной субстратной специфичностью. Наконец, большинство олигопептидов расщепляется до отдельных аминокислот *аминопептидазами* [**6**] щеточной каемки.

Наиболее важные перевариваемые **углеводы** — крахмал, лактоза и сахароза. Под действием ферментов в тонкой кишке они полностью расщепляются на моносахариды. **Полисахариды** гидролизуются эндогликазидазой слюны и секрета поджелудочной железы *α-амилазой* [**7**], которая действует на α1→4-гликозидные связи. Затем образующиеся **олигосахариды** (остаточные декстрины) расщепляются дальше под действием экзогликозидаз. К ним относятся олигосахаридазы и дисахаридазы: *глюкоамилаза* [**8**], *сахараза-изомальтаза* [**9**], *трегалаза* [**10**] и *β-галактозидазный комплекс* (с лактазной активностью [**11**]). Все эти ферменты прочно связаны с плазматической мембраной клеток щеточной каемки непосредственно или через гликозилфосфатидилинозит (GPI).

Целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, пектины и сходные с ними *растительные углеводы* человеческими ферментами не расщепляются.

Б. Активация зимогенов

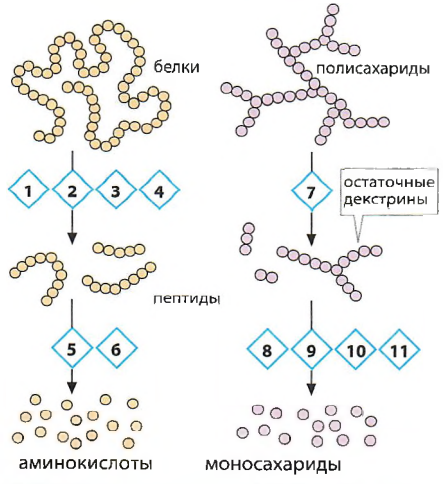
Многие пищеварительные ферменты секретируются в желудочно-кишечный тракт в виде проферментов и активируются только в результате *ограниченного протеолиза*. *Пепсиноген* превращается в пепсин под действием кислоты в желудке (с. 280). *Трипсиноген* из секрета поджелудочной железы под действием *энтеропептидазы* («энтерокиназы») в тонкой кишке превращается в трипсин. Затем трипсин активирует другие зимогены секрета поджелудочной железы: *химотрипсиноген*, *проэластазу*, *прокарбоксипептидазы* и *профосфолипазу* A_2. Кроме того, в процессе аутокатализа (с. 172) трипсин активирует сам себя. Преждевременная активация трипсиногена в поджелудочной железе предотвращается **ингибиторами трипсина**.

В. Всасывание сахаров и аминокислот

Высвобожденные гликозидазами **моносахариды** с помощью разнообразных специфических **переносчиков** проникают в клетки кишечного эпителия. *Вторичный активный транспорт* на люминальной (обращенной в просвет кишечника) стороне клеточной мембраны служит для захвата глюкозы и галактозы, которые котранспортируются вместе с ионами Na^+ натрие-во-глюкозным переносчиком (SGLT). Градиент Na^+ на базальной стороне клетки поддерживается *Na^+/K^+-АТФазой*. Затем пассивный переносчик глюкозы Glut-2 (с. 222) высвобождает глюкозу и галактозу в кровь. **Фруктоза** и другие моносахариды всасываются энтероцитами по механизму облегченной диффузии с помощью переносчика Glut-5 и высвобождаются в кровь с помощью Glut-2 (с. 222).

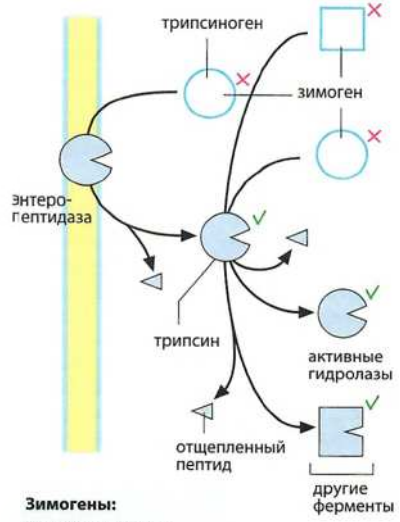
Для переноса **аминокислот** существуют *группоспецифические транспортные системы*. Анионные (кислые) и нейтральные аминокислоты всасываются с помощью *вторичного активного транспорта* (ко-транспорта с ионами Na^+), тогда как катионные (основные) кислоты поглощаются по механизму антипорта с нейтральными аминокислотами. **Дипептиды** и **трипептиды** всасываются за счет ко-транспорта с ионами H^+, а затем расщепляются внутриклеточными пептидазами (не показано). Наконец, аминокислоты высвобождаются в кровь путем *облегченной диффузии*.

А. Расщепление белков и полисахаридов



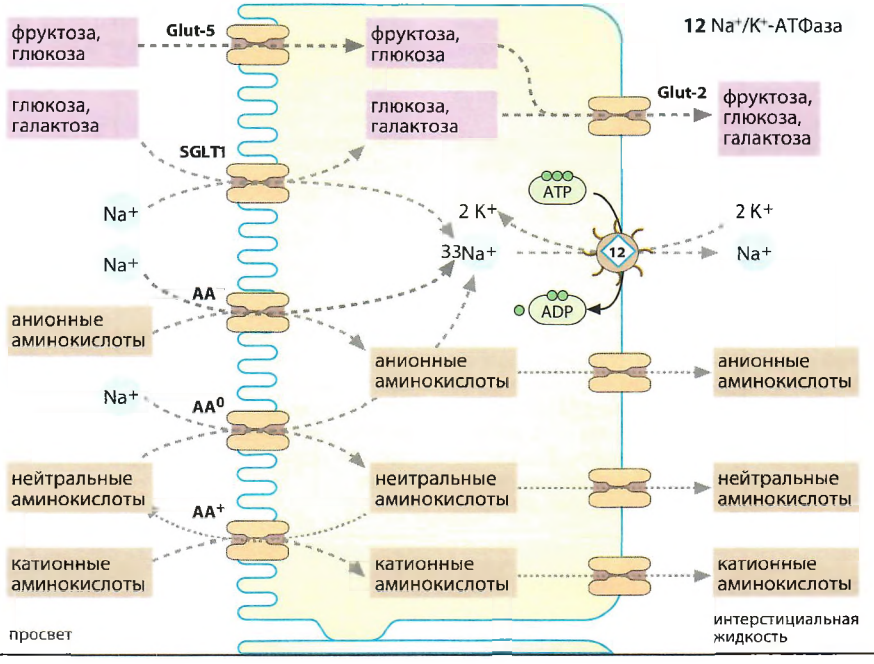
1 пепсин
2 трипсин
3 химотрипсин
4 эластаза
5 карбоксипептидазы A и B
6 аминопептидазы
7 α-амилазы
8 глюкоамилаза
9 сахараза-изомальтаза
10 трегалаза
11 β-гликозидазный комплекс

Б. Активация зимогенов



Зимогены:
химотрипсиноген
прокарбоксипептидазы
проэластаза
профосфолипаза A_2
трипсиноген

В. Всасывание сахаров и аминокислот



ВСАСЫВАНИЕ II

Жиры составляют наиболее важную группу пищевых липидов, но они плохо растворяются в воде. Чем больше площадь поверхности контакта жира и воды, т. е. чем более мелкодисперсные эмульсии образуют жиры, тем эффективнее осуществляется их гидролиз ферментами.

А. Гидролиз жиров

Расщепление жиров в желудочно-кишечном тракте катализируют липазы, наиболее важной из которых является *панкреатическая липаза* [**1**]. Субстраты липаз, триацилглицерины, практически недоступны для действия ферментов в водной среде в просвете кишечника, поскольку за счет гидрофобных взаимодействий они собираются в крупные капли (с. 34). Амфифильные составляющие желчи (**желчные кислоты** и **их соли**, а также **фосфолипиды**) помогают расщеплению жиров, превращая крупные капли в тонкую **эмульсию** с гораздо большей площадью поверхности. При помощи вспомогательного белка *колипазы* соли желчных кислот опосредуют связывание *липазы триацилглицеринов* с эмульгированными липидами, а также их активацию. Процесс запускается конформационным изменением С-концевого домена фермента, в результате которого открывается активный центр.

Активированная липаза гидролизует сложноэфирные связи в жирах, превращая капельки эмульсии в мелкие **мицеллы** (с. 34), компоненты которых в конечном итоге поглощаются энтероцитами. Желчные кислоты вновь всасываются в подвздошную кишку (с. 330).

Для расщепления липидов требуется сокращение желчного пузыря и выделение секрета из поджелудочной железы. При попадании содержимого желудка в тонкую кишку кишечный гормон **холецистокинин** (с. 446) запускает оба процесса.

Липазы содержатся в слюне, желудочном соке и секрете поджелудочной железы. Эти ферменты обладают некоторой субстратной специфичностью, предпочитая субстраты с определенной длиной цепи жирных кислот, определенное значение pH, а также положение расщепляемой связи. Так, *липаза триацилглицеринов* специализируется на расщеплении жиров, а *фосфолипаза* A_2 (ФЛА2) преимущественно расщепляет фосфолипиды у атома С2 в остатке глицерина. ФЛА2 образуется в поджелудочной железе в виде профермента (с. 282).

Б. Всасывание и синтез липидов

Панкреатическая липаза [**1**] расщепляет сложноэфирные связи в жирах (триацилглицеринах), преимущественно в положениях 1 и 3 в остатке глицерина. В результате образуются **жирные кислоты** и **2-моноглицериды**, которые остаются в составе мицелл вместе с другими пищевыми липидами (лизолецитинами, холестерином, жирорастворимыми витаминами). Далее эти липиды всасываются в зоне контакта между мицеллами и микроворсинками клеток кишечного эпителия, возможно, за счет диффузии.

Коротко- и среднецепочечные жирные кислоты (C_4–C_{10}) лучше растворимы и могут всасываться без помощи мицелл.

В результате полного гидролиза триацилглицеринов также образуется некоторое количество глицерина.

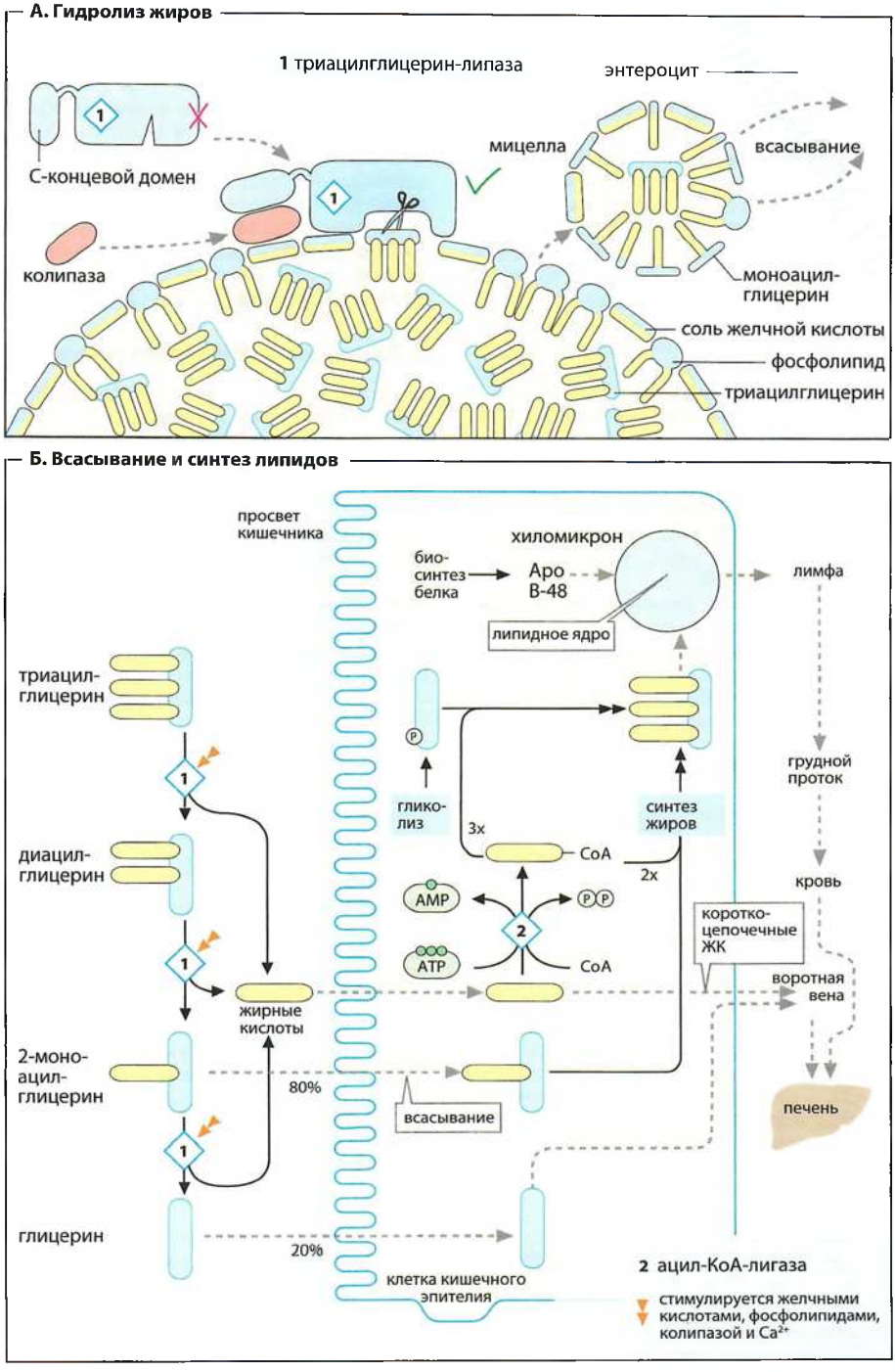
В клетках слизистой оболочки длинноцепочечные жирные кислоты (C_{10}–C_{18}) активируются под действием *АТФ-зависимой лигазы* [**2**] (превращаются в ацил-КоА) и соединяются с 2-моноацилглицеринами, вновь превращаясь в жиры (триацилглицерины). Этот путь синтеза жиров отличается от пути синтеза в печени и жировой ткани, который протекает через образование фосфатидных кислот (с. 164).

Вновь синтезированные жиры упаковываются клетками кишечника в **хиломикроны**. Клетки кишечного эпителия синтезируют эти **липопротеиновые комплексы** (с. 292), чтобы перевести абсорбированные липиды в водорастворимую форму для последующего транспорта.

Образование хиломикронов в энтероцитах начинается с синтеза **апопротеина B-48** (Apo B-48). Этот белок кодируется тем же геном, что и Apo B-100 в печени, однако Apo B-48 намного короче, поскольку при созревании первичного транскрипта в последовательности РНК появляется дополнительный стоп-кодон (не показано).

Упакованные хиломикроны выводятся в лимфу путем экзоцитоза, а затем проникают в кровоток через грудной лимфатический проток, не проходя через печень. Они переносят не только жиры, но также *фосфолипиды*, *холестерин* и *жирорастворимые витамины*.

Короткоцепочечные жирные кислоты (< C_8), например из молочных жиров, не включаются в состав жиров, а выводятся энтероцитами непосредственно в кровь. С кровотоком через воротную вену они достигают печени. Абсорбированный глицерин тоже может доставляться этим путем.


А. Гидролиз жиров
1 триацилглицерин-липаза
энтероцит
мицелла
всасывание
С-концевой домен
колипаза
моноацил-глицерин
соль желчной кислоты
фосфолипид
триацилглицерин
Б. Всасывание и синтез липидов
просвет кишечника
хиломикрон
био-синтез белка
Apo B-48
лимфа
липидное ядро
триацил-глицерин
грудной проток
гликолиз
3x
синтез жиров
диацил-глицерин
CoA
2x
кровь
AMP
ATP
коротко-цепочечные ЖК
воротная вена
жирные кислоты
2-моноацил-глицерин
80%
всасывание
печень
глицерин
20%
клетка кишечного эпителия
2 ацил-КоА-лигаза
стимулируется желчными кислотами, фосфолипидами, колипазой и Ca2+

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

А. Гастрит и язва

В норме в желудке соблюдается равновесие между образованием **соляной кислоты** (HCl) и **муцинов** (с. 278). Нарушение этого равновесия может приводить к повреждению тканей желудка. Причин развития **гастритов** (воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка) и **язвы** может быть несколько. Например, образование муцинов может подавляться **глюкокортикоидами** (эндогенная причина — стресс, экзогенная причина — медицинские препараты). Такое же действие оказывают **ингибиторы синтеза простагландинов** (нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, такие, как *ацетилсалициловая кислота*, с. 448). Напротив, повышение уровня секреции HCl может быть вызвано усилением стимуляции блуждающего нерва (под действием *никотина* или *алкоголя*) или повышением концентрации *гистамина* или *гастрина* (с. 280). Кроме того, язва и гастрит часто развиваются вследствие заражения бактерией *Helicobacter pylori*, адаптированной к кислой среде желудка.

Первой мерой для снижения концентрации HCl является употребление нейтрализующих кислоту препаратов (**антацидов**). Кроме того, образование кислоты можно подавить с помощью **ингибиторов H^+/K^+-АТФазы**, таких, как *омепразол*. Эти препараты являются пролекарствами и переходят в активную форму только в кислой среде желудка, где необратимо блокируют протонную помпу путем образования ковалентной связи. **Антигистаминные препараты** (H_2-блокаторы), такие, как *ранитидин*, влияют на регуляцию синтеза HCl (с. 280). Для борьбы с *H. pylori* применяют **антибиотики**.

Б. Нарушение переваривания углеводов

Непереваренные углеводы служат источником питания для бактерий, населяющих толстую кишку. Продуктами метаболизма бактерий в толстой кишке являются **газы** (главным образом H_2, CO_2 и CH_4), **короткоцепочечные жирные кислоты** и **лактат**. Газы вызывают метеоризм, жирные кислоты всасываются клетками слизистой оболочки толстой кишки, а лактат задерживает воду, что может привести к диарее.

Горох, **фасоль** и **чечевица** содержат олигосахариды, состоящие из связанных 1,6-связью остатков галактозы, а также крахмал; эти соединения не могут полностью расщепляться человеческими дисахаридазами.

Недостаточность лактазы у взрослых людей (**непереносимость лактозы**) — довольно распространенное заболевание. Его симптомы можно сгладить, если не употреблять молочные продукты, содержащие лактозу, или принимать гастрорезистентные препараты лактазы.

К другим нарушениям пищеварения относится врожденная недостаточность дисахаридаз в щеточной каемке и переносчиков отдельных моносахаридов. Подобные дефекты приводят к нарушению всасывания соответствующих сахаров. Примерами таких заболеваний могут служить **непереносимость сахарозы** (дефект *сахаразы-изомальтазы*) и некоторые формы **непереносимости фруктозы** (дефект Glut-5, с. 222).

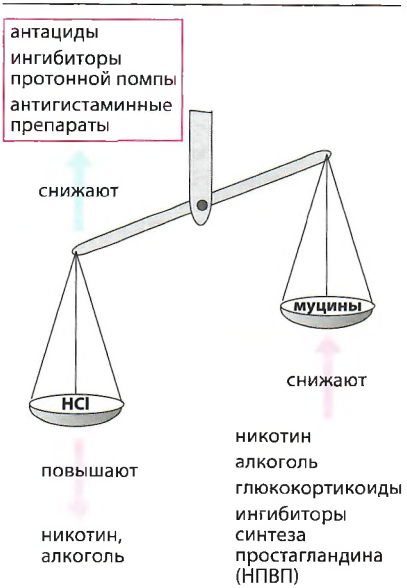
В. Блокаторы и заменители жиров

Некоторые подходы к лечению ожирения основаны на ограничении всасывания питательных веществ. Одна из возможностей заключается в приеме лекарств, блокирующих метаболизм жиров. С этой целью применяют ингибиторы желудочной и панкреатической липазы, известные как **«блокаторы жиров»**, такие, как *орлистат* — производное бактериального липостатина. При приеме таких препаратов значительная часть пищевых жиров выводится из организма в непереваренном виде. Другая возможность состоит в употреблении заменителей пищевых жиров, которые имеют похожий вкус и консистенцию, но не перевариваются в организме. Один из таких искусственных продуктов — заменитель жира *«Олестра»* (производится только в США). Это производное сахарозы полностью этерифицировано остатками жирных кислот (октаацетилсахароза). Поскольку это вещество не расщепляется липазами желудочно-кишечного тракта, оно выводится из организма в неизменном виде.

Нарушения всасывания аминокислот (не показано). Встречаются дефекты различных переносчиков аминокислот (с. 282). При **цистинурии** нарушено всасывание основных аминокислот (Arg, Lys и Orn), а также *цистина* из просвета кишечника и из первичной мочи в проксимальных почечных канальцах. При достаточно редко встречающейся **болезни Хартнупа** нарушено всасывание нейтральных аминокислот. Основным результатом этой патологии является *недостаточность триптофана*.

А. Гастрит и язва

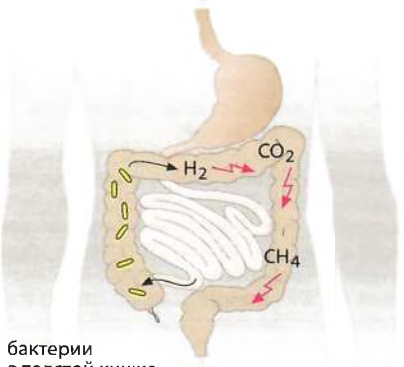




Б. Нарушение переваривания углеводов

Причины:

- лактоза при недостаточности лактазы
- фруктоза при недостаточности Glut-5
- сахароза при дефекте сахаразы-изомальтазы
- олигосахариды из бобовых



бактерии в толстой кишке производят

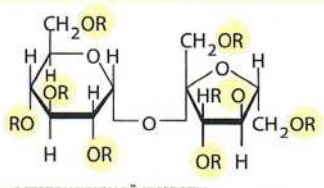
Газы	Коротко-цепочечные ЖК	Лактат
H_2 CO_2 CH_4	уксусная пропионовая масляная	удерживает воду
↓	↓	↓
метеоризм	всасываются	диарея

В. Блокаторы и заменители жиров



R и R′ — алкильные группы

орлистат



R — остаток жирной кислоты

Олестра™

КРОВЬ: СОСТАВ И ФУНКЦИИ

Кровь составляет около 8% массы тела человека. Она состоит из **клеток** и клеточных фрагментов, содержащихся в водной среде — **плазме крови**. Доля клеточных элементов в общем объеме крови (*гематокрит*) составляет около 45%.

А. Функции крови

Кровь — главная транспортная среда организма. Она служит для поддержания гомеостаза и играет решающую роль в защите от патогенов.

Транспорт. Кровь переносит по организму *газы* — кислород и углекислый газ. Она обеспечивает *обмен веществ между органами*, забирает из тканей *конечные продукты метаболизма* и переносит их в легкие, печень и почки для выведения. Кроме того, кровь распределяет по организму *гормоны* (с. 424).

Гомеостаз. Кровь обеспечивает сбалансированное распределение воды в сосудистых тканях организма, в клетках (во внутриклеточном пространстве) и во внеклеточном пространстве. Вместе с легкими, печенью и почками кровь участвует в поддержании кислотно-основного баланса (с. 302). Осуществляемый кровью контролируемый транспорт тепла необходим для *регуляции температуры тела*.

Защита. В организме существуют как специфические, так и неспецифические механизмы защиты от патогенов. Систему защиты формируют клетки иммунной системы и некоторые *белки плазмы* (с. 312).

Самозащита. Для предотвращения потери крови в результате повреждения сосудов в крови существуют системы для остановки кровотечения и свертывания крови (гемостаз, с. 304). Растворение кровяных сгустков (фибринолиз) тоже осуществляется собственными компонентами крови (с. 306).

Б. Клеточные элементы

Среди клеток крови различают эритроциты (красные кровяные клетки), лейкоциты (белые кровяные клетки) и тромбоциты.

Эритроциты отвечают за транспорт газов. О функциях тромбоцитов подробнее говорится на с. 296–300.

К **лейкоцитам** относятся различные формы гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Все эти иммунные клетки выполняют защитную функцию (с. 312). *Нейтрофилы*, *моноциты* и *макрофаги*, образованные из моноцитов, являются фагоцитами; их функция заключается в поглощении и расщеплении проникших в организм чужеродных частиц. *Лимфоциты* бывают двух видов: В-лимфоциты синтезируют *антитела*, а Т-лимфоциты регулируют иммунный ответ и разрушают инфицированные вирусом клетки и опухолевые клетки. *Эозинофильные* и *базофильные гранулоциты* выполняют защитную функцию, обезвреживая различных паразитов.

Тромбоциты — это клеточные фрагменты, образующиеся в костном мозге из клеток-предшественников, называемых мегакариоцитами. Функция тромбоцитов заключается в обеспечении гемостаза (с. 304).

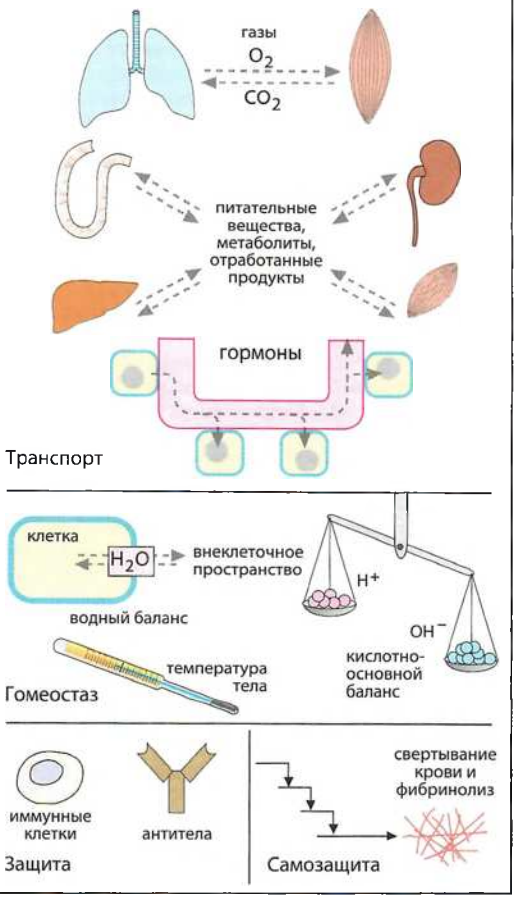
В. Плазма крови: состав

Плазма крови — водная среда, в которой растворены электролиты, питательные вещества, метаболиты, белки, витамины, микроэлементы и сигнальные молекулы. Жидкую фазу коагулированной (свернувшейся) крови называют **сывороткой**. В отличие от плазмы, она не содержит фибрина и других белков, отделяющихся при коагуляции (с. 304).

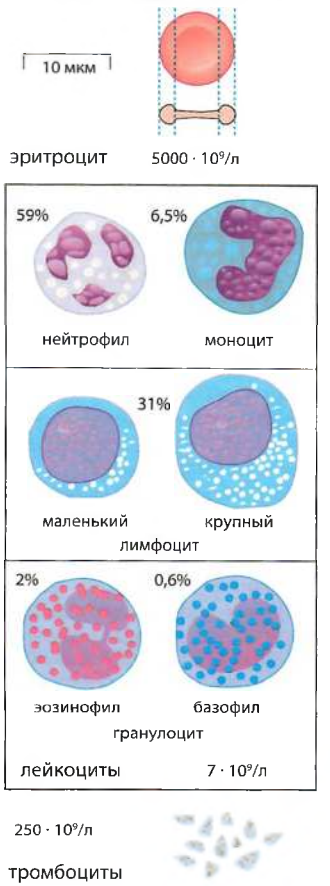
В клинической практике часто анализируют состав плазмы крови. По сравнению с цитоплазмой клеток в плазме крови содержится достаточно много электролитов, таких, как ионы Na^+, Ca^{2+} и Cl^-. Напротив, концентрация K^+, Mg^{2+} и фосфатов в клетках выше, чем в плазме. Концентрация белков тоже выше во внутриклеточном пространстве. Электролитный состав плазмы крови близок к составу морской воды, поскольку ранние формы жизни появились именно в море. Так называемый **физиологический раствор** (0,9%, или 0,15 моль/л NaCl) обладает практически таким же осмотическим давлением, как плазма крови (изотонический раствор).

В таблице представлен список наиболее важных **метаболитов**, содержащихся в плазме крови, и указан диапазон их нормальных концентраций.

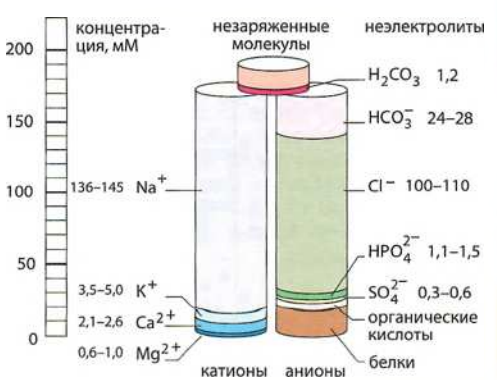
А. Функции крови



Б. Клеточные элементы



В. Плазма крови: состав



Метаболит	Концентрация
Глюкоза	3,6–6,1 мМ
Лактат	0,4–1,8 мМ
Пируват	0,07–0,11 мМ
Мочевина	3,5–9,0 мМ
Мочевая кислота	0,18–0,54 мМ
Креатинин	0,06–0,13 мМ
Аминокислоты	2,3–4,0 мМ
Аммиак	0,02–0,05 мМ
Липиды (общие)	5,5–6,0 г/л
Триацилглицерины	1,0–1,3 г/л
Холестерин	1,7–2,1 г/л

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

В количественном отношении белки — главный растворимый компонент плазмы крови. Их концентрация колеблется от 60 до 80 г/л, что составляет примерно 4% всех белков организма. К функциям белков плазмы относится транспорт веществ, регуляция водного баланса, гемостаз и защита от патогенов.

А. Белки плазмы крови

В плазме крови человека содержится около 100 белков. В зависимости от поведения при электрофорезе (см. ниже) их принято разделять на *пять фракций*: **альбумины** и **α1-**, **α2-**, **β-** и **γ-глобулины**. Изначально разделение на альбумины и глобулины было основано на разной растворимости этих белков: альбумины растворяются в чистой воде, а глобулины растворимы только в солевом растворе.

Преобладающим белком плазмы крови является **альбумин**; его концентрация достигает 45 г/л. Именно из-за своей высокой концентрации альбумин играет важную роль в поддержании **коллоидно-осмотического давления** и служит важным резервом аминокислот. В молекуле альбумина есть центры связывания для неполярных веществ, поэтому он функционирует как транспортный белок, перенося длинноцепочечные жирные кислоты, билирубин, лекарства и некоторые стероидные гормоны и витамины. Наконец, сывороточный альбумин связывает ионы Ca^{2+} и Mg^{2+}, а также Zn^{2+} и Cu^{+}. Это один из немногих негликозилированных белков плазмы. К альбуминовой фракции также относится *транстиретин* (преальбумин), который вместе с другими белками отвечает за перенос гормона тироксина и его метаболитов (с. 436).

В таблице перечислены важные глобулины и указаны их масса и функции. Представители α и β-глобулинов участвуют в транспорте липидов (липопротеинов, с. 292), гормонов, витаминов и ионов металлов. К этим же фракциям относятся факторы коагуляции, ингибиторы протеаз и компоненты системы комплемента (с. 318). Растворимые антитела (иммуноглобулины, с. 320) входят в состав фракции γ-глобулинов.

Синтез и расщепление. Большинство белков плазмы синтезируется в печени. Исключением являются иммуноглобулины, секретируемые В-лимфоцитами (так называемыми плазматическими клетками, с. 314), и пептидные гормоны, образуемые клетками эндокринных желез.

Почти все белки плазмы, за исключением альбумина, являются *гликопротеинами*. Они содержат присоединенные N- или О-гликозидными связями олигосахаридные последовательности (с. 44). Часто концевой группой олигосахарида является остаток N-ацетилнейраминовой кислоты (сиаловой кислоты, с. 40). Ферменты *нейраминидазы* на поверхности сосудистого эндотелия постепенно отщепляют остатки сиаловой кислоты, в результате чего на поверхности белков оказываются остатки галактозы. Такие *асиалогликопротеины* (гликопротеины, лишенные сиаловой группы) распознаются и связываются рецепторами галактозы на поверхности гепатоцитов. Это позволяет печени захватывать и уничтожать старые белки плазмы. Таким образом, олигосахариды на поверхности белков определяют продолжительность жизни этих белков, которая обычно измеряется сутками или неделями.

В таблице перечислены не все важнейшие белки плазмы. В частности, не названы некоторые факторы свертывания крови и системы фибринолиза (с. 304), факторы системы комплемента (с. 318), ингибиторы протеиназ: α1-антипротеиназа (α1-антитрипсин) и α2-макроглобулин, а также различные лектины (углевод-связывающие белки).

В норме концентрация белков плазмы поддерживается на постоянном уровне, однако при нарушении работы органов, участвующих в синтезе и расщеплении этих белков, может изменяться их распределение. Например, при серьезных повреждениях тканей образующиеся цитокины (с. 450) могут вызывать усиление синтеза **белков острой фазы**, к которым относятся *С-реактивный белок*, *гаптоглобин*, *фибриноген*, *компонент системы комплемента С3* и другие. При некоторых заболеваниях (*диспротеинемия*) изменяется концентрация отдельных белков плазмы, что можно обнаружить при электрофорезе.

Б. Электрофорез на носителе

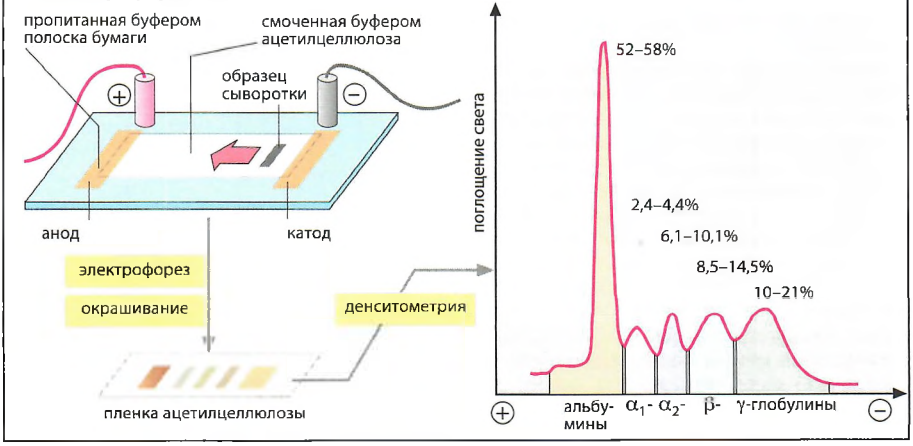
Белки и другие заряженные макромолекулы можно разделить с помощью электрофореза (с. 270). Одним из простейших вариантов метода является **электрофорез на ацетилцеллюлозной пленке**. При электрофорезе в слабощелочной среде все белки плазмы, несущие избыточный отрицательный заряд, движутся к аноду и разделяются на пять основных групп. После фиксации и окрашивания белковых полос можно количественно определить общее содержание белка в каждой группе методом денситометрии.

А. Белки плазмы крови

Группа	Белок	Масса, кДа	Функция
Альбумины	транстиретин	50–66	транспорт тироксина и трийодтиронина
	альбумин (45 г/л)	67	поддержание осмотического давления, транспорт жирных кислот, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, лекарств и неорганических ионов
α_1-Глобулины	антитрипсин	51	ингибитор трипсина и других протеиназ
	антихимотрипсин	58–68	ингибитор химотрипсина
	липопротеин высокой плотности	200–400	транспорт липидов
	протромбин	72	фактор коагуляции II, предшественник тромбина
	транскортин	51	транспорт кортизола, кортикостерона и прогестерона
	кислый гликопротеин	44	транспорт прогестерона
	тироксинсвязывающий глобулин	54	транспорт тироксина и трийодтиронина
α_2-Глобулины	транскупреин	135	транспорт ионов меди
	антитромбин III	58	ингибирование свертывания крови
	гаптоглобин*	100	связывание гемоглобина
	холинэстераза	~350	расщепление эфиров холина
	плазминоген	90	предшественник плазмина, расщепление кровяных сгустков
	макроглобулин	725	связывание протеаз, транспорт ионов цинка
	ретинол-связывающий белок	21	транспорт витамина А
	витамин D-связывающий белок	52	транспорт кальциферолов
β-Глобулины	липопротеин низкой плотности	2000–4500	транспорт липидов
	трансферрин	80	транспорт ионов железа
	фибриноген*	340	фактор коагуляции I
	глобулин, связывающий половые гормоны	65	транспорт тестостерона и эстрадиола
	транскобаламин	38	транспорт витамина B_{12}
	С-реактивный белок*	110	активация комплемента
γ-Глобулины	IgG	150	поздние антитела
	IgA	360	защита слизистых оболочек
	IgM	935	ранние антитела
	IgD	172	рецептор В-лимфоцитов
	IgE	196	реагины

* белки острой фазы

Б. Электрофорез на носителе



ЛИПОПРОТЕИНЫ I

Большинство липидов плохо растворяются в воде, но некоторые обладают *амфифильными свойствами*, т. е. растворимы и в воде, и в жире. В крови свободные гидрофобные триацилглицерины собираются в капли, что может вызывать жировую эмболию. Амфифильные липиды могут осаждаться на мембранах клеток крови и растворять их. По этой причине для переноса липидов кровью существует несколько специфических механизмов. Длинноцепочечные жирные кислоты (C_{12}–C_{20}) переносятся кровью в виде комплексов с альбумином. Жирные кислоты с короткой (C_4–C_6) и средней (C_8–C_{10}) цепью транспортируются в свободном состоянии, поскольку гидрофильны и хорошо растворяются в крови (с. 284). **Жиры**, **фосфолипиды**, **холестерин** и его эфиры, а также **жирорастворимые витамины** транспортируются в виде водорастворимых **липопротеиновых комплексов** различного размера и состава.

А. Состав липопротеиновых комплексов

Липопротеины — сферические или дисковидные агрегаты **липидов** и белков (белки липопротеинов называют **апопротеинами**). Центр липопротеинов представляет собой неполярное липидное ядро (состоящее в основном из триацилглицеринов и эфиров холестерина), которое окружено однослойной оболочкой толщиной около 2 нм, состоящей из амфифильных липидов (фосфолипидов и холестерина; см. пример на с. 295). Оболочка, в которой также содержатся апопротеины, придает поверхности частиц полярные свойства и тем самым предотвращает их агрегацию. Чем крупнее липидное ядро липопротеина (т. е. чем больше число составляющих его неполярных липидов), тем ниже его плотность.

Липопротеины обычно подразделяют на пять групп (в порядке уменьшения размера и увеличения плотности): *хиломикроны* и *остатки хиломикронов*, *липопротеины очень низкой плотности* (*ЛПОНП*), *липопротеины низкой плотности* (*ЛПНП*), *липопротеины промежуточной плотности* (*ЛППП*) и *липопротеины высокой плотности* (*ЛПВП*). Содержание апопротеинов в этих комплексах колеблется от 1% в хиломикронах до 50% и более в ЛПВП. Апопротеины (наиболее важные из них перечислены в таблице) не только повышают растворимость частиц, но и распознаются мембранными рецепторами на поверхности клеток-мишеней (см. следующий раздел) и активируют ферменты или белки, участвующие в липидном обмене.

Б. Транспортные функции

Липопротеины разных классов различаются по составу, происхождению и функциям.

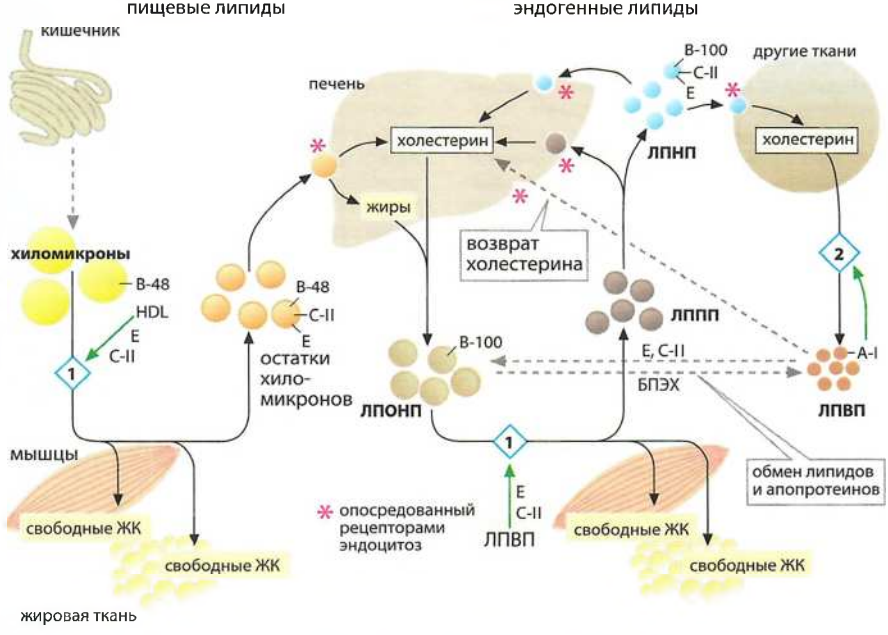
Хиломикроны образуются в слизистой кишечника (с. 284) и, минуя печень, попадают в кровоток через лимфатическую систему. Они отвечают за перенос пищевых липидов из кишечника к тканям. Характерный апопротеин хиломикронов — **Apo B-48**. В крови ЛПВП стимулируют распад хиломикронов путем переноса Apo E и Apo C-II, которые содержатся в основном в слизистых оболочках и жировой ткани. Apo C-II активирует *липопротеинлипазу* [**1**], которая находится на поверхности эндотелия сосудов и гидролизует большинство триацилглицеринов. Высвобождающиеся жирные кислоты поглощаются соседними клетками, а глицерин переносится в печень. В результате истощения липидной составляющей хиломикроны постепенно превращаются в **остатки хиломикронов**, которые в конечном итоге удаляются из крови в печень при помощи рецепторов Apo E.

ЛПОНП, **ЛПНП** и **ЛППП** тесно связаны между собой. ЛПОНП образуются в печени. Они нужны для переноса эндогенных липидов, таких, как триацилглицерины, холестерин и фосфолипиды, из печени в другие ткани. Характерный апопротеин этих частиц — **Apo B-100**. Подобно хиломикронам, ЛПОНП постепенно сжимаются под действием *липопротеинлипазы* [**1**] и превращаются сначала в ЛППП, а затем в ЛПНП. Этому процессу также способствует обмен белками с ЛПВП. По сравнению с ЛПОНП и ЛППП ЛПНП содержат гораздо больше холестерина и эфиров холестерина. Клетки, которым требуется холестерин, связывают ЛПНП и поглощают их целиком путем **опосредованного рецепторами эндоцитоза** (см. следующий раздел), а оставшиеся частицы попадают в печень.

А. Состав липопротеиновых комплексов

Тип	Плотность, г/см³	Диаметр, нм	Апопротеины	Доля липидов, %			Функции
				триацилглицерины	холестерин	фосфолипиды	
Хиломикроны	0,930	75–1200	B-48, C-II, E	80–95	2–7	3–9	перенос пищевых липидов из кишечника
Остатки хиломикронов	0,930–1,006	30–80	B-48, C-II, E				доставка пищевых липидов в печень
ЛПОНП	0,930–1,006	30–80	B-100, C-II, E	55–80	5–15	10–20	перенос эндогенных липидов из печени
ЛППП	1,006–1,019	25–35	B-100, C-II, E	20–50	20–40	15–25	перенос эндогенных липидов из печени
ЛПНП	1,019–1,063	18–25	B-100	5–15	40–50	20–25	снабжение клеток холестерином
ЛПВП	1,063–1, 210	5–12	C-II, E	5–10	15–25	20–30	возврат холестерина в печень

Б. Транспортные функции



1 липопротеинлипаза **2** лецитин-холестерин-ацилтрансфераза

ЖК — жирные кислоты; БПЭХ — белок, переносящий эфиры холестерина

ЛИПОПРОТЕИНЫ II

А. Функции и превращения ЛПВП

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, см. таблицу на предыдущей странице) отличаются от других липопротеинов плазмы крови наибольшей плотностью и самым маленьким размером. Они образуются разными путями, главным образом синтезируются в печени и кишечнике.

Во внешней оболочке ЛПВП содержатся фосфолипиды, холестерин и несколько видов **апопротеинов**, включая A-I, A-II, C-I, C-II, D и E. Жиры и эфиры холестерина содержатся внутри частиц. Частицы ЛПВП растут за счет захвата холестерина и фосфолипидов из стенок кровеносных сосудов, при этом меняя плоскую форму на сферическую.

ЛПВП могут обмениваться липидами и апопротеинами с тканями и другими липопротеинами (см. иллюстрацию на предыдущей странице).

1. За счет обмена **Apo E** и **Apo C-II** с хиломикронами и ЛПОНП происходит созревание и разгрузка частиц.
2. ЛПВП отбирают избыток холестерина из тканей и возвращают его в печень (**обратный транспорт холестерина**).
3. Данному процессу помогает то, что связанный в ЛПВП холестерин образует эфиры с жирными кислотами, а благодаря своей высокой гидрофобности **эфиры холестерина** перемещаются в ядро частицы. Ацетилирование холестерина осуществляет фермент *лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза* (LCAT), который ЛПВП получают из крови. Донором ацетильных групп служит фосфолипид лецитин, который в результате переноса остатка жирной кислоты от атома C2 глицерина на холестерин превращается в лизолецитин.
4. С помощью белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХ), ЛПВП и ЛПОНП могут обменивать эфиры холестерина на триацилглицерины и фосфолипиды. ЛПОНП переправляет эфиры холестерина в печень через ЛППП и ЛПНП.
5. Зрелые частицы ЛПВП связываются с рецепторами **Apo E** на гепатоцитах, поглощаются путем эндоцитоза и, наконец, расщепляются. Кроме того, некоторые клетки организма, особенно макрофаги, имеют так называемые **рецепторы-мусорщики**, с которыми ЛПВП и другие липопротеины могут связываться обратимым образом для выгрузки содержимого. Рецепторы-мусорщики обычно обладают высокой связывающей емкостью и низкой специфичностью.

ЛПВП играют ведущую роль в снижении концентрации холестерина в плазме крови, поскольку отбирают холестерин из периферических тканей и доставляют его в печень — либо самостоятельно, либо при посредничестве ЛПОНП. В печени холестерин превращается в желчные кислоты или напрямую выводится в желчь (с. 328). По этой причине холестерин в составе ЛПВП называют «хорошим холестерином», в отличие от «плохого холестерина» в составе ЛПНП.

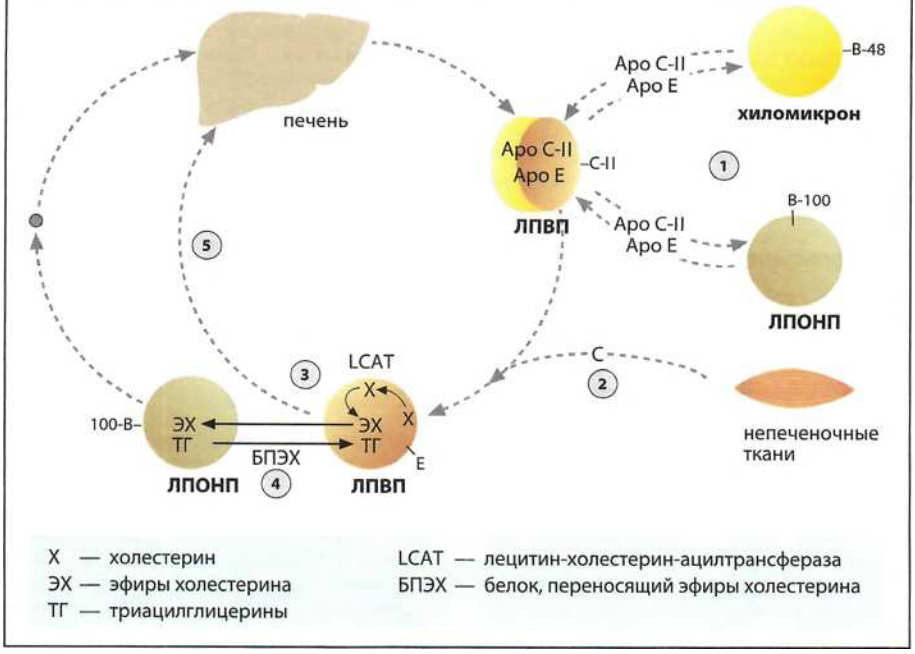
Б. Связывание ЛПНП с рецепторами

Некоторые клетки несут на поверхности рецепторы для связывания различных апопротеинов. **Рецептор ЛПНП** — это очень крупный мембранный белок, который с высоким сродством и специфичностью связывает белки **Apo B-100** и **Apo E**. С помощью этих рецепторов ЛПНП связывается с клетками периферических тканей и подвергается эндоцитозу. Это один из примеров **рецепторно-опосредованного эндоцитоза** (с. 224).

Рецептор ЛПНП — интегральный мембранный белок с модульной структурой. Он состоит из пяти доменов. Самый внешний, богатый цистином домен отвечает за связывание Apo B-100 и Apo E и тем самым участвует в непосредственном взаимодействии с ЛПНП. В кислой среде (после эндоцитоза) конформация этого белкового домена изменяется, что приводит к диссоциации связанного ЛПНП. Второй домен гомологичен фактору роста эпидермиса (EGF). Третий домен содержит олигосахариды, присоединенные N- и O-гликозидными связями, что, по-видимому, позволяет рецептору выдаваться далеко за пределы мембраны. С помощью четвертого домена рецептор заякорен в плазматической мембране. Пятый, внутриклеточный, домен соответствует C-концу белка и отвечает за эндоцитоз.

В результате эндоцитоза богатое холестерином содержимое ЛПНП удаляется из кровотока и попадает внутрь клеток. Плотность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток зависит от внутриклеточного содержания холестерина. Нарушение этого механизма регуляции приводит к **гиперхолестеринемии** (с. 310).

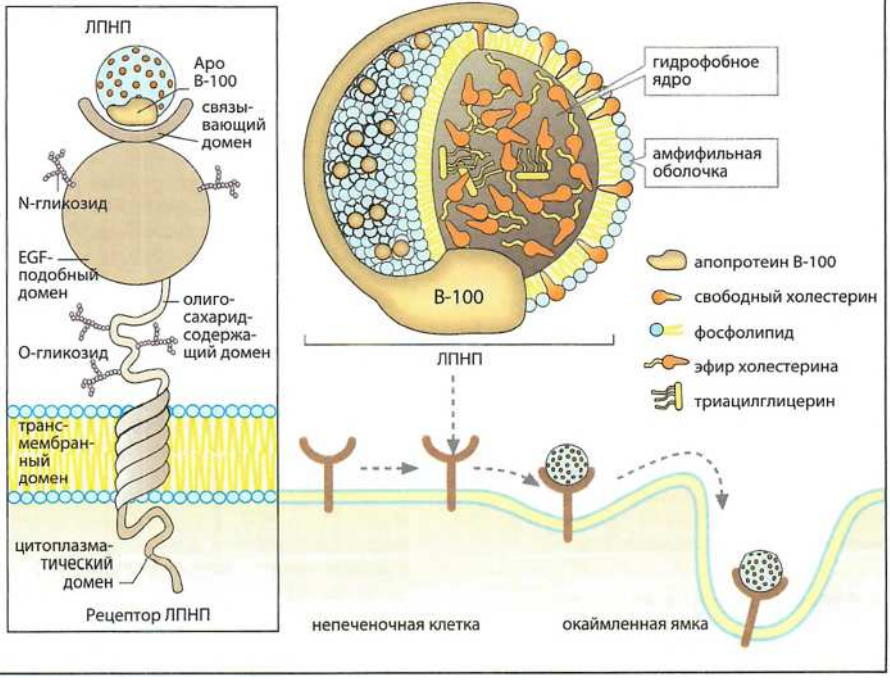
А. Функции и превращения ЛПВП



X — холестерин
ЭХ — эфиры холестерина
ТГ — триацилглицерины

LCAT — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
БПЭХ — белок, переносящий эфиры холестерина

Б. Связывание ЛПНП с рецепторами



ГЕМОГЛОБИН И ТРАНСПОРТ ГАЗОВ

Задача эритроцитов состоит в **переносе** молекул кислорода (O_2) от легких к другим тканям и углекислого газа (CO_2) от тканей к легким. Для выполнения этой функции высшим организмам требуется гемоглобин (Hb), поскольку O_2 *плохо растворяется в воде*. Кроме того, гемоглобин в значительной степени определяет буферную емкость крови (с. 302).

А. Гемоглобин

Гемоглобин взрослых (**HbA**, **1**) представляет собой *гетеротетрамерный* белок, состоящий из четырех молекул глобина — двух α-цепей и двух β-цепей, каждая массой 16 кДа, различающихся аминокислотной последовательностью, но имеющих похожую форму (с. 66). Около 80% аминокислотных остатков этих белков образуют α-*спирали*.

Каждая субъединица содержит **гемовую группу** (с. 96) с ионом Fe^{2+} в центре. При связывании O_2 с железом гема (**оксигенирование**) степень окисления железа не изменяется. Неспособный переносить кислород *метгемоглобин* (Met-Hb, $Hb{\cdot}Fe^{3+}$) обычно составляет лишь 1–2% всего гемоглобина в организме (с. 300).

Четыре из шести координационных связей атома железа в гемоглобине заняты атомами азота из пиррольных колец, а пятая — гистидиновой группой (*проксимальный гистидин*). Шестая связь в оксигемоглобине образована с кислородом, а в дезоксигемоглобине — с молекулой воды.

Благодаря *кооперативному взаимодействию* между субъединицами (см. **Б**) сродство Hb к O_2 возрастает с повышением парциального давления кислорода (pO_2), в результате чего **кривая насыщения** гемоглобина имеет **S-образную** (сигмовидную) форму (**2**, см. также с. 90). Форма кривой отражает парциальное давление кислорода в организме: при pO_2 в артериях 80–100 мм рт. ст. Hb полностью насыщен O_2, но даже слабое изменение pO_2 в периферических тканях (до 30–50 мм рт. ст.) значительно изменяет степень насыщения (**2**, а–в). Такое поведение еще больше усиливают *аллостерические эффекторы* Hb (**Б**). Удвоение нормального значения pCO_2 (40 мм рт. ст.) сдвигает кривую вправо и приводит к высвобождению двойного количества O_2 (**3**, сравните отрезки а и б). Это явление называют *эффектом Бора*.

Б. Аллостерическая регуляция

Подобно аспартаткарбамоилтрансферазе (с. 90), Hb может находиться в двух различных состояниях (*конформациях*), называемых Т-формой и R-формой. **Т-форма** (от англ. *tense* — напряженная; вверху) отличается от **R-формы** (от англ. *relaxed* — релаксированная) гораздо *более низким сродством к* O_2.

Связывание O_2 с Т-формой приводит к конформационным изменениям, ослабляющим связь между субъединицами. При повышении pO_2 увеличивается доля молекул Hb, находящихся в высокоаффинной R-форме.

Различные **аллостерические эффекторы** влияют на равновесие между Т- и R-формами и тем самым регулируют связывающую способность гемоглобина. К числу наиболее важных эффекторов относятся CO_2, H^+ и *2,3-дифосфоглицерат* (ДФГ, с. 300).

В. Транспорт газов

Гемоглобин играет главную роль в переносе диоксида углерода (CO_2) между легкими и другими тканями.

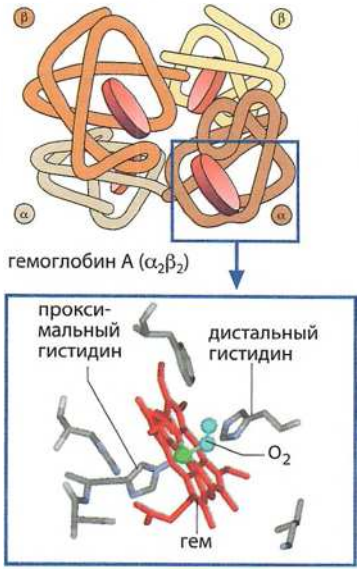
Около 5% CO_2 присоединено ковалентной связью к N-концу молекулы Hb (**карбаминогемоглобин**, не показан). Свыше 90% CO_2 в периферических тканях сначала превращается в *гидрокарбонат* (**HCO_3^-**), а в легких (вверху) из HCO_3^- вновь выделяется CO_2 и выводится при выдохе.

Эти процессы сопряжены с оксигенированием и дезоксигенированием Hb. *Дезокси-Hb* обладает более выраженными основными свойствами, чем *окси-Hb*. Он связывает дополнительные протоны (~0,7 H^+ на тетрамер), которые способствуют превращению CO_2 в HCO_3^- в тканях. Образующийся HCO_3^- выделяется в плазму крови по механизму антипорта в обмен на Cl^- и переносится в легкие. В легких реакция протекает в обратном направлении: дезокси-Hb взаимодействует с кислородом и высвобождает протоны. Протоны сдвигают соотношение HCO_3^-/CO_2, способствуя высвобождению CO_2.

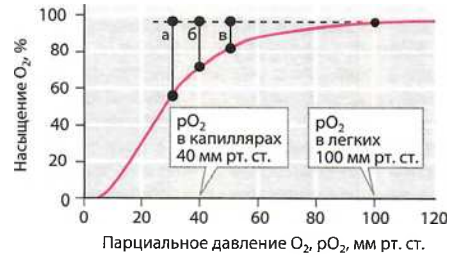
Связывание O_2 с Hb также регулируется ионами H^+ (т. е. значением pH) посредством того же механизма. Высокая концентрация CO_2 в тканях с интенсивным метаболизмом повышает локальную концентрацию H^+ и тем самым снижает сродство Hb к O_2 (**эффект Бора**). Это приводит к усиленному высвобождению O_2, т. е. к лучшему снабжению тканей кислородом.

В некаталитическом процессе равновесие между CO_2 и HCO_3^- устанавливается довольно медленно. В крови и других органах процесс ускоряет цинксодержащий фермент *карбоангидраза* [**1**], которая в высокой концентрации содержится в эритроцитах.

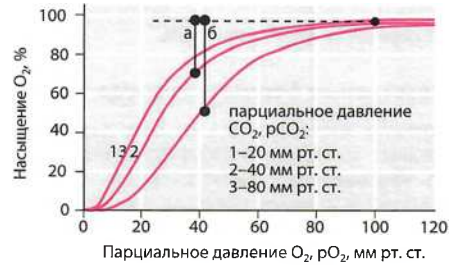
А. Гемоглобин



1. Структура

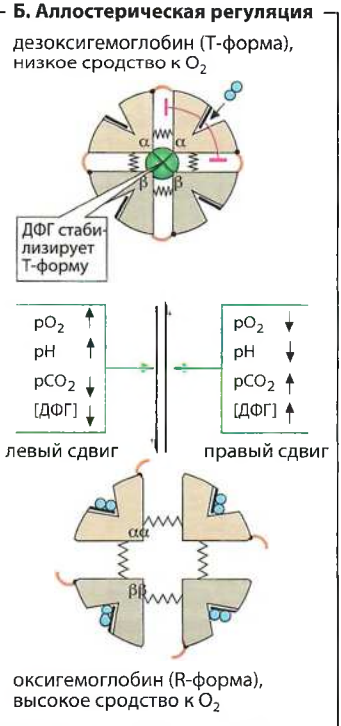


2. Кривая насыщения

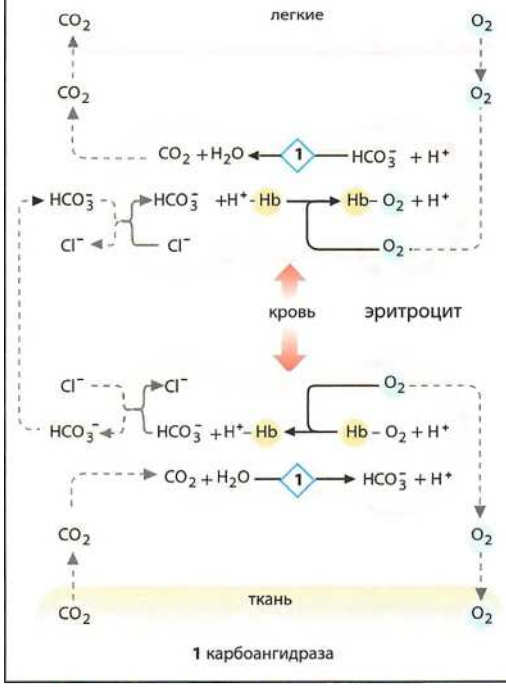


3. Эффект Бора

Б. Аллостерическая регуляция



В. Транспорт газов



РЕАКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

Клеткам, живущим в аэробных условиях, для производства энергии нужен кислород (с. 120). Однако в реакциях с участием кислорода постоянно образуется небольшое количество токсичных соединений, называемых **реактивными формами кислорода** (РФК). Эти соединения являются мощными *окислителями* или чрезвычайно реакционноспособными *свободными радикалами* (с. 22), которые повреждают клетки и функциональные молекулы. Поскольку эритроциты участвуют в переносе кислорода, они постоянно находятся в среде с повышенным содержанием кислорода и, следовательно, подвергаются риску воздействия РФК.

А. Реактивные формы кислорода

В молекуле кислорода (O_2) имеются два неспаренных электрона, поэтому ее можно назвать *«бирадикалом»*. Несмотря на это, O_2 — достаточно устойчивая молекула, что связано с ее электронной организацией. Однако если молекула O_2 захватывает дополнительный электрон (а), возникает чрезвычайно реакционноспособный **супероксидный радикал** ($\cdot O_2^-$). При его восстановлении (б) образуется **пероксидный анион** (O_2^{2-}), который связывает протоны и превращается в **пероксид водорода** (H_2O_2). Передача третьего электрона (в) приводит к расщеплению молекулы на ионы O_2^{2-} и O^-. При захвате двух протонов O_2^{2-} может превратиться в **воду**, но протонирование иона O^- приводит к образованию чрезвычайно агрессивного **гидроксильного радикала** ($\cdot OH$). Перенос четвертого электрона (г) и последующее протонирование приводят к образованию воды.

Синтезу РФК способствуют, например, ионы Fe^{2+}. Реакции O_2 с ФМН или ФАД (с. 22) тоже сопровождаются образованием РФК.

Защиту клеток от РФК обеспечивают не только **антиоксиданты** (**Б**), но и некоторые **ферменты**. В частности, *супероксиддисмутаза* [**1**] расщепляет два супероксидных радикала на O_2 и H_2O_2 (реакция диспропорционирования). Пероксид водорода, в свою очередь, диспропорционирует с образованием O_2 и H_2O под действием гемсодержащего фермента *каталазы* ([**2**], с. 236).

Б. Природные антиоксиданты

Для защиты от РФК и других радикалов все клетки содержат **антиоксиданты**. Это восстановительные агенты, которые легко вступают в реакции с окислительными агентами и тем самым защищают от окисления более важные биологические молекулы. К биологическим антиоксидантам относятся **витамины С** и **Е** (с. 402), **убихинон** (витамин Q, с. 96) и некоторые **каротиноиды** (с. 404). Билирубин (с. 200) и мочевая кислота (с. 190) тоже вносят свой вклад в защиту от окисления. Особенно важную функцию выполняет трипептид **глутатион**.

В. Глутатион

Глутатион (последовательность γ-Glu-Cys-Gly, с. 185) содержит нетипичную γ-пептидную связь между остатками Glu и Cys. *Тиогруппа* остатка цистеина обладает восстановительной активностью. Поэтому две молекулы восстановленного глутатиона (**GSH**, вверху) в процессе окисления образуют дисульфид (**GSSG**, внизу), но при восстановлении вновь могут разъединиться на две молекулы GSH (с. 22). Глутатион в миллимолярной концентрации присутствует во всех клетках, включая эритроциты.

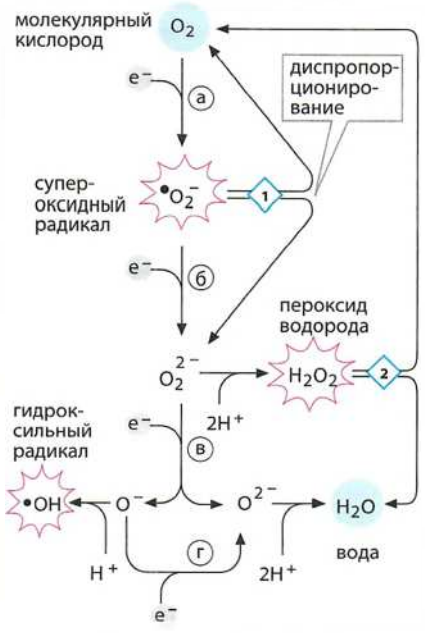
Г. Защита клеточной мембраны

Ацильные группы липидов в составе мембраны эритроцитов особенно сильно подвержены влиянию РФК. Они могут образовывать *алкильные радикалы* (L$\cdot$, не показаны), которые в результате взаимодействия с O_2 превращаются в *пероксидные радикалы* (LOO$\cdot$). Образование **пероксидов липидов** запускает следующие реакции, которые со временем необратимо повреждают мембраны и гемоглобин.

На рисунке показано, как благодаря совместному действию химических антиоксидантов и ферментов пероксид липида может быть превращен в безопасный продукт. Одним из важнейших антиоксидантов является **витамин Е** (α-токоферол, с. 402), который «плавает» внутри мембраны благодаря наличию гидрофобной изопреноидной группы в боковой цепи. Он восстанавливает пероксидный радикал до менее опасного пероксида (LOOH), который при помощи селенсодержащего фермента *глутатионпероксидазы* ([**4**], с. 62) восстанавливается далее до совсем безопасного спирта (LOH). Коферментом в этой реакции служит **глутатион** (GSH, **В**), который окисляется до дисульфида GSSG. На последней стадии этой реакционной цепочки *глутатионредуктаза* [**3**] при помощи NADPH возвращает функциональный GSH. Витамин Е, окисленный под действием LOO$\cdot$, тоже регенерируется под действием GSH при участии другого антиоксиданта — **витамина С**.

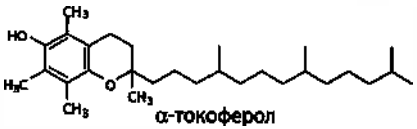
В оптимальных условиях продолжительность жизни эритроцитов может составлять более четырех месяцев, однако при нарушении защиты от окисления они погибают через несколько дней.

А. Реактивные формы кислорода

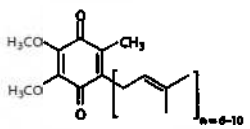


1 супероксиддисмутаза **2** каталаза

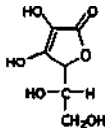
Б. Природные антиоксиданты



α-токоферол

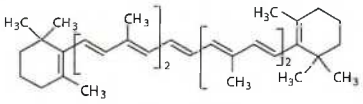


убихинон



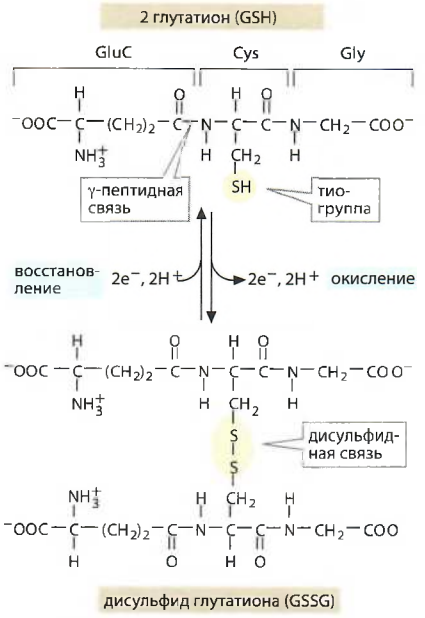
аскорбиновая кислота

Хинолы и енолы	α-токоферол (витамин E), убихинон (витамин Q), аскорбиновая кислота (витамин C)
Каротиноиды	β-каротин, ликопен
Другие	глутатион, билирубин

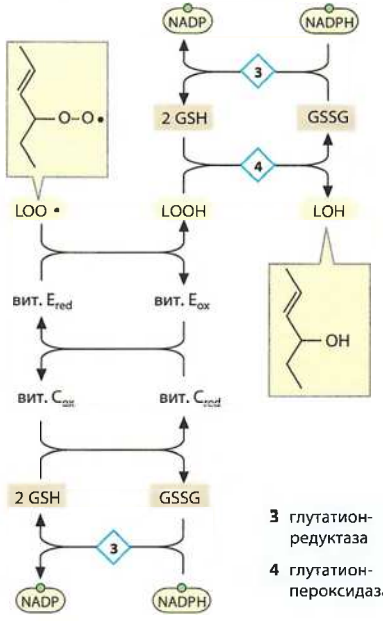


β-каротин

В. Глутатион



Г. Защита клеточной мембраны



3 глутатион-редуктаза

4 глутатион-пероксидаза

ЭРИТРОЦИТЫ

Эритроциты млекопитающих — это безъядерные клетки с сильно упрощенным **промежуточным метаболизмом**, в котором сохранены лишь **анаэробный гликолиз** (с. 140) и **пентозофосфатный путь** (ПФП, с. 142). По этой причине эритроциты могут существовать только при наличии постоянного источника глюкозы. Вне зависимости от метаболической ситуации содержащиеся в теле человека эритроциты (~ 3×10^{13} клеток) потребляют около 36 г *глюкозы* в сутки и образуют примерно такое же количество *лактата*, который может опять превращаться в глюкозу в печени в процессе глюконеогенеза (с. 388).

А. Обмен веществ в эритроцитах

Образующийся в процессе гликолиза **АТФ** в основном служит в качестве кофермента *Na^+/K^+-АТФазы* (с. 118), поддерживающей мембранный потенциал эритроцитов. Второй побочный продукт гликолиза — аллостерический эффектор гемоглобина **2,3-дифосфоглицерат** (**Б**). Небольшое количество образующегося при гликолизе NADH служит источником восстановительных эквивалентов для восстановления метгемоглобина (см. ниже).

Основная функция пентозофосфатного пути заключается в производстве **NADPH**, необходимого для регенерации **глутатиона** (GSH) из дисульфида глутатиона (GSSG) в реакции, катализируемой *глутатионредуктазой* [**3**]. Глутатион — главный антиоксидант эритроцитов — является коферментом *глутатионпероксидазы* [**4**]. Этот фермент обезвреживает пероксид водорода и гидропероксиды липидов (LOOH), образующиеся в реакциях РФК с ненасыщенными жирными кислотами в мембране эритроцита (с. 298). Глутатионредуктаза — один из немногих ферментов, имеющих в активном центре остаток *селеноцистеина* (с. 62).

В норме O_2 присоединяется к Hb через гемовое железо, но не взаимодействует с ним. Однако иногда в результате окислительно-восстановительных реакций появляются **метгемоглобин** ($Hb \cdot Fe^{3+}$) и *супероксидный радикал* (с. 298). Фермент *Met-Hb-редуктаза* [**2**] восстанавливает $Hb \cdot Fe^{3+}$ обратно до функционального $Hb \cdot Fe^{2+}$; в качестве донора электронов выступает восстановленный цитохром. Его, в свою очередь, регенерирует *цитохром-b5-редуктаза* [**1**] при помощи NADH, образовавшегося при гликолизе. Супероксидный анион обезвреживается *супероксиддисмутазой* (с. 298).

Б. 2,3-Дифосфоглицерат

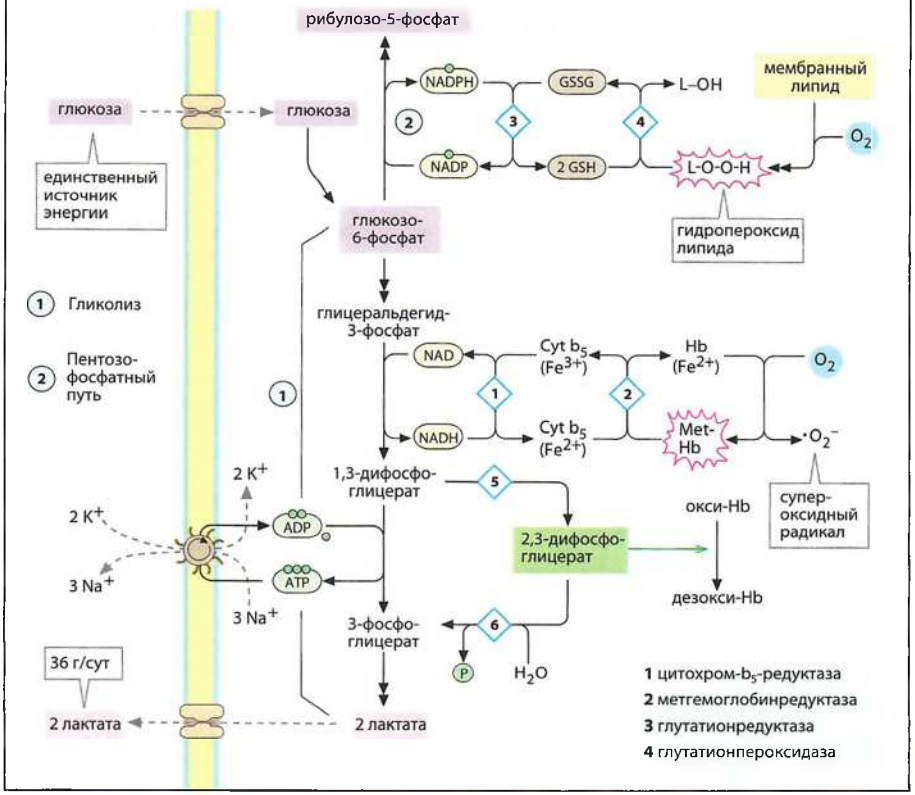
Важным регулятором связывания кислорода с гемоглобином, кроме H^+ и CO_2 (с. 296), является **2,3-дифосфоглицерат** (ДФГ). ДФГ образуется в эритроцитах из промежуточного продукта гликолиза *1,3-дифосфоглицерата* (с. 140) в реакции, катализируемой *дифосфоглицератмутазой* [**5**], и может вновь включаться в гликолиз в виде 2-фосфоглицерата при участии *дифосфоглицератфосфатазы* [**6**]. Путь через образование ДФГ в обход реакции фосфоглицераткиназы связан с потерями АТФ и менее выгоден, чем гликолиз (с. 140).

ДФГ селективно связывается с *дезокси-Hb* и выполняет функцию *аллостерического эффектора* (с. 90), сдвигая равновесие в сторону его образования. В результате *усиливается высвобождение* O_2 при неизменном значении pO_2. На графике это соответствует сдвигу кривой насыщения **вправо** (1–2). Аналогичным образом действуют CO_2 и H^+ (с. 296). Влияние CO_2 (красная кривая, 1→2) и ДФГ на вид кривой насыщения является *аддитивным*. Если к раствору чистого гемоглобина добавить оба эффектора, кривая 1 (синяя) совпадает с кривой 3 (зеленой), соответствующей цельной крови (с. 296).

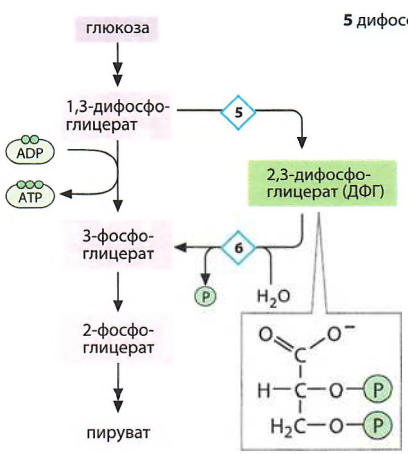
■ Дополнительная информация

Донорские эритроциты, которые не используются для переливания немедленно, можно хранить в специальных условиях до шести недель. Сначала эритроциты отделяют от плазмы и лейкоцитов, а в оставшуюся эритроцитарную массу добавляют стабилизаторы, например *раствор ЦФДА* (**ц**итрат, ингибирующий свертывание (с. 306), **ф**осфат для образования АТФ, **д**екстроза в качестве энергетического субстрата для эритроцитов и **а**денин для поддержания уровня АТФ).

А. Обмен веществ в эритроцитах

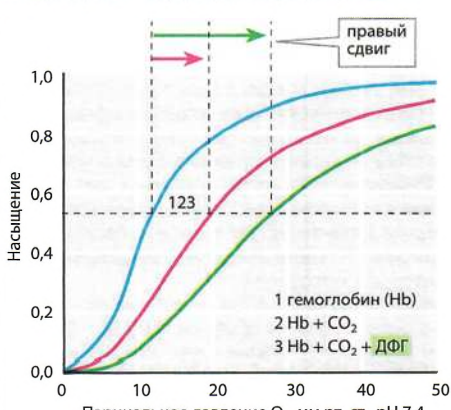


Б. 2,3-Дифосфоглицерат



1. Метаболизм ДФГ

5 дифосфоглицератмутаза **6** дифосфоглицератфосфатаза



2. Кривые насыщения

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ БАЛАНС

А. Концентрация ионов водорода в плазме крови

Концентрация H^+ в крови и внеклеточном пространстве составляет примерно 40 нМ (4×10^{-8} моль/л), что соответствует **pH 7,4**. Организм поддерживает это значение, поскольку большие колебания pH несовместимы с жизнью. Для поддержания pH служат **буферные системы** (**В**), которые сглаживают минимальные изменения *кислотно-основного баланса*. В долгосрочном плане решающую роль играет равновесие между образованием и захватом ионов H^+ и их выведением. Если буферной емкости крови недостаточно или нарушается кислотно-основное равновесие (например, при болезнях почек или в результате *гипо-* или *гипервентиляции*), pH плазмы может измениться. Снижение pH более чем на 0,03 единицы называют **ацидозом**, а повышение — **алкалозом**.

Б. Кислотно-основной баланс

С пищей протоны поступают в организм в виде свободных кислот и серосодержащих аминокислот. Такие кислоты, как **лимонная**, **аскорбиновая** и **фосфорная**, высвобождают протоны в щелочной среде кишечника. Однако более сильное влияние на баланс протонов оказывают аминокислоты **метионин** и **цистеин**, выделяющиеся при расщеплении белков. В печени атомы серы из этих аминокислот окисляются с образованием серной кислоты, которая диссоциирует с высвобождением протонов.

В процессе анаэробного гликолиза в мышцах и эритроцитах глюкоза превращается в **лактат**, что тоже сопровождается выделением протонов (с. 140). Синтез **кетоновых тел** из ацетоуксусной и 3-гидроксимасляной кислот в печени (с. 328) также приводит к выделению протонов. В норме количество образующихся кислот невелико и не оказывает серьезного влияния на кислотно-основное равновесие. Однако при образовании избытка кислот (например, при *голодании* или *сахарном диабете*, с. 440) буферной емкости крови перестает хватать, и происходит снижение pH (**метаболический ацидоз**, *лактоацидоз* или *кетоацидоз*).

Только почки (но не легкие) могут выводить протоны напрямую или в обмен на ионы Na^+. Буфером для ионов H^+ в моче служат NH_3 и фосфат (с. 346).

В. Буферные системы плазмы крови

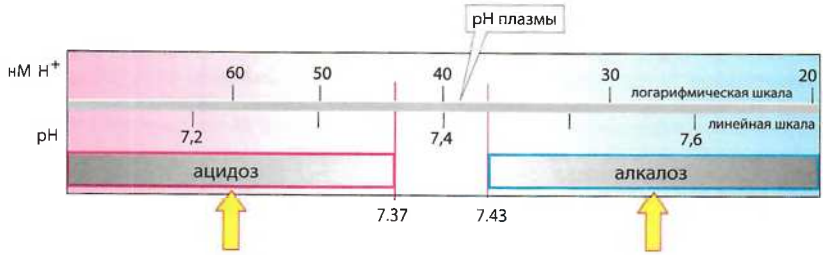
Буферная емкость любой системы определяется концентрацией компонентов и значением pK_a. Наиболее сильное буферное действие достигается при значениях pH, соответствующих pK_a системы (с. 40). По этой причине наибольший вклад в поддержание буферной системы в плазме крови вносят слабые кислоты со значениями pK_a около 7,0.

Основной буферной системой крови является система **CO_2/бикарбонат**. Она состоит из воды, **диоксида углерода** (CO_2) и **гидрокарбоната** (бикарбоната, HCO_3^-). Достижение равновесия между CO_2 и HCO_3^- ускоряется под действием цинксодержащего фермента *карбонатдегидратазы* (карбоангидразы [**1**], с. 296). При pH около 7,4 соотношение HCO_3^- и CO_2 составляет примерно 20:1. Однако растворенный в крови CO_2 находится в равновесии с газообразным CO_2, поступающим в альвеолы легких. Таким образом, система CO_2/HCO_3^- является мощной *открытой буферной системой*, хотя ее значение pK_a, строго говоря, не является оптимальным (6,36). Учащение или замедление дыхания повышает или снижает скорость высвобождения CO_2 в легких. Это сдвигает соотношение CO_2/HCO_3^- и, следовательно, изменяет pH плазмы (**респираторный ацидоз** или **алкалоз**). Таким образом, дыхание до некоторой степени может компенсировать изменения pH плазмы. Однако, как было сказано выше, при дыхании протоны из организма *не выводятся*.

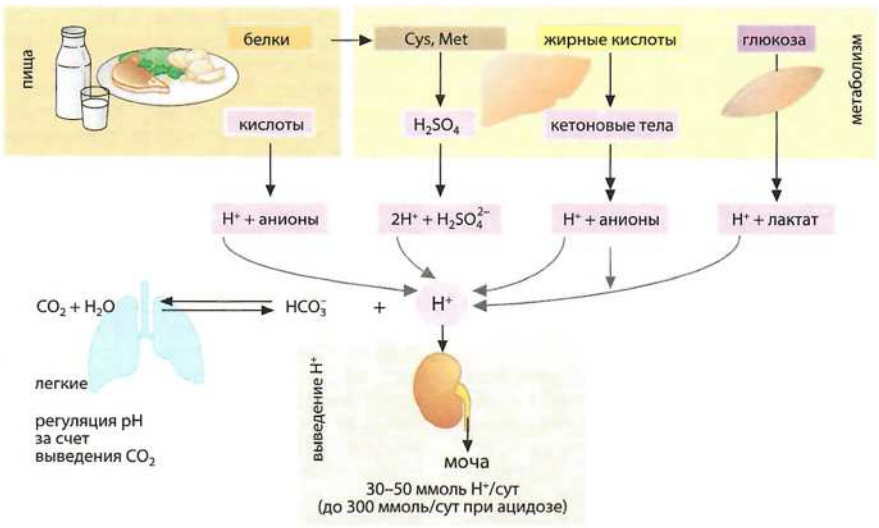
Благодаря своей высокой концентрации **белки плазмы** (и особенно **гемоглобин** в эритроцитах) обеспечивают примерно четвертую часть буферной емкости крови. Буферное действие белков складывается из влияния всех ионизируемых групп боковых цепей аминокислот. На pH крови наибольшее влияние оказывают кислые аминокислоты (Asp, Glu) и гистидин.

На буферную емкость крови в определенной степени влияет вторая стадия диссоциации **фосфата** ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$). Значение pK_a этой системы близко к оптимальному, но ее вклад невелик из-за невысокой общей концентрации фосфатов в крови (в пределах 1 мМ).

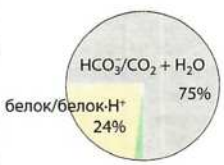
А. Концентрация ионов водорода в плазме крови



Б. Кислотно-основной баланс



В. Буферные системы плазмы крови



буферная емкость

$CO_2 + H_2O$ (1,2 мМ)	1 ⇌ ($pK_a = 6{,}36$)	$H^+ + HCO_3^-$ (23 мМ)	CO_2/бикарбонатный буфер 24 мМ
белок·H^+	⇌ ($pK_a = 4–12$)	белок + H^+	белковый буфер 200–240 г белка/л
$H_2PO_4^-$	⇌ ($pK_a = 6.8$)	$H_2PO_4^- + H^+$	фосфатный буфер 1 мМ

1 карбоангидраза

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

При повреждении кровеносных сосудов срабатывает система **гемостаза**, обеспечивающая минимальную потерю крови. Сначала происходит активация тромбоцитов, приводящая к сужению поврежденного сосуда и образованию кровяного сгустка из тромбоцитов (**гемостаз**). Чуть позже с помощью фермента тромбина формируется тромб из полимерного фибрина (**коагуляция**, **свертывание крови**). Ниже обсуждается только процесс свертывания крови.

А. Свертывание крови

Самая важная реакция в процессе свертывания крови — ферментативное превращение растворимого плазменного белка **фибриногена** (фактора I) в полимерный **фибрин**, который образует сеть волокон первичного тромба. Эту реакцию катализирует **тромбин** (фактор IIa) — сериновая протеиназа (с. 172), отщепляющая от фибриногена небольшие пептидные фрагменты. За счет этого в молекуле фибриногена открываются участки связывания, через которые происходит взаимодействие и спонтанная агрегация молекул с образованием полимера. Перекрестные сшивки между молекулами фибрина, возникающие под действием **трансглутаминазы** (фактор XIII), способствуют дальнейшей стабилизации тромба.

В норме тромбин присутствует в крови в виде неактивного профермента — протромбина. Активация протромбина происходит двумя путями, причем оба представляют собой каскады ферментативных реакций, приводящих к протеолитическому превращению неактивного профермента (зимогена; кружок на схеме) в активную **протеиназу** (на схеме сектор круга). Одна протеиназа активирует другую и т. д. В некоторых реакциях каскада участвуют и другие **белковые факторы** (фактор III, Va и VIIIa), а также анионные **фосфолипиды** (ФЛ, см. ниже) и ионы $\mathbf{Ca^{2+}}$. При повреждении стенок сосудов активируются оба пути.

При реализации **внесосудистого пути** (справа) мембранный белок глубоких слоев сосудистой стенки *тканевый тромбопластин* (фактор III) активирует фактор свертывания VII. Активированная форма фактора (VIIa) в результате аутокатализа активирует сам фактор VII, а также способствует образованию факторов IXa и Xa из неактивных предшественников. Затем при помощи фактора VIIIa, ФЛ и ионов Ca^{2+} фактор IXa образует дополнительное количество фактора Xa, который вместе с фактором Va, ФЛ и ионами Ca^{2+} высвобождает активный тромбин.

Внутрисосудистый путь (слева), возможно, тоже активируется при повреждении сосудов. Активация протромбина происходит в пятистадийном процессе с участием факторов XIIa, XIa, IXa и Xa. Значение этого процесса *in vivo* остается спорным, поскольку генетические дефекты фактора XII не приводят к нарушению свертывания.

Б. Белковые комплексы

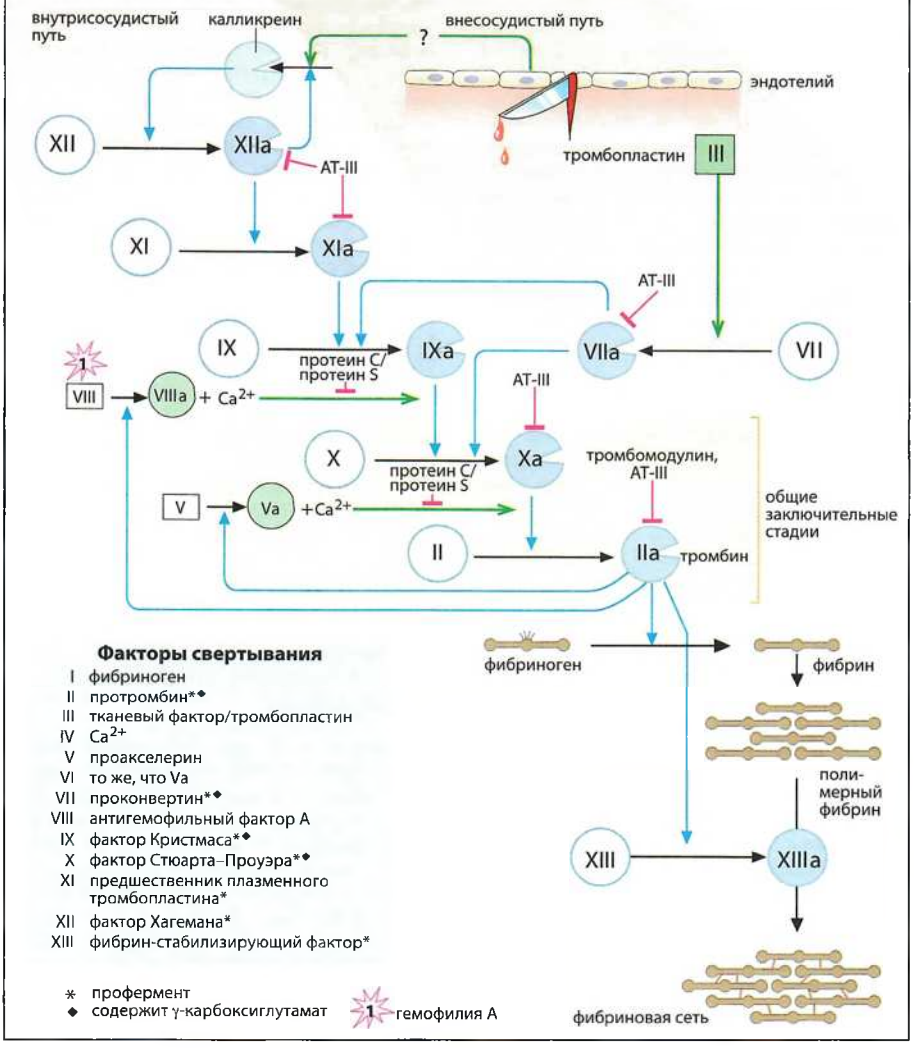
В реакциях свертывания крови участвуют ионы Ca^{2+} и фосфолипиды из мембран тромбоцитов. Они способствуют образованию локальных комплексов с вовлечением белков, содержащих остатки Gla (*γ-карбоксиглутамат*, с. 62).

Остатки Gla сгруппированы в некоторых специфических доменах факторов II, VII, IX и X; они опосредуют контакты между факторами и фосфолипидами в мембранах тромбоцитов, связывая ионы Ca^{2+}. Факторы IXa и VIIIa образуют **теназный комплекс** (от англ. *ten* — десять; **1**, слева), который способствует превращению фактора X в Xa. Затем последний связывается с фактором Va, образуя **протромбиновый комплекс** (**2**, справа), который катализирует ключевую реакцию превращения протромбина (II) в тромбин (IIa) на мембране тромбоцита.

Активный тромбин не только превращает фибриноген в фибрин, но и косвенным образом способствует образованию самого себя, участвуя в активации факторов V и VIII. Кроме того, он катализирует активацию фактора XIII, инициируя образование перекрестных сшивок фибрина. Это значительно усиливает уже начавшийся процесс формирования фибринового сгустка. Кроме того, тромбин инициирует и фибринолиз (с. 306), хотя его действие является отсроченным.

Нарушения свертывания крови. Известно несколько дефектов, вызывающих нарушение процесса свертывания крови. Наиболее распространенное генетическое нарушение — недостаточность **фактора фон Виллебранда** в субэндотелии кровеносных сосудов. Этот фактор необходим для нормальной адгезии тромбоцитов. При недостаточности функционального фактора VIII возникает **гемофилия А**, а в результате мутации гена фактора IX — **гемофилия В**. Поскольку обе формы наследуются по *X-сцепленному рецессивному механизму*, гемофилией болеют в основном мужчины.

А. Свертывание крови



Факторы свертывания

I	фибриноген
II	протромбин*◆
III	тканевый фактор/тромбопластин
IV	Ca^{2+}
V	проакселерин
VI	то же, что Va
VII	проконвертин*◆
VIII	антигемофильный фактор А
IX	фактор Кристмаса*◆
X	фактор Стюарта–Проуэра*◆
XI	предшественник плазменного тромбопластина*
XII	фактор Хагемана*
XIII	фибрин-стабилизирующий фактор*

* профермент
◆ содержит γ-карбоксиглутамат

1 гемофилия А

Б. Белковые комплексы



1. Теназный комплекс

2. Протромбиновый комплекс

ИНГИБИРОВАНИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ. ФИБРИНОЛИЗ

Гемостаз, заключающийся в образовании тромбов из фибрина и тромбоцитов (с. 304), находится в тонком равновесии с **фибринолизом**, т. е. растворением этих тромбов. Нарушения равновесия могут приводить, с одной стороны, к *кровотечениям* при слишком медленном гемостазе, с другой — к *тромбозу* и *эмболии* при усилении свертывания. При риске тромбозов пациентам назначают лечение антикоагулянтами, препятствующими свертыванию крови, а при инфарктах миокарда для рассасывания образовавшихся кровяных сгустков применяют фибринолитические ферменты.

А. Природные антикоагулянты

Тромбин может потерять свою свертывающую активность при связывании с **тромбомодулином** — мембранным белком эндотелиальных клеток. В связанной форме тромбин обладает свойствами антикоагулянта: активирует **протеин С**. Этот белок связывается со своим кофактором, **белком S**, и вместе они образуют **APC-комплекс** (активированный протеин С), который останавливает каскад свертывания, разрушая факторы Va и VIIIa.

В плазме крови содержатся различные ингибиторы сериновых протеиназ, называемые **серпинами** (serpins, от англ. **ser**ine **p**rotease **in**hibitor). Серпины выступают в качестве *псевдосубстратов* и блокируют действие ферментов как свертывания, так и фибринолиза (см. ниже). Например, регуляцию тромбина осуществляет серпин **антитромбин III** (ATIII). Инактивации тромбина, вызванной взаимодействием с ATIII, в значительной степени способствуют **гепарин** и аналогичные гликозаминогликаны (с. 362). Гепарин активирует ATIII и тем самым косвенно инактивирует не только тромбин, но и другие факторы свертывания.

Б. Искусственные антикоагулянты

Чтобы избежать *тромбозов* и *эмболии*, свертывание крови предотвращают искусственным путем. Для этого применяют **лекарства-антикоагулянты**.

Гликозаминогликан **гепарин** (с. 362), содержащийся в тучных клетках и соединительной ткани, активирует серпин ATIII (см. выше). Поскольку гепарин расщепляется в кишечнике, этот препарат быстрого действия вводят внутривенно.

Напротив, **антагонисты витамина К**, которые действуют значительно медленнее, можно принимать перорально. Они ингибируют регенерацию активного витамина К в печени, тем самым косвенным путем блокируют γ-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты (с. 72), участвующих в биосинтезе факторов II, VII, IX и X, а также протеинов С и S. Эти белки теряют способность связывать ионы Ca^{2+} и, следовательно, выполнять свою функцию. Наиболее важными антагонистами витамина К являются **кумарины**. Изображенный на рисунке *фенпрокумон*, а также родственный ему препарат *варфарин* имеют выраженное структурное сходство с витамином К (с. 403).

К антикоагулянтам также относятся **ингибиторы агрегации тромбоцитов**, которые используют в качестве *«кроворазжижающих средств»*. К этой группе препаратов относится, в частности, **ацетилсалициловая кислота** (аспирин). Она ингибирует агрегацию тромбоцитов, блокируя синтез простагландинов (с. 448).

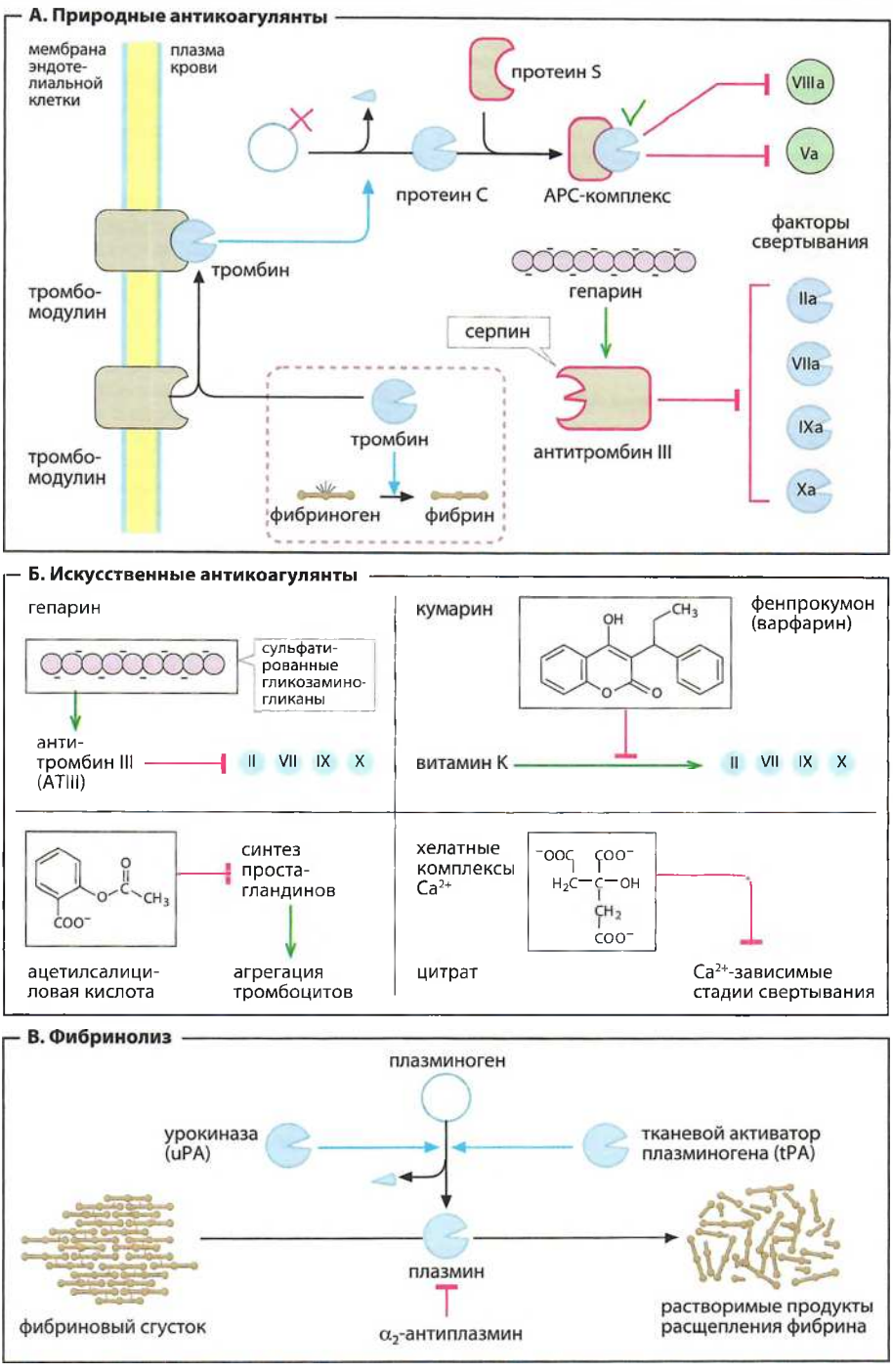
Свертывание крови *in vitro* можно предотвратить с помощью гепарина или таких связывающих Ca^{2+} **хелатирующих агентов**, как **цитрат** или **ЭДТА** (этилендиаминтетраацетат).

Для оценки действия антикоагулянтов применяют так называемое *международное нормализованное отношение* (**МНО**), а раньше применяли параметр **протромбиновое время**. Показатель МНО указывает, на сколько увеличено время свертывания.

В. Фибринолиз

Фибринолиз — процесс рассасывания фибриновых сгустков (с. 304) под действием *плазмина*. Плазмин — еще одна сериновая протеиназа, которая образуется из зимогена *плазминогена*, уже находящегося в составе тромба. Этому процессу способствуют *активатор плазминогена* из почек (*урокиназа, uPA*) и *тканевый активатор плазминогена* (*tPA*) из клеток сосудистого эндотелия (с. 364). Напротив, белок плазмы α_2-антиплазмин ингибирует фибринолиз, связываясь с активным плазмином и тем самым инактивируя его.

В клинической практике для растворения тромбов после инфарктов используют урокиназу, тканевой активатор плазминогена (tPA) и стрептокиназу — бактериальный активатор человеческого плазминогена.


А. Природные антикоагулянты
мембрана эндотелиальной клетки
плазма крови
протеин S
VIIIa
Va
протеин С
APC-комплекс
факторы свертывания
тромбин
тромбо-модулин
гепарин
серпин
IIa
VIIa
IXa
Xa
тромбин
антитромбин III
тромбо-модулин
фибриноген
фибрин
Б. Искусственные антикоагулянты
гепарин
сульфатированные гликозаминогликаны
анти-тромбин III (ATIII)
II VII IX X
кумарин
фенпрокумон (варфарин)
OH
CH3
O
O
витамин К
II VII IX X
COO⁻
O
O
CH3
синтез простагландинов
ацетилсалициловая кислота
агрегация тромбоцитов
хелатные комплексы Ca2+
⁻OOC COO⁻
H2C C OH
CH2
COO⁻
цитрат
Ca2+-зависимые стадии свертывания
В. Фибринолиз
плазминоген
урокиназа (uPA)
тканевой активатор плазминогена (tPA)
плазмин
фибриновый сгусток
α2-антиплазмин
растворимые продукты расщепления фибрина

ГРУППЫ КРОВИ

При переливании крови могут возникнуть иммунные реакции, разрушающие эритроциты донора. Такие реакции — результат присутствия в крови растворимых антител (с. 314), которые связываются с определенными структурами на поверхности эритроцитов. Эти структуры, называемые **антигенами групп крови**, есть не только на поверхности эритроцитов, но и на многих других клетках. Это *белки* или *гликопротеины*, которые у разных людей могут различаться. На сегодняшний день известно свыше 20 систем групп крови. Наиболее важное клиническое значение имеют системы АВ0 и Rh.

А. Группы крови: система АВ0

В рамках **системы АВ0** в качестве антигенов выступают концевые углеводные остатки гликопротеинов или гликолипидов. Это достаточно простая система, в которой выделяют всего четыре **группы крови**: А, В, АВ и 0 (нулевая)*. У людей с группами крови А и В антигены представляют собой тетрасахариды, различающиеся только концевым остатком сахара (галактоза или N-ацетилгалактозамин). Носители группы крови АВ имеют оба антигена (А и В). Носители группы крови 0 имеют на поверхности клеток олигосахарид (**антиген Н**), не имеющий концевых остатков, свойственных группам А и В. Молекулярной причиной различий между группами крови являются мутации *гликозилтрансфераз*, переносящих концевые остатки сахаров к олигосахаридному ядру. Важно, что носители разных групп крови вырабатывают антитела против тех поверхностных антигенов, которых нет у них самих. Это происходит на первом году жизни человека, возможно, в результате реакции на похожие сахаросодержащие структуры в мембранах кишечных бактерий. Например, в крови у людей с группой крови А содержатся антитела против антигена В (**анти-В**), а у людей с группой крови В имеются антитела против антигена А (**анти-А**). У людей с группой крови 0 вырабатываются антитела обоих типов (анти-А и анти-В), а у людей с группой крови АВ нет никаких из этих антител.

Б. Совместимость групп крови

Если **концентрат эритроцитов** донора с группой крови А перелить человеку с группой крови В, присутствующие в его крови антитела анти-А свяжутся с А-антигенами донорских эритроцитов. Помеченные таким образом эритроциты донора будут распознаны и уничтожены системой комплемента реципиента (с. 318). В эксперименте в пробирке при соединении образцов крови несовместимых групп наблюдается **агглютинация** эритроцитов. Поэтому в сыворотке реципиента не должно быть антител против эритроцитов донора.

При переливании **плазмы** или **цельной крови** также нужно следить, чтобы сыворотка донора не содержала антител против эритроцитов реципиента. По этой причине для переливания обычно используют концентрат эритроцитов, а не цельную кровь. Переливание эритроцитов от носителя группы крови 0 обычно не представляет сложности, поскольку в его крови не содержится никаких антигенов системы АВ0, и поэтому не происходит реакции с антителами анти-А или анти-В в крови реципиента. Напротив, эритроциты от носителя группы крови АВ можно переливать только реципиентам с той же группой крови, поскольку только у них нет антител к антигенам А и В.

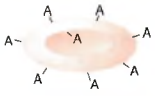
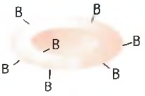
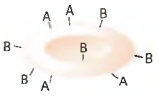
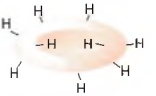
По этой причине до переливания крови необходимо провести **тест на совместимость** эритроцитов донора и крови реципиента, чтобы подтвердить отсутствие агглютинации.

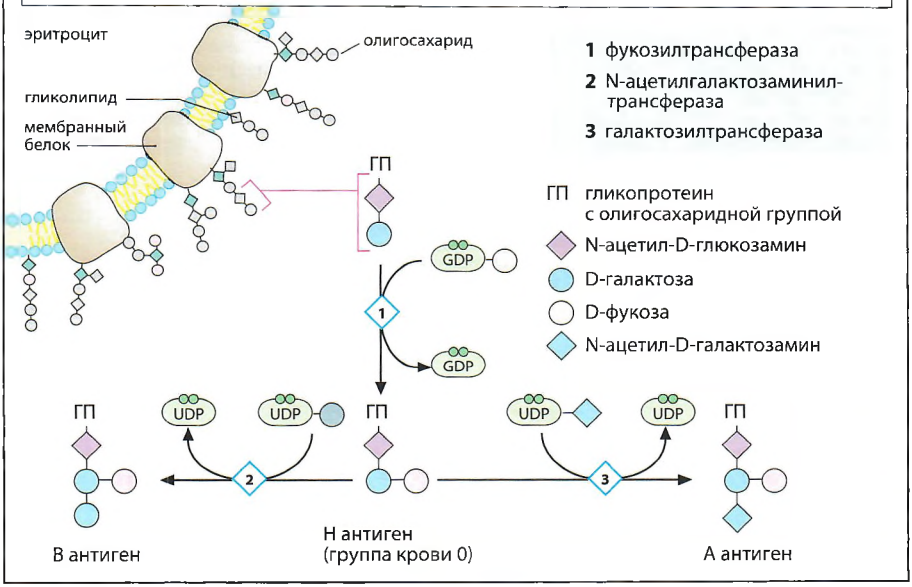
В рамках **Rh системы** в роли антигенов выступают *белки* на поверхности эритроцитов (не показано). Их называют *резус-факторами*, поскольку впервые эта система групп крови была обнаружена у макак резус.

Самым распространенным является **D-антиген** системы резус; он есть у 84% людей с белым цветом кожи, которых по этой причине называют *резус-положительными*. Если у резус-отрицательной матери родится резус-положительный ребенок, в процессе родов эритроциты плода могут проникать в кровеносную систему матери и приводить к образованию антител (IgG) против антигена D. Это не влечет за собой никаких непосредственных отрицательных последствий для ребенка или матери. Однако при следующей беременности, если плод вновь является Rh-положительным, материнские анти-D антитела проникают через плаценту и еще до рождения вызывают разрушение Rh-положительных эритроцитов ребенка (*эритробластоз плода*). К счастью, эритробластоз при второй беременности теперь удается предотвратить путем профилактического введения матери анти-D препарата.

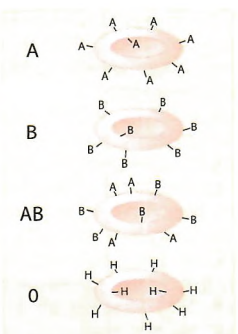
* В России им соответствуют вторая, третья, четвертая и первая группы крови. — *Прим. перев.*

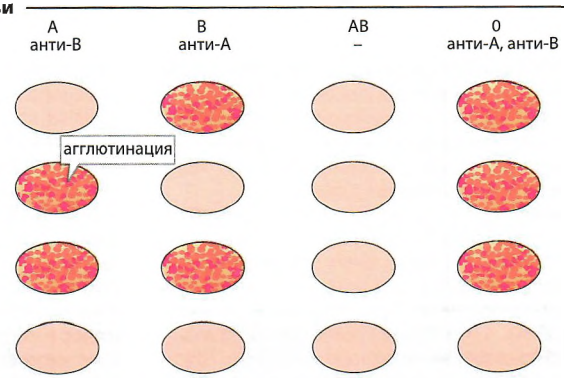
А. Группы крови: система АВ0

Группа крови	A	B	AB	0
Генотипы	AA и A0	BB и B0	AB	00
Антигены				
Антитела в крови	анти-B	анти-A	—	анти-A и анти-B
Частота встречаемости (в Центральной Европе)	42,5%	14%	6,5%	37%



Б. Совместимость групп крови





эритроциты донора кровь реципиента

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Среди многочисленных заболеваний системы кровообращения в данном разделе рассматриваются только анемия, атеросклероз и дефекты липопротеинлипазы.

А. Анемия

Для каждой группы населения (новорожденные дети, мужчины и женщины) характерен определенный уровень **гемоглобина** (с. 296) в крови (**1**). Понижение содержания гемоглобина ниже этого уровня называют **анемией**. Причин анемии множество (**2**), и в зависимости от причин сопровождающиеся анемией заболевания относят к разным категориям, например в соответствии с формой эритроцитов или концентрацией гемоглобина.

Пищевая анемия может быть связана с недостатком *железа*, *фолиевой кислоты* или *витамина B_{12}*, которые необходимы для синтеза гемоглобина (с. 198).

Другие формы анемии могут быть вызваны *отравлением*, например свинцом. Существуют также анемии, вызванные *генетическими нарушениями*, например мутациями гена гемоглобина (*гемоглобинопатия*), как при серповидноклеточной анемии или талассемиях.

Серповидно-клеточная анемия (**3**) — наиболее распространенное заболевание среди сотен других, связанных с мутациями гена глобина. В данном случае *точечная миссенс-мутация* вызвана заменой единственного основания: GAG → GTG (с. 272). Эта замена ведет к замене гидрофильного остатка глутамата в позиции 6 в β-цепи глобина на гидрофобный остаток валина. Образующийся в результате HbS гемоглобин хуже растворим в воде, чем нормальный HbA гемоглобин. В отсутствие кислорода он имеет тенденцию образовывать волокнистые агрегаты, так что эритроциты из круглых становятся *серповидными*. Серповидные эритроциты легко слипаются, менее стабильны и быстрее расщепляются в селезенке. *Гетерозиготные носители* гена серповидно-клеточной анемии получают определенную защиту от малярии, вот почему такая форма эритроцитов особенно часто встречается в малярийных районах.

Талассемия. В норме α- и β-цепи гемоглобина соединяются в молекуле в соотношении 1:1 (с. 296). При талассемиях это соотношение нарушается в результате мутации гена глобина: при **α-талассемии** образуется слишком мало α-глобина, а при гораздо более распространенной **β-талассемии** не хватает β-глобина. Гомозиготные носители мутаций страдают от тяжелой формы анемии, поскольку у них в крови не хватает функционального гемоглобина. У них мало эритроцитов, а имеющиеся эритроциты могут быть дефектными, кроме того, они быстрее разрушаются. Однако носительство мутантного гена тоже дает защиту от **малярии** и поэтому наиболее часто встречается в Средиземноморье.

Б. Маркерные ферменты в сыворотке крови

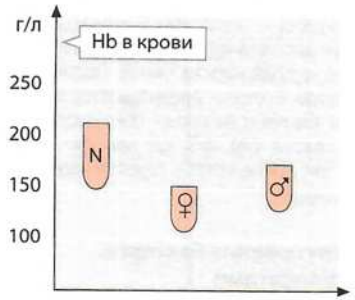
Повышенное содержание в крови внутриклеточных ферментов указывает на то, что какие-то ткани организма оказались поврежденными, и это привело к повышению проницаемости плазматических мембран клеток или некрозу клеток. Поэтому **анализ ферментов** в образцах крови может дать информацию о состоянии организма (с. 104). В таблице представлены примеры таких маркерных ферментов. Иногда необходимо учитывать изоформы ферментов. Часто более точную информацию о пораженной ткани можно получить, измеряя соотношение разных форм ферментов (не показано).

■ Дополнительная информация

Атеросклероз — патологическое изменение внутренней поверхности кровеносных сосудов, которое служит причиной **артериосклероза** (*потери гибкости артерий*). Заболевание начинается с повреждения эндотелиальных клеток под действием различных неблагоприятных факторов: повышенного кровяного давления, повышенной концентрации глюкозы и липопротеинов или курения. Это приводит к повышению количества макрофагов, которые с помощью *рецепторов-мусорщиков* (с. 292) захватывают ЛПНП. Эти нагруженные липидами макрофаги (так называемые пенистые клетки) образуют жировые отложения на интиме сосудов. Дальнейшее повреждение клеток приводит к появлению фибротических **бляшек** с кристаллами холестерина. Последующее отложение кальция приводит к *кальцификации*. Такое изменение внутренней поверхности сосудов способствует образованию тромбов, которые могут **закупоривать сосуды** и приводить к **инфаркту миокарда**.

Дефекты липопротеинлипазы (ЛПЛ) приводят к нарушению расщепления хиломикронов и ЛПОНП. В результате в крови очень сильно возрастает *уровень триглицеридов*. При диабете в результате отсутствия инсулина активность ЛПЛ тоже понижается. Поэтому у таких больных в крови часто повышено содержание липидов (**гиперлипидемия**). Для более эффективного измерения активности ЛПЛ в сыворотке пациентам предварительно вводят гепарин (с. 364), который способствует отделению ЛПЛ от стенок капилляров.

А. Анемия



	г/л
N новорожденные	150–210
♀ женщины	115–155
♂ мужчины	135–175

1. Концентрация гемоглобина в крови у здоровых людей

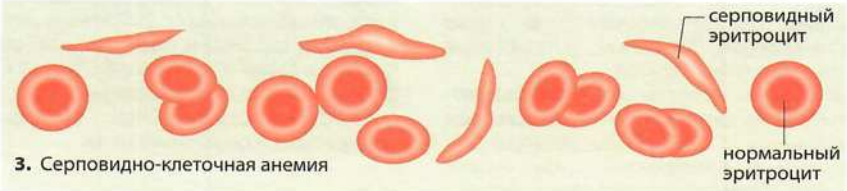
Ослабление синтеза эритроцитов

- Плохое питание: недостаток железа, фолиевой кислоты, витамина B_{12}
- Генетические нарушения: серповидно-клеточная анемия, талассемия

Усиление расходования и распада эритроцитов

- Кровотечения
- Генетические нарушения: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, пируваткиназа, сфероцитоз
- Отравления свинцом, лекарствами
- Инфекционные заболевания: малярия

2. Причины анемии



3. Серповидно-клеточная анемия

Б. Маркерные ферменты в сыворотке крови

Фермент	Тканевая принадлежность
аспартаттрансаминаза (АСТ)	печень (цирроз), сердце (инфаркт)
щелочная фосфатаза (ЩФ)	печень, желчевыводящие пути, кости (переломы, остеомаляция)
амилаза	поджелудочная железа (панкреатит)
аланинаминотрансфераза (АЛТ)	печень (цирроз, жировой гепатоз)
холинэстераза (ХЭ)	печень (цирроз, жировой гепатоз)
креатинкиназа (КК, изофермент КК-МВ)	сердце (инфаркт)
глутаматдегидрогеназа (ГДГ)	печень (некроз)
γ-глутамилтрансфераза (ГГТ)	печень (токсины, гепатит), желчевыводящие пути (холестаз)
лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	печень, мышцы, сердце (инфаркт)
панкреатическая липаза (ПЛ)	поджелудочная железа (панкреатит)

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Под иммунитетом подразумевают способность организма распознавать и уничтожать чужеродные частицы, такие, как микроорганизмы, чужеродные клетки или ткани, а также собственные поврежденные клетки. Различают *врожденный* и *приобретенный иммунитет*.

А. Иммунный ответ

Система врожденного (неспецифического) **иммунитета** (слева) обеспечивает ранние иммунные реакции на проникновение чужеродных частиц (этот процесс занимает несколько часов). Эта система распознает специфические структуры **микроорганизмов**, умеет различать эндогенные и экзогенные структуры и способна быстро уничтожить инфекцию.

Первым барьером на пути микроорганизмов становится *эпителий*. Здесь расположены **макрофаги**, которые поглощают микроорганизмы (фагоцитоз) и высвобождают интерлейкины (с. 450). В крови содержатся **гранулоциты**, способные уничтожать бактерии (см. **Б**), а также **клетки-киллеры** (NK-клетки), уничтожающие клетки, пораженные вирусом.

К гуморальным факторам системы врожденного иммунитета относятся компоненты **системы комплемента** (с. 318), которые лизируют бактерии, а также **интерфероны** (с. 450), ингибирующие внутриклеточную репликацию вирусов.

Система приобретенного иммунитета (справа) срабатывает не так быстро (реакция развивается несколько дней, см. следующий раздел). Мишенью действия этой системы являются **антигены**, которые она распознает и связывает с высокой специфичностью (*первичный ответ*). Система приобретенного иммунитета обладает памятью. При повторном контакте с тем же антигеном она реагирует быстрее и активнее (*вторичный ответ*). За приобретенный иммунитет отвечают лимфоциты. **В-лимфоциты** (В-клетки) синтезируют **антитела** (с. 320), направленные против антигенов. **Т-лимфоциты** (Т-клетки) с помощью **Т-клеточных рецепторов** (с. 316) распознают эндогенные клетки, пораженные вирусами, бактериями или паразитами, и уничтожают их.

В организме человека синтезируются антитела против широкого спектра различных антигенов ($>10^{10}$). Одинаковые антитела производятся одним **клоном** В-лимфоцитов, специфичность которого предопределена генетически (см. ниже). **Разнообразие антител** возникает в процессе эмбрионального развития в результате *комбинации различных генов*, *соматической рекомбинации* (отбора и связывания сегментов генов) и *соматических мутаций* (точечных мутаций в процессе созревания В-клеток).

До контакта с антигеном В-лимфоциты продуцируют антитела IgM и IgD, которые экспрессируются на поверхности клеток. После контакта с антигеном В-клетки превращаются в плазматические клетки и начинают секретировать **антитела класса** IgM, IgG, IgE или IgA (с. 320). Но даже при смене класса специфичность антител сохраняется.

Б. Уничтожение бактерий гранулоцитами

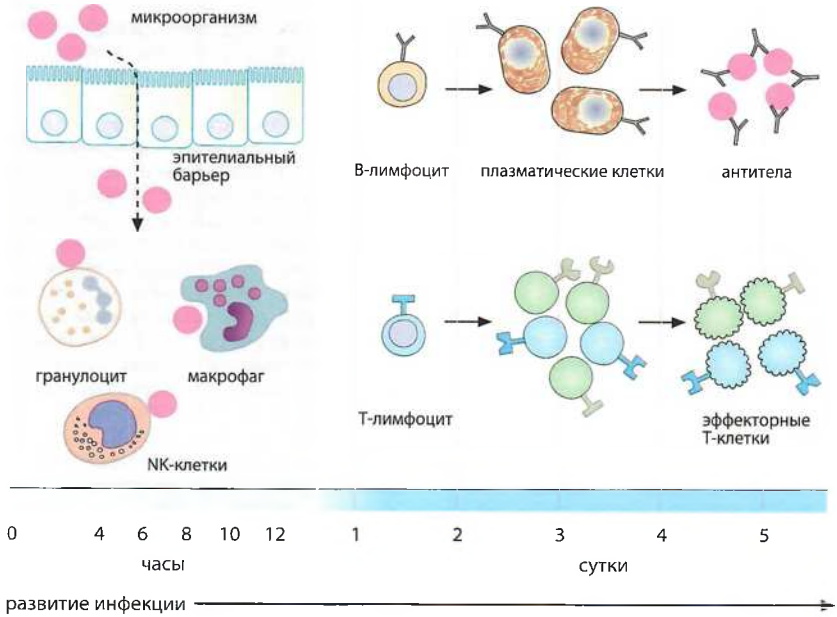
Гранулоциты относятся к фагоцитирующим клеткам крови. Они содержат ферменты, атакующие клеточную стенку бактерий, и синтезируют токсичные вещества. Бактерии-мишени затягиваются внутрь *фагосом*. Везикулы, содержащие ферменты, сливаются с фагосомами, и ферменты начинают разрушать стенки бактерий. *Лизоцим* и различные *протеазы* проделывают поры в бактериальной мембране. Фермент *NADPH-оксидаза* образует **супероксидный анион** (O_2^-), а *супероксиддисмутаза* (с. 298) превращает его в пероксид водорода и **гидроксильный радикал** ($OH^\bullet$). Кроме того, *миелопероксидаза* катализирует образование **гипохлорита** (OCl^-). Все эти токсичные продукты убивают бактерии, но позднее губят и сами гранулоциты.

В. Органы иммунной системы

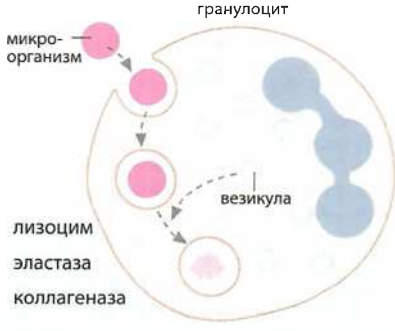
Развитие иммунной системы начинается вне зависимости от воздействия антигенов в *первичных органах*. В **тимусе** из клеток-предшественников образуются зрелые **Т-клетки**. Здесь же уничтожаются аномальные Т-клетки, направленные против собственных антигенов организма. Развитие **В-клеток** человека происходит в **печени плода** и в **костном мозге**.

К *вторичным органам* иммунной системы относятся **лимфатические узлы**, в которые мигрируют **дендритные клетки**, запускающие иммунный ответ, а также **селезенка**, куда попадают антигены из кровотока и тоже инициируют иммунные реакции.

А. Иммунный ответ



Б. Уничтожение бактерий гранулоцитами



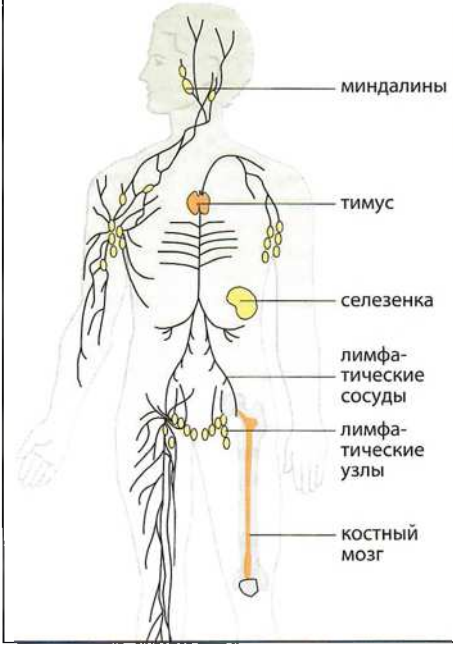
NADPH-оксидаза:
$NADPH + 2O_2 \longrightarrow NADP^+ + H^+ + 2O_2^{\cdot-}$

супероксиддисмутаза:
$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \longrightarrow O_2 + H_2O_2$

миелопероксидаза:
$H_2O_2 + Cl^- \longrightarrow H_2O + OCl^-$

реакция Фентона:
$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$

В. Органы иммунной системы



СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Вирусы, бактерии, грибы и паразиты, проникающие в организм позвоночных животных, распознаются и уничтожаются **иммунной системой**. Собственные клетки, в которых произошли непредусмотренные изменения (например, опухолевые клетки), тоже воспринимаются как чужеродные и уничтожаются. Иммунные реакции обычно сопровождаются физиологическими изменениями в инфицированных тканях, которые называют **воспалительным процессом**. Происходящее при воспалительном процессе высвобождение цитокинов облегчает иммунной системе доступ к месту инфекции (с. 450).

Как было сказано в предыдущем разделе, в формировании иммунного ответа участвуют две системы — системы *врожденного* и *приобретенного иммунитета*.

Приобретенный (специфический) **иммунитет** основан на способности лимфоцитов синтезировать высокоспецифичные рецепторы антигенов, даже без контакта с соответствующими антигенами. В организме человека насчитываются миллиарды различных лимфоцитов, каждый из которых несет рецепторы к определенным антигенам. Если рецептор узнает «свой» антиген, происходит активация лимфоцита и соответствующая иммунная реакция.

Различают также клеточный и гуморальный иммунный ответ. За **клеточный иммунитет** отвечают *Т-лимфоциты* (Т-клетки). Их название обусловлено тем, что основной этап их дифференцировки происходит в тимусе (с. 312). В зависимости от функции среди Т-лимфоцитов выделяют *цитотоксические Т-клетки* (зеленый цвет на схеме) и *хелперные Т-клетки* (синие). **Гуморальный иммунитет** основан на активности *В-лимфоцитов* (В-клеток, бежевые), которые созревают в печени плода и костном мозге. После активации Т-клетками В-клетки начинают продуцировать растворимые формы специфических рецепторов антигенов, называемые *антителами* (с. 320). За «память» иммунной системы отвечают клетки памяти. Эти долгоживущие клетки образуются из любого описанного выше типа лимфоцитов.

А. Упрощенная схема формирования иммунного ответа

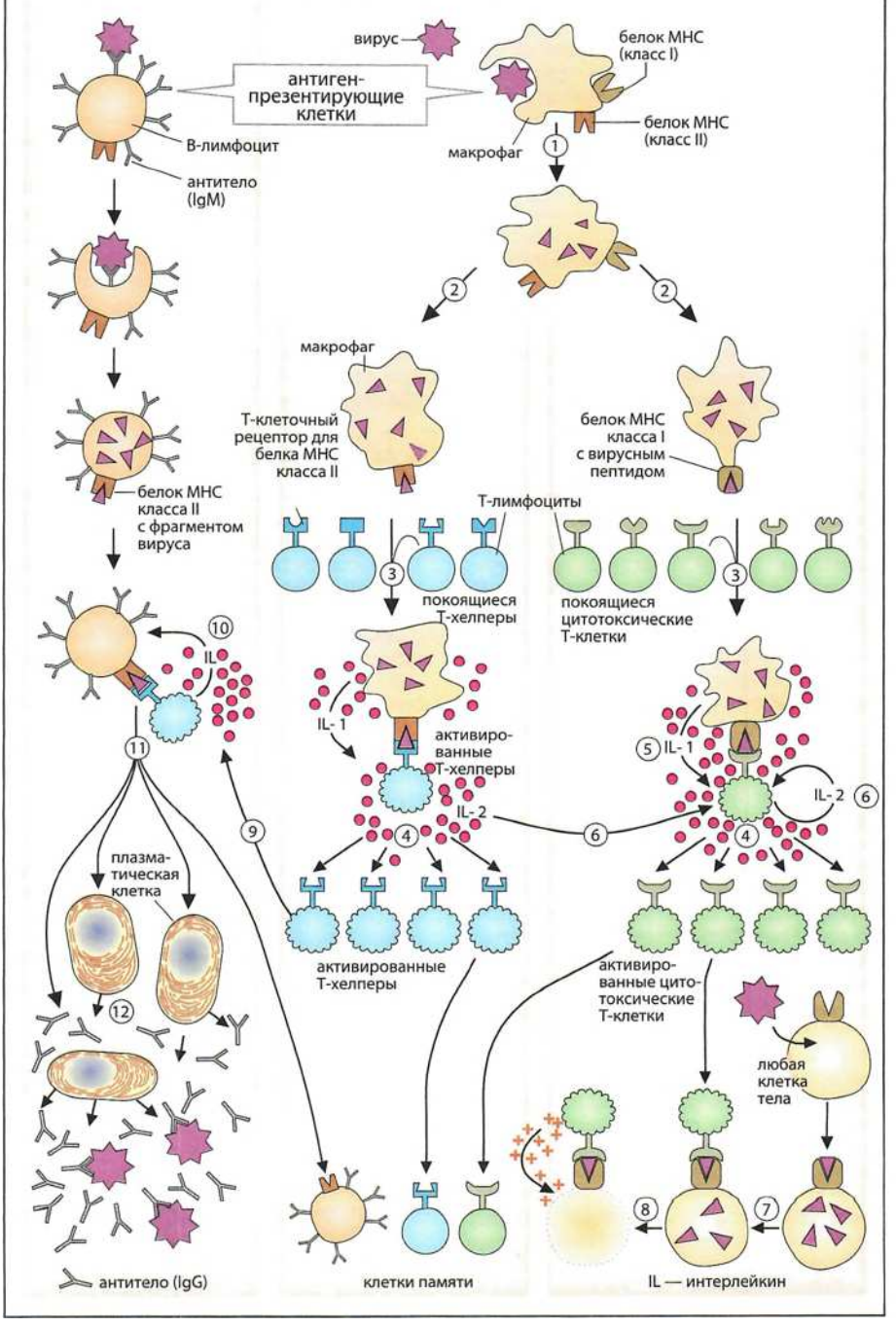
Проникшие в организм патогены, например вирусы (вверху), связываются **антигенпрезентирующими клетками** (АПК) и подвергаются протеолитическому расщеплению (1). Образующиеся фрагменты вируса выставляются (презентируются) на поверхности этих клеток с помощью специальных мембранных белков (белки главного комплекса гистосовместимости, ГКГ (MHC), с. 316) (2). К АПК относятся *В-лимфоциты*, *макрофаги* и *дендритные клетки*, такие, как клетки Лангерганса в коже.

Комплексы белков MHC с фрагментами вируса, представленные на поверхности АПК, попадают в лимфатические узлы, где узнаются Т-клетками, несущими соответствующие рецепторы (Т-клеточные рецепторы, с. 316) (3). Связывание комплексов с рецепторами приводит к активации соответствующих Т-лимфоцитов и их избирательной репликации (*клональная селекция*, 4). Пролиферации иммунных клеток способствуют *интерлейкины* (IL). Это группа из примерно двадцати сигнальных молекул из семейства цитокинов (с. 450), с помощью которых клетки иммунной системы общаются между собой. Например, активированные макрофаги высвобождают IL-1 (5), а Т-клетки стимулируют собственную репликацию и репликацию других клеток иммунной системы с помощью IL-2 (6).

Активированные Т-клетки выполняют разные функции. **Цитотоксические Т-клетки** распознают и связывают инфицированные вирусом или опухолевые клетки (7). Затем они направляют эти клетки по пути апоптоза (с. 458) или убивают их напрямую с помощью *перфорина* и гранзима В. Перфорин проделывает поры в плазматической мембране клетки-мишени и вводит туда протеазу *гранзим В*, которая вызывает апоптоз (8). В другом варианте лиганды Fas на поверхности цитотоксических Т-клеток активируют рецепторы Fas на клетке-мишени, инициируя каспазный каскад, приводящий к апоптозу (с. 458).

В-лимфоциты, которые выступают в роли АПК и несут на своей поверхности фрагменты вируса, узнаются Т-клеточными рецепторами **Т-хелперов** (9). Затем в результате стимуляции интерлейкинами происходит избирательная клональная репликация именно тех В-клеток, которые несут рецепторы к данным антигенам (10). Эти В-клетки превращаются в **плазматические клетки** (11) и секретируют большое количество растворимых **антител** (12).

А. Упрощенная схема формирования иммунного ответа



АКТИВАЦИЯ Т-КЛЕТОК

Селективный иммунный ответ возможен лишь тогда, когда участвующие в нем клетки способны однозначно распознавать чужеродные антигены и белки на других иммунных клетках. Для этого на поверхности клеток имеются **рецепторы антигенов**, а также вспомогательные ко-рецепторы.

А. Рецепторы антигенов

Многие рецепторы антигенов относятся к **суперсемейству иммуноглобулинов**. У этих белков есть общий признак — все они состоят из «иммуноглобулиновых доменов». Из этих же характерных структур, состоящих из 70–110 аминокислотных остатков, образованы и растворимые иммуноглобулины (Ig, с. 320). На рисунке схематично показаны некоторые важные представители суперсемейства. В молекулах этих белков имеются константные (зеленый или коричневый цвет на схеме) и вариабельные участки (красный цвет). Во всех примерах гомологичные участки изображены одинаковым цветом. Рецепторы удерживаются на мембране за счет трансмембранных спиралей, расположенных на С-конце белков. В белках данного суперсемейства часто присутствуют внутримолекулярные и межмолекулярные дисульфидные связи.

Иммуноглобулин М (IgM) — мембранный белок на поверхности В-лимфоцитов, с помощью которого свободные антигены связываются с В-клетками. Напротив, **Т-клеточные рецепторы** связывают антигены лишь тогда, когда те представлены на поверхности других клеток в комплексе с белками МНС (см. ниже). Взаимодействию между МНС-связанными антигенами и Т-клеточными рецепторами помогают **ко-рецепторы**. К этой группе относится мембранный белок **CD8** на поверхности цитотоксических Т-клеток, который связывается с белками МНС класса I. Т-хелперные клетки в качестве ко-рецептора используют молекулы **CD4** (не показано) и связываются с белками МНС класса II. Сокращение «CD» означает «кластер дифференцировки». Это большая группа распознаваемых антителами белков, локализованных на поверхности клеток. Кроме CD4 и CD8 на иммунных клетках располагается множество других ко-рецепторов (не показано).

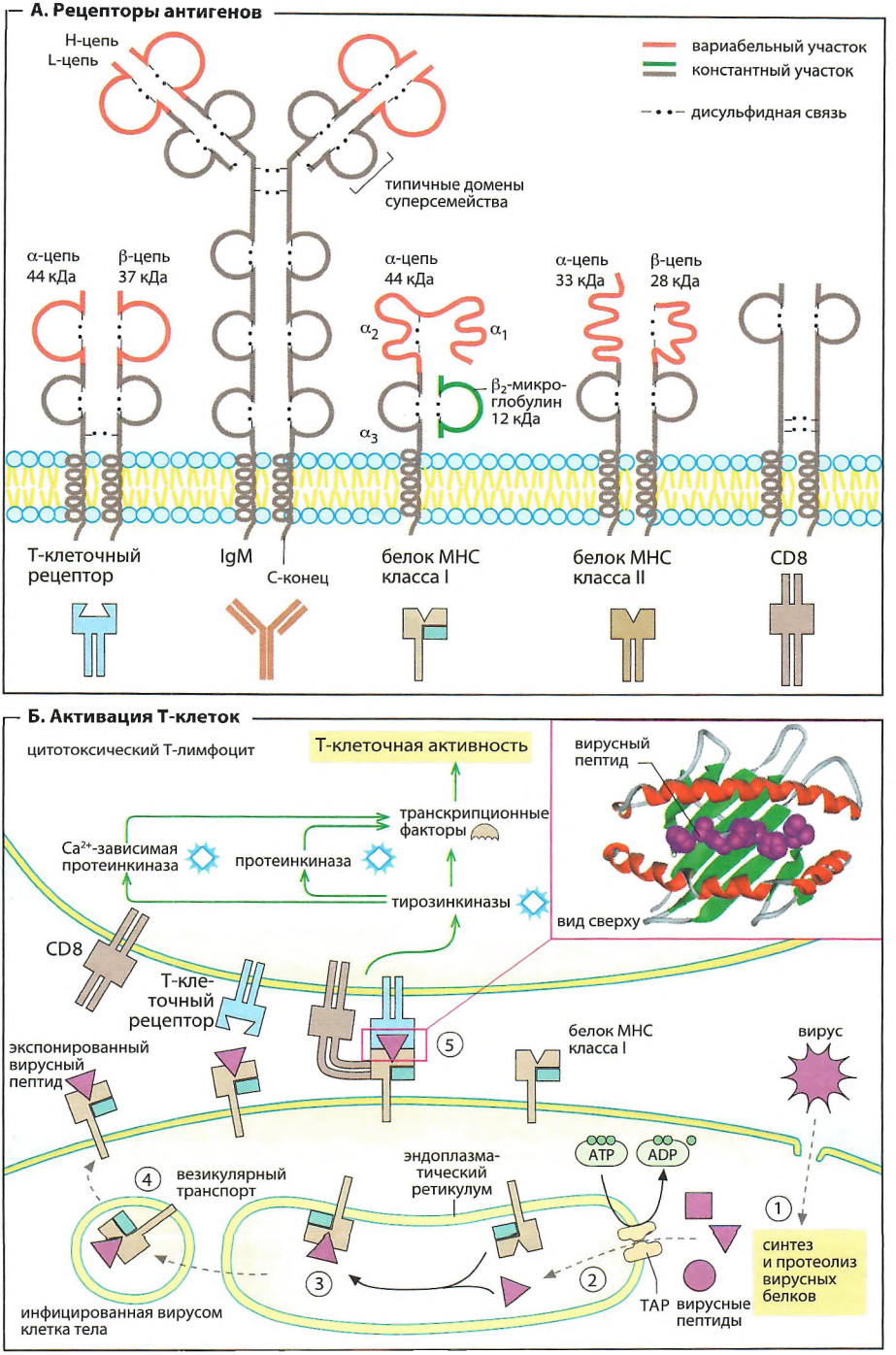
Белки **главного комплекса гистосовместимости** (МНС, от англ. *major histocompatibility complex*) — это мембранные белки, которые представляют антигенные пептиды Т-лимфоцитам. Главный комплекс гистосовместимости — это участок ДНК, кодирующий эти белки. Человеческие белки МНС называют HLA-антигенами (от англ. *human leukocyte-associated antigens*). Их полиморфизм так широк, что практически невозможно найти двух людей (за исключением однояйцевых близнецов) с одинаковым набором белков МНС.

Белки МНС **класса I** имеются практически во всех ядерных клетках. Они взаимодействуют в основном с цитотоксическими Т-клетками и являются причиной отторжения пересаженных органов и тканей. Белки МНС класса I представляют собой гетеродимеры ($\alpha\beta$). Субъединицу β называют также β_2-микроглобулином.

Белки МНС **класса II** также состоят из двух похожих пептидных цепей. Молекулы МНС класса II содержатся на всех антигенпрезентирующих клетках иммунной системы. Они обеспечивают взаимодействие между этими клетками и CD4-содержащими Т-хелперными клетками.

Б. Активация Т-клеток

На схеме изображено взаимодействие между инфицированной вирусом клеткой тела (внизу) и несущим молекулу CD8 цитотоксическим Т-лимфоцитом (вверху). В цитоплазме инфицированной клетки синтезируются вирусные белки, которые затем расщепляются на пептиды (1) и доставляются в эндоплазматический ретикулум с помощью специального переносчика (*TAP*) (2). Синтезированные в эндоплазматическом ретикулуме белки МНС класса I связываются с вирусными пептидами (3) и с помощью везикулярного транспорта направляются к поверхности клетки (4). Здесь вирусные пептиды связываются с α_2-доменом белка МНС в специфической «ячейке» (5), «дном» которой служит β-слой, а «стенками» две спирали (см. врезку). Далее Т-клетка с подходящим Т-клеточным рецептором связывается с МНС-комплексом. В этом процессе участвует несколько ко-рецепторов, включая CD8, который связывается с неварiабельной частью МНС. Взаимодействие МНС-комплекса с Т-клеточным рецептором активирует протеинкиназы внутри Т-клетки, которые запускают цепь дополнительных реакций (*цепь передачи сигнала*). Наконец, цитотоксический Т-лимфоцит уничтожает инфицированную вирусом клетку (*Т-клеточная активность*).


А. Рецепторы антигенов
H-цепь
L-цепь
вариабельный участок
константный участок
дисульфидная связь
типичные домены суперсемейства
α-цепь 44 кДа
β-цепь 37 кДа
α-цепь 44 кДа
α-цепь 33 кДа
β-цепь 28 кДа
α2
α1
α3
β2-микроглобулин 12 кДа
Т-клеточный рецептор
IgM
С-конец
белок MHC класса I
белок MHC класса II
CD8
Б. Активация Т-клеток
цитотоксический Т-лимфоцит
Т-клеточная активность
транскрипционные факторы
Ca2+-зависимая протеинкиназа
протеинкиназа
тирозинкиназы
вирусный пептид
вид сверху
CD8
Т-клеточный рецептор
экспонированный вирусный пептид
белок MHC класса I
вирус
эндоплазматический ретикулум
везикулярный транспорт
ATP
ADP
синтез и протеолиз вирусных белков
TAP
вирусные пептиды
инфицированная вирусом клетка тела

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента является составной частью системы врожденного иммунитета (с. 312). Она обеспечивает *неспецифическую защиту* от микроорганизмов. Система комплемента состоит из 30 белковых компонентов (факторов), которые синтезируются в печени. В норме эти факторы присутствуют в крови и составляют около 4% всех белков плазмы. При воспалительной реакции компоненты комплемента проникают в инфицированные ткани.

Система комплемента действует как самоактивирующийся каскад ферментативных реакций, который запускает в организме четыре различных процесса.

Опсонизация. Некоторые компоненты комплемента (опсонины) связываются с микробами и помечают их для узнавания фагоцитирующими клетками (например, макрофагами).

Мембранная атака. Другие компоненты прикрепляются к бактериальной мембране и проделывают в ней поры, что вызывает лизис клеток (**Б**).

Иммунный ответ. Компоненты комплемента активируют систему приобретенного иммунитета, например путем взаимодействия с рецепторами на В-клетках.

Хемотаксис. Фрагменты компонентов комплемента, распространяющиеся за счет диффузии, привлекают иммунные клетки, которые нападают на микроорганизмы и уничтожают их путем фагоцитоза.

А. Активация системы комплемента

Система комплемента приводится в действие в результате трех процессов (ранняя фаза), происходящих на поверхности проникших в тело микроорганизмов. Каскад реакций активации сериновых протеаз приводит к расщеплению компонента С3 на С3а и С3b под действием *С3-конвертазы* [**1**].

Альтернативный путь. В начале развития инфекции бактериальные липополисахариды (эндотоксины) на поверхности клеток бактерий запускают *альтернативный путь* активации комплемента (в центре). Действующими факторами этого пути являются факторы B и D.

Классический путь. Если в организме уже есть антитела против патогена, образующиеся комплексы антиген–антитело активируют *классический путь* (слева). В нем участвуют компоненты С1, С2 и С4. Классический путь запускается при связывании компонента С1 с IgG или IgM на поверхности микроорганизма.

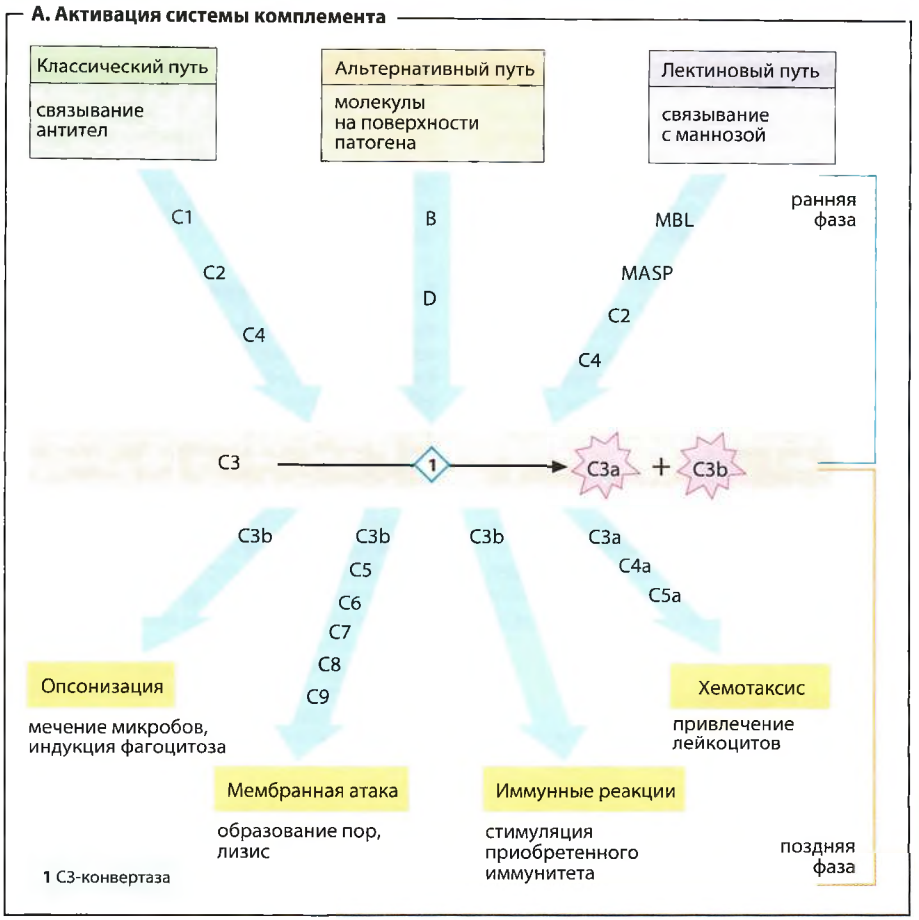
Лектиновый путь. Белки острой фазы (с. 290) тоже способны запустить каскад реакций в системе комплемента, взаимодействуя с типичными бактериальными углеводами, такими, как манноза. В реализации этого пути (справа) задействованы компоненты MBL (маннозосвязывающий лектин), MASP (MBL-ассоциированная сериновая протеиназа), С2 и С4. Эндогенные клетки не активируют систему комплемента, поскольку защищены различными белками и имеют определенным образом модифицированную поверхность; в большинстве случаев для модификации используется нейраминовая кислота — распространенный компонент гликолипидов и гликопротеинов клеточной поверхности.

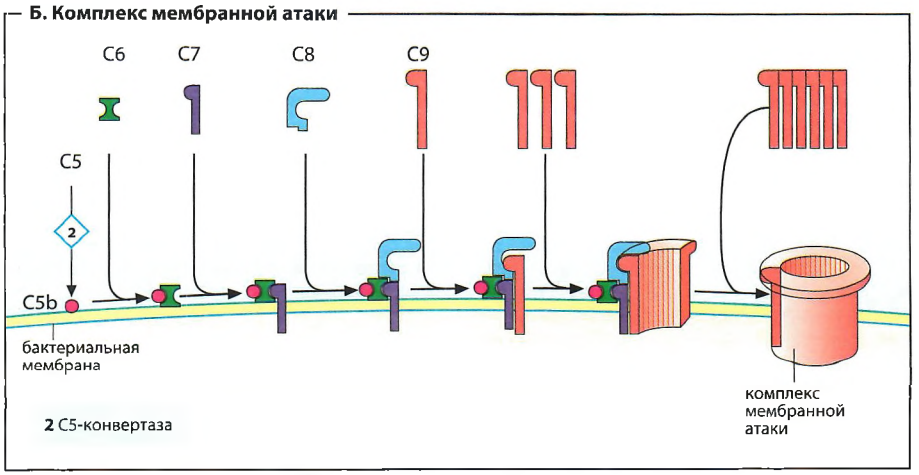
Как и факторы свертывания крови, компоненты ранней фазы активации комплемента — это проферменты *сериновых протеиназ*, которые активируют друг друга за счет ограниченного протеолиза. Они образуют самоусиливающийся **ферментативный каскад**. Важнейшую роль в активности системы комплемента играет компонент **С3**. Продукты его расщепления **С3а** и **С3b** выполняют несколько функций и инициируют позднюю фазу активации системы комплемента. Реакционноспособная тиоэфирная группа в молекуле С3b реагирует с находящимися с ней в непосредственной близости гидроксильными или аминогруппами. В результате С3b связывается с поверхностью бактериальной клетки ковалентной связью (*опсонизация*, слева). Кроме того, С3b инициирует цепь реакций, приводящих к образованию *комплекса мембранной атаки* (внизу). Вместе с другими компонентами комплемента более мелкая частица С3а способствует воспалительным реакциям и хемотаксису (справа).

Активность системы комплемента регулируется краткосрочностью жизни ее компонентов, а также с помощью ингибиторов, находящихся в сыворотке крови (не показано).

Б. Комплекс мембранной атаки

Факторы поздней фазы (С5–С9) отвечают за формирование **комплекса мембранной атаки**. Они создают в бактериальной мембране проницаемые для ионов поры, что приводит к лизису патогена. Реакцию запускает *С5-конвертаза* [**2**]. В зависимости от типа пути (классический или альтернативный) этот фермент имеет структуру *C4b2a3b* или *C3bBb3b* соответственно и расщепляет С5 на С5а и С5b. Комплекс С5b с С6 способствует связыванию С7 с бактериальной мембраной. Затем с этим комплексом связываются молекулы С8 и многочисленные молекулы С9, которые и образуют поры.


А. Активация системы комплемента
Классический путь
связывание антител
Альтернативный путь
молекулы на поверхности патогена
Лектиновый путь
связывание с маннозой
C1
C2
C4
B
D
MBL
MASP
C2
C4
ранняя фаза
C3
1
C3a
+
C3b
C3b
C3b
C5
C6
C7
C8
C9
C3b
C3a
C4a
C5a
Опсонизация
мечение микробов, индукция фагоцитоза
Мембранная атака
образование пор, лизис
Иммунные реакции
стимуляция приобретенного иммунитета
Хемотаксис
привлечение лейкоцитов
поздняя фаза
1 C3-конвертаза


Б. Комплекс мембранной атаки
C6
C7
C8
C9
C5
2
C5b
бактериальная мембрана
комплекс мембранной атаки
2 C5-конвертаза

АНТИТЕЛА

Антителами называют растворенные в крови рецепторы антигенов, синтезируемые активированными В-лимфоцитами (плазматическими клетками, с. 314). Они относятся к семейству иммуноглобулинов (Ig, с. 290, 316). Антитела — важный элемент гуморального иммунитета. Сами по себе они не обладают антимикробными свойствами, но поддерживают клеточный иммунитет несколькими путями.

1. Антитела связываются с антигенами на поверхности клеток патогенов и тем самым мешают их взаимодействию с клетками тела (*нейтрализация* токсинов и вирусов).
2. Они способствуют агрегации одноклеточных патогенов в иммунные комплексы, которые более эффективно захватываются фагоцитами (*агглютинация*).
3. Они активируют систему комплемента, направляя ее по классическому пути (с. 318), и тем самым способствуют активации врожденного иммунитета (*опсонизация*).

Кроме того, антитела являются незаменимым инструментом в медицинской и биологической диагностике (иммунофлуоресценция, иммуноанализ).

А. Классы иммуноглобулинов

Иммуноглобулины человека подразделяют на пять классов: **IgA** (существуют два подкласса), **IgD**, **IgE**, **IgG** (четыре подкласса) и **IgM**. Эти классы различаются своими тяжелыми (H) цепями (**Б**), которые обозначают греческими буквами α, δ, ε, γ и μ. Легких цепей иммуноглобулинов (L) существует всего два вида (κ и λ). IgD и IgE (как и IgG) представляют собой тетрамеры со структурой H_2L_2. А растворимые IgA и IgM — это мультимеры, субъединицы которых удерживаются вместе за счет дисульфидных мостиков и соединительной J-цепи.

Иммуноглобулины различаются по функции и локализации.

IgA содержится главным образом в кишечнике и в секретах организма.

IgD — рецепторы на поверхности В-лимфоцитов. В плазме крови их очень мало.

IgE присутствуют в крови в низкой концентрации. Эти белки могут вызывать дегрануляцию тучных клеток (с. 446) и поэтому играют важную роль в развитии аллергических реакций (опосредуют немедленные аллергические реакции).

IgG — основные антитела сыворотки (около 75%). Они опосредуют вторичный иммунный ответ (с. 312). IgG содержатся в крови и кишечнике. С помощью рецепторов могут проходить через плаценту и поэтому передаются от матери к плоду.

IgM — первые антитела, которые образуются в организме после контакта с чужеродными антигенами (первичный ответ, с. 312). Их ранние формы локализованы на поверхности В-клеток (с. 314), а более поздние формы секретируются плазматическими клетками и существуют в виде пентамеров. Их основная функция — связывание с микроорганизмами.

Б. Структура иммуноглобулина G

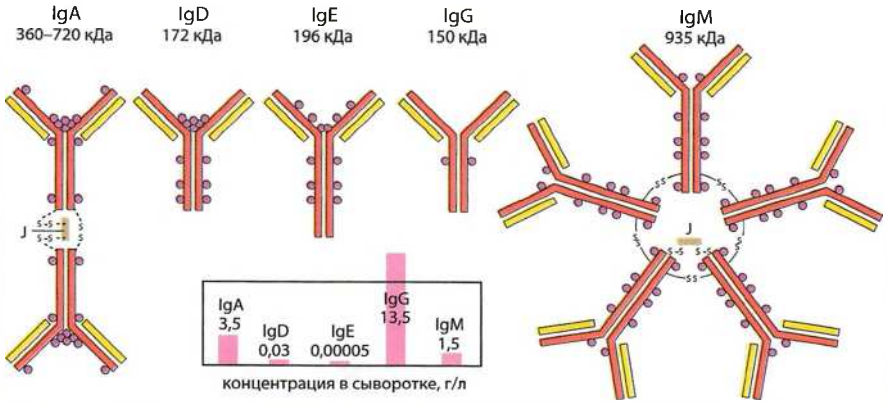
Иммуноглобулин G (**IgG**) в количественном отношении составляет основную массу антител в крови (фракция γ-глобулинов, с. 290). Молекула IgG имеет массу 150 кДа, обладает Y-образной формой и способна селективно связывать антигены двумя своими «плечами». Молекула представляет собой тетрамер из двух **тяжелых цепей** (H-цепей, красные) и двух **легких цепей** (L-цепей, желтые). Обе H-цепи гликозилированы (фиолетовые кружочки, см. структуру на с. 44).

Протеиназа *папаин* расщепляет IgG на два F_{ab}-фрагмента и один F_c-фрагмент. Каждый $\mathbf{F_{ab}}$ (антигенсвязывающий) фрагмент, состоящий из одной L-цепи и N-концевой части H-цепи, способен связывать антиген. F_c-фрагмент (кристаллизующийся фрагмент) состоит из С-концевых половинок двух H-цепей. Этот участок нужен для связывания IgG с поверхностью клеток, для взаимодействия с системой комплемента и для переноса антител.

Иммуноглобулины имеют модульное строение — состоят из нескольких иммуноглобулиновых доменов (Ω-видные структуры на правом рисунке). Тяжелая цепь IgG содержит четыре таких домена (V_H, C_H1, C_H2 и C_H3), а легкая цепь — два домена (C_L и V_L). Буквами С и V обозначают соответственно константные и вариабельные участки.

Тяжелые цепи связаны между собой и с легкими цепями с помощью дисульфидных мостиков. Внутри доменов тоже есть дисульфидные связи, которые стабилизируют третичную структуру. Домены состоят примерно из 110 аминокислотных остатков и гомологичны друг другу. Такая структура антител является результатом удвоения генов. В центре молекул имеется шарнирный участок, обеспечивающий антителам большую подвижность.

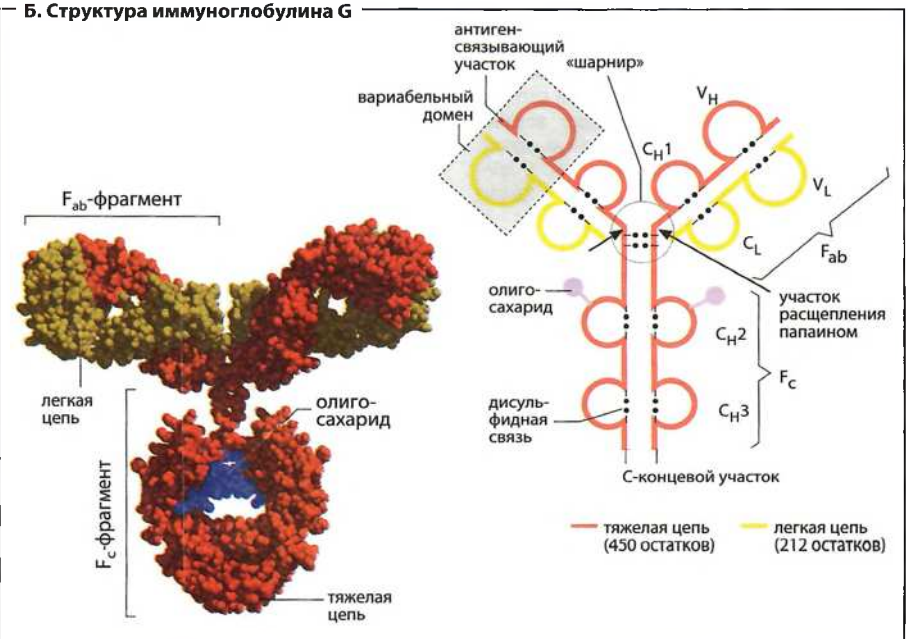
А. Классы иммуноглобулинов



Цепь:					
H	α	δ	ε	γ	μ
L	κ или λ	κ или λ	κ или λ	κ или λ	κ или λ
Структура:					
	$(\alpha_2\kappa_2)_n J$	$\delta_2\kappa_2$	$\varepsilon_2\kappa_2$	$\gamma_2\kappa_2$	$(\mu_2\kappa_2)_5 J$
	$(\alpha_2\lambda_2)_n J$	$\delta_2\lambda_2$	$\varepsilon_2\lambda_2$	$\gamma_2\lambda_2$	$(\mu_2\lambda_2)_5 J$

n = 1, 2 или 3

Б. Структура иммуноглобулина G



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

А. Аллергия

Аллергия — преувеличенно сильный ответ иммунной системы на попадание в организм **аллергенов**, т. е. обычно безопасных веществ, которые могут, однако, становиться причиной гиперчувствительности иммунной системы у некоторых индивидов. При повторном контакте с аллергеном иммунная система таких людей реагирует неадекватно сильно, запуская реакции, как при воспалительном процессе. Чаще всего в этот патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки, дыхательные пути, кожа и желудочно-кишечный тракт.

Чаще всего встречаются **аллергические реакции I типа** (немедленные реакции), при которых проникшие в организм аллергены (например, пыльца растений) активируют антигенпрезентирующие клетки (АПК). АПК высвобождают цитокины (с. 450), особенно IL-10, что приводит к превращению Т-хелперных клеток типа TH0 в клетки типа TH2, которые секретируют новые цитокины, заставляя В-клетки синтезировать антитела **IgE**. Эти антитела связываются с F_c-*рецепторами* на **тучных клетках**, вызывая их дегрануляцию (с. 446). В этом процессе высвобождаются такие медиаторы, как гистамин, цитокины, фактор активации тромбоцитов и др. Они могут вызывать спазм бронхов и кишечника, падение кровяного давления, отеки и многие другие патологические проявления, включая анафилактический шок.

Острое аллергическое воспаление может перейти в *хроническое воспаление*, при котором хемокины клеток TH2 типа атакуют эозинофильные гранулоциты и заставляют их продуцировать другие сигнальные молекулы. В долгосрочном плане это может привести к такому заболеванию, как бронхиальная астма.

Б. Аутоиммунные заболевания

Важнейшее свойство иммунной системы — способность отличать «свое» от «чужого». Однако даже у здоровых людей вырабатывается некоторое количество антител и иммунных клеток, нацеленных на эндогенные молекулярные структуры. В норме эти антитела и клетки не получают ко-стимулирующих сигналов для нападения на собственные клетки и ткани. Ситуация изменяется при **аутоиммунных заболеваниях**. При *нарушении иммунологической толерантности* иммунная система по ошибке начинает атаковать эндогенные структуры и запускает воспаление и лизис клеток. Это приводит к локальному разрушению клеток или системному воспалительному заболеванию. На рисунке перечислены некоторые органоспецифические и неспецифические аутоиммунные заболевания. Причины этих заболеваний еще не до конца понятны. Возможно, определенную роль играет генетическая предрасположенность, поскольку возникновение многих аутоиммунных заболеваний коррелирует с наличием определенных генов *системы HLA* (генов белков MHC, с. 316). Внешние условия тоже могут спровоцировать развитие заболевания. В частности, толчком к развитию заболевания могут стать вирусные или другие инфекционные частицы, обладающие некоторым сходством со структурами организма (*молекулярная мимикрия*).

Антитела, направленные против чужеродных частиц, могут атаковать остатки мембран собственных клеток, фрагменты собственной ДНК или белков. Антитела связываются с этими структурами и помечают их для расщепления макрофагами или CD8-положительными Т-клетками.

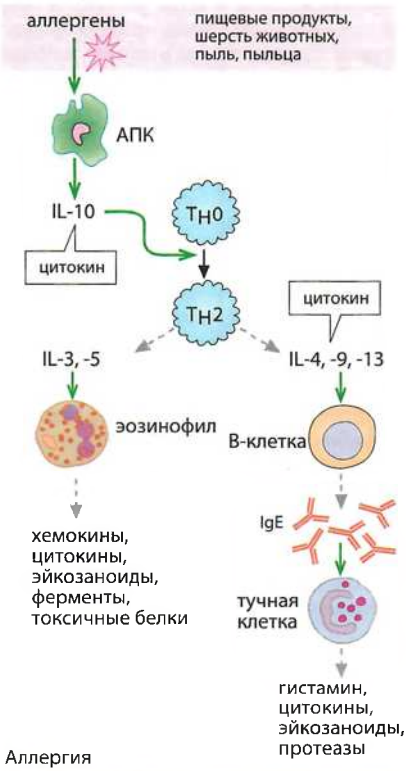
В. Лейкоз

Лейкозы («белокровие») — группа *злокачественных заболеваний кроветворной системы*, характеризующихся присутствием в крови большого количества трансформированных предшественников лейкоцитов (белых клеток крови). Лейкозы подразделяют на *острые* и *хронические* в зависимости от характера течения заболевания, а также на *миелоидные* и *лимфоцитарные* в зависимости от типа опухолевых клеток.

Наличие в костном мозге незрелых и нефункциональных клеток крови мешает нормальному процессу кроветворения и приводит к изменению количества нормальных клеток, угрожающему жизни. На рисунке слева представлен окрашенный образец крови здорового человека (лейкоциты окрашены в лиловый цвет), а на рисунке справа — образец крови пациента с хроническим миелолейкозом. Количество лейкоцитов в этом образце аномально велико, и их морфология изменена.

Основными причинами лейкозов считаются генетическая предрасположенность, цитогенетические аномалии, некоторые вирусные заболевания и воздействие физических или химических канцерогенов (с. 462), которые приводят к изменениям гематопоэтических клеток-предшественников. Для лечения больных лейкозом применяют химиотерапию (с. 464) и радиотерапию.

А. Аллергия



Аллергия

Тип I:
бронхиальная астма, сенная лихорадка, аллергия на пылевого клеща, пищевая аллергия

Тип II:
лекарственная аллергия

Тип III:
аллергия на чужеродные белки, например в антисыворотке

Тип IV:
контактный дерматит на никель, цинк или моющие средства

Б. Аутоиммунные заболевания

Органо-специфические

Головной мозг: рассеянный склероз

Хрящевая ткань: полихондрит

Щитовидная железа: тиреоидит Хашимото, первичная микседема, тиреотоксикоз (базедова болезнь)

Желудок: пернициозная анемия

Печень: первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит

Поджелудочная железа: диабет 1-го типа

Кишечник: болезнь Крона, язвенный колит

Костный мозг: аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения

Кожа: пемфигоид

Неспецифические

Головной мозг: красная волчанка

Нос: болезнь Вегенера

Легкие: склеродерма, смешанный коллагеноз, болезнь Вегенера

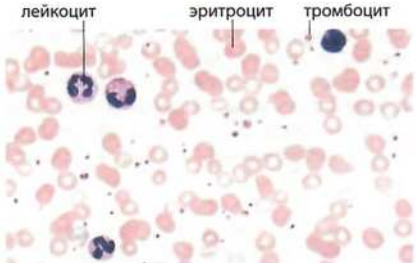
Мышцы, кожа: дерматомиозиты

Почки: красная волчанка, болезнь Вегенера

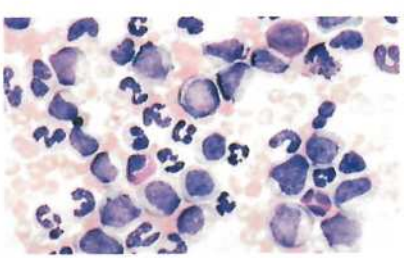
Суставы: ревматоидный артрит

Кожа: склеродерма, красная волчанка

В. Лейкоз



кровь здорового человека



кровь пациента с хроническим миелолейкозом

ФУНКЦИИ

Печень весит около 1,5 кг и является одним из самых крупных органов человеческого тела. Хотя на ее долю приходится лишь 2–3% общей массы тела, она потребляет 25–30% поступающего в организм кислорода.

А. Функции печени

Ниже перечислены наиболее важные функции печени.

1. **Поглощение питательных веществ**, поступающих из кишечника через воротную вену.
2. **Метаболизм**, т. е. биосинтез эндогенных соединений, а также их хранение, превращение и расщепление до выводимых из организма компонентов. В частности, печень отвечает за биосинтез и расщепление большинства белков плазмы.
3. **Обеспечение организма метаболитами и питательными веществами.** Печень участвует в регуляции концентрации веществ в плазме.
4. **Детоксикация** токсичных веществ в реакциях биотрансформации.
5. **Экскреция** ненужных веществ с желчью.

Кроме того, печень выполняет несколько дополнительных функций.

6. Участвует в поддержании **кислотно-основного баланса**.
7. Активирует и инактивирует **гормоны**.
8. Участвует в **неспецифических защитных реакциях** против чужеродных веществ и организмов с помощью купферовских клеток.

Б. Метаболизм веществ в печени

Печень участвует в метаболизме практически всех групп веществ. Ее основная функция состоит в поддержании необходимой концентрации этих веществ в крови и бесперебойном обеспечении ими периферических тканей (*гомеостаз*).

Метаболизм углеводов. Печень получает глюкозу и другие моносахариды из плазмы крови. Глюкоза запасается в виде *гликогена* или превращается в жирные кислоты. При снижении уровня глюкозы в крови печень выравнивает ее концентрацию за счет расщепления гликогена. При исчерпании запасов гликогена глюкоза может синтезироваться в процессе *глюконеогенеза* из лактата, глицерина или углеродного скелета аминокислот (с. 144, 326).

Метаболизм липидов. В печени происходит синтез жирных кислот из ацетогрупп. Далее жирные кислоты используются для синтеза жиров и фосфолипидов, которые выделяются в кровь в виде *липопротеинов*. Печень может превращать жирные кислоты в кетоновые тела и высвобождать их в кровь (с. 328). В печени синтезируется холестерин, который транспортируется к другим тканям в составе липопротеинов. Избыточный холестерин превращается в желчные кислоты или просто выводится вместе с желчью (с. 330).

Метаболизм аминокислот и белков. Печень контролирует содержание в плазме большинства аминокислот. Избыток аминокислот подвергается расщеплению. Через цикл мочевины (с. 182) азот из аминокислот включается в мочевину и выводится через почки. Углеродный остов аминокислот включается в промежуточный метаболизм и служит для синтеза глюкозы и производства энергии. Кроме того, в печени синтезируется и разрушается большинство белков плазмы (с. 290).

Биотрансформация. Стероидные гормоны и билирубин, а также лекарственные препараты, этиловый спирт и другие ксенобиотики инактивируются в печени и превращаются в полярные метаболиты (с. 332).

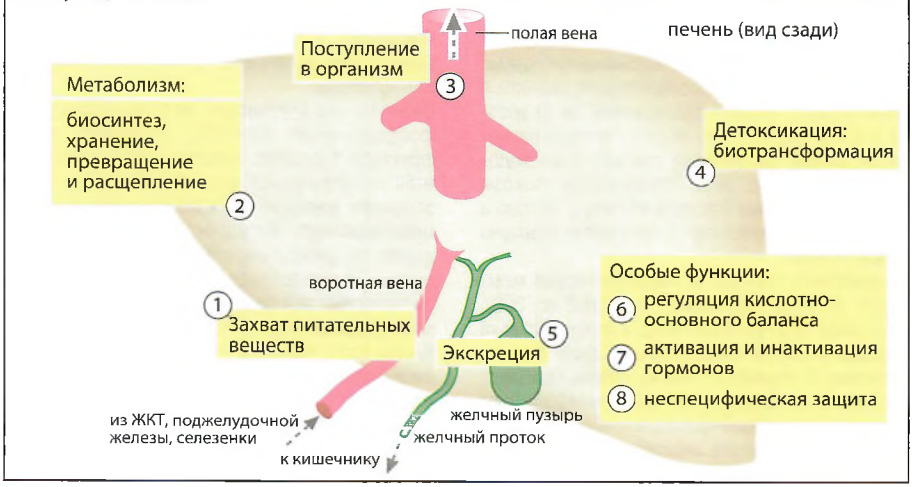
Резервная функция. Печень запасает энергию (в форме гликогена), а также питательные вещества, минеральные компоненты, микроэлементы и витамины, включая железо, ретинол, витамины A, D и K, фолиевую кислоту и B_{12}.

В. Метаболические зоны печени

Печень состоит примерно из 3×10^{11} клеток (преимущественно **гепатоцитов**, на долю которых приходится до 80% общей массы клеток печени); именно здесь осуществляются главные реакции *промежуточного метаболизма*. Кроме гепатоцитов, в печени содержатся эпителиальные клетки, **клетки Купфера** и **звездчатые клетки** (клетки Ито).

В левой части рисунка изображен фрагмент доли печени. Гепатоциты находятся в тесном контакте с кровью, которая проникает в печень через воротную вену и печеночные артерии (слева), проходит через синусоиды и вновь собирается в центральных венах долей печени (справа). Метаболическая функция гепатоцитов зависит от их локализации по отношению к внутрипеченочным капиллярам (синусоидам) (**метаболические зоны**). Гепатоциты перипортальной зоны (слева, розовые) отличаются от гепатоцитов перивенозной зоны (справа, синие).

А. Функции печени



Б. Метаболизм веществ в печени

Метаболизм углеводов:

глюкоза	БКХ
галактоза	К
фруктоза	К
манноза	К
пентозы	БК
лактат	К
глицерин	БК
гликоген	БКХ

Метаболизм липидов:

жирные кислоты	БК
жиры	БК
кетоновые тела	Б
холестерин	БКЭ
желчные кислоты	БЭ
витамины	КХ

Метаболизм аминокислот:

аминокислоты	К
мочевина	Б

Белки плазмы:

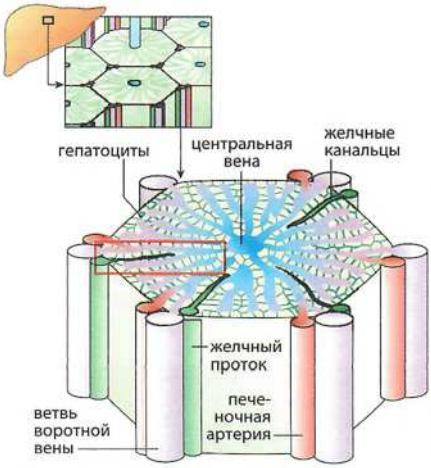
липопротеины	БК
альбумин	БК
факторы свертывания	БК
гормоны	К
ферменты	БК

Биотрансформация:

стероидные гормоны	Э К
желчные пигменты	Э К
этанол	К
лекарства	Э К

Б	биосинтез
К	конверсия и расщепление
Э	экскреция
Х	хранение

В. Метаболические зоны печени





МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ

Глюкоза является основным источником энергии в организме наряду с жирными кислотами и кетоновыми телами. Концентрация глюкозы в крови (*«сахар крови»*) поддерживается на уровне 4–6 мМ (0,8–1,0 г/л) за счет строгого равновесия между процессами синтеза и расходования глюкозы (с. 382). Источниками глюкозы являются кишечник (глюкоза из пищи), печень и почки. Печень выполняет в организме функцию **«глюкостата»**.

Переносчики глюкозы в плазматической мембране гепатоцитов, такие, как Glut-2 (с. 222), позволяют осуществлять вход и выход молекул глюкозы и других сахаров вне зависимости от инсулина. В отличие от мышц, печень содержит *глюкозо-6-фосфатазу*, которая высвобождает глюкозу из глюкозо-6-фосфата и тем самым позволяет осуществлять экспорт глюкозы. Кроме того, в печени глюкоза образуется за счет конверсии других сахаров (например, *фруктозы* и *галактозы*) или синтезируется из других метаболитов, в частности из аминокислот. Превращение лактата в глюкозу в *цикле Кори* (с. 354) и аланина в глюкозу в *аланиновом цикле* (с. 384) особенно важно для эритроцитов и мышечных клеток.

Кроме глюкозы, в печени образуются и другие сахара, такие, как фруктоза, галактоза, манноза и рибозы, а также аминосахара, например нейраминовая кислота.

А. Метаболизм УДФ-глюкозы

В ходе реакции фосфорилирования [1] образуется активированная форма глюкозы — глюкозо-6-фосфат. После изомеризации в глюкозо-1-фосфат [2] и переноса остатка УМФ (UMP) [3] образуется **УДФ-глюкоза** (UDP-глюкоза) — ключевое соединение в метаболизме сахаров. Например, остаток глюкозы может соединяться с другими сахарами посредством гликозидной связи. **Гликоген**, а также олигосахаридные и полисахаридные боковые цепи **протеогликанов**, **гликопротеинов** и **гликолипидов** образуются в печени именно в этой реакции, катализируемой *глюкозилтрансферазами*.

УДФ-глюкоза может окисляться до УДФ-глюкуроната [4], который также необходим для образования протеогликанов и гликопротеинов, а также коньюгатов (**глюкуронидов**; II фаза биотрансформации, с. 332). В результате эпимеризации в печени УДФ-глюкоза превращается в **УДФ-галактозу** ([5], **Б**), из которой в результате реакции с глюкозой [6] в молочных железах образуется **лактоза**. Однако этот дисахарид синтезируется только в период лактации.

Б. Метаболизм фруктозы и галактозы

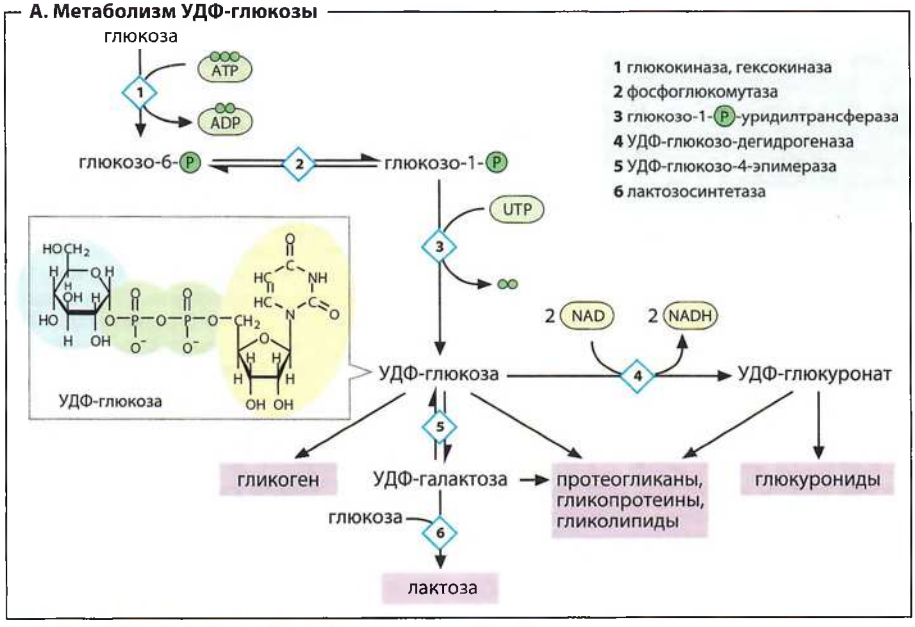
Фруктоза в основном метаболизируется в печени, где включается в гликолиз (слева на иллюстрации).

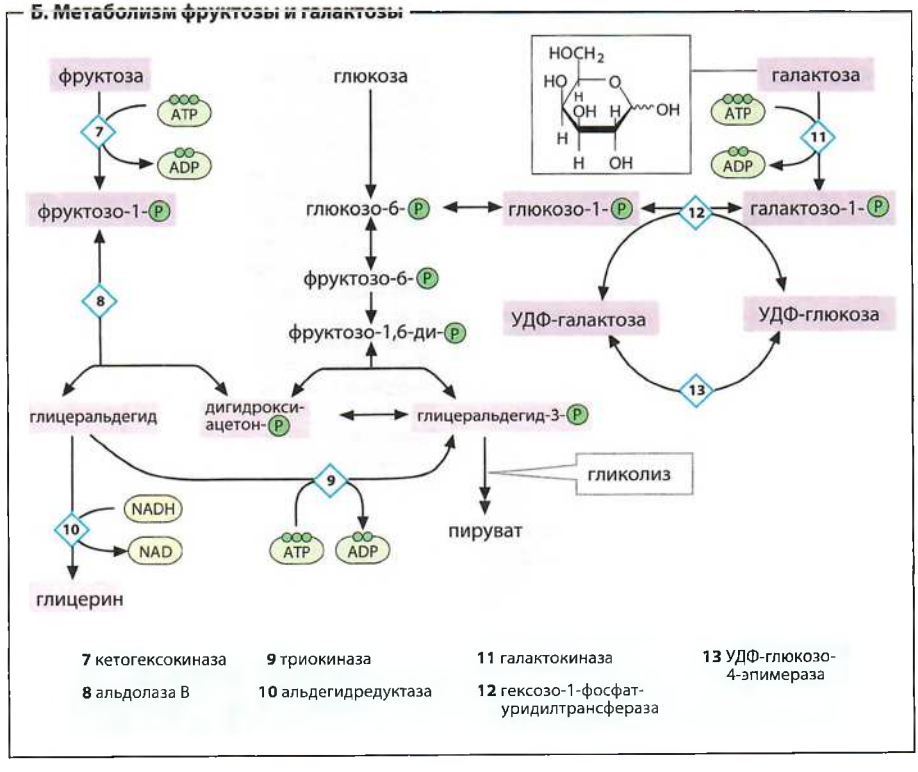
Сначала специфическая *кетогексокиназа* [7] фосфорилирует фруктозу, превращая ее во фруктозо-1-фосфат, который затем расщепляется специфической *альдолазой B* [8] с образованием **дигидроксиацетонфосфата** и **глицеральдегида**. Дигидроксиацетонфосфат является промежуточным продуктом гликолиза (в центре), а глицеральдегид в результате фосфорилирования под действием *триокиназы* [9] может превращаться в глицеральдегид-3-фосфат.

Кроме того, небольшое количество глицеральдегида восстанавливается до глицерина [10] или окисляется до глицерата, который после фосфорилирования может включаться в гликолиз (не показано). При восстановлении глицеральдегида [10] расходуется NADH. Поскольку скорость расщепления спирта в гепатоцитах зависит от наличия NAD^+, расщепление фруктозы ускоряет расщепление спирта (с. 336).

Вне печени фруктоза включается в метаболизм сахаров путем восстановления по атому C2 с образованием **сорбита** и последующей дегидратации у атома C1, в результате чего образуется глюкоза (**полиольный путь**, не показан).

Галактоза также синтезируется и расщепляется в печени (справа на иллюстрации). Как это обычно бывает в метаболизме сахаров, расщепление галактозы начинается с фосфорилирования с образованием галактозо-1-фосфата [11]. Связь с метаболизмом глюкозы осуществляется через *эпимеризацию* по атому C4, приводящую к **глюкозо-1-фосфату**. Однако эта реакция происходит не напрямую. Сначала *трансфераза* [12] переносит остаток уридин-5′-монофосфата (УМФ) от уридиндифосфоглюкозы (УДФ-глюкозы) на галактозо-1-фосфат. В результате высвобождается глюкозо-1-фосфат, а галактозо-1-фосфат превращается в уридиндифосфогалактозу (**УДФ-галактозу**). Последняя изомеризуется, превращаясь в УДФ-глюкозу [7]. *Биосинтез* галактозы протекает по тому же пути, который легко обратим до реакции [11]. Генетические дефекты ферментов, осуществляющих реакции [11] и [6], приводят к *галактоземии* (с. 152).


А. Метаболизм УДФ-глюкозы
глюкоза
ATP
ADP
1
глюкозо-6-P
2
глюкозо-1-P
UTP
3
1 глюкокиназа, гексокиназа
2 фосфоглюкомутаза
3 глюкозо-1-P-уридилтрансфераза
4 УДФ-глюкозо-дегидрогеназа
5 УДФ-глюкозо-4-эпимераза
6 лактозосинтетаза
УДФ-глюкоза
2 NAD
2 NADH
4
УДФ-глюкуронат
5
гликоген
УДФ-галактоза
протеогликаны, гликопротеины, гликолипиды
глюкурониды
глюкоза
6
лактоза


Б. Метаболизм фруктозы и галактозы
фруктоза
ATP
7
ADP
фруктозо-1-P
8
глюкоза
глюкозо-6-P
фруктозо-6-P
фруктозо-1,6-ди-P
глицеральдегид
дигидрокси-ацетон-P
глицеральдегид-3-P
9
10
NADH
NAD
ATP
ADP
глицерин
пируват
гликолиз
галактоза
ATP
ADP
11
глюкозо-1-P
12
галактозо-1-P
УДФ-галактоза
УДФ-глюкоза
13
7 кетогексокиназа
8 альдолаза В
9 триокиназа
10 альдегидредуктаза
11 галактокиназа
12 гексозо-1-фосфат-уридилтрансфераза
13 УДФ-глюкозо-4-эпимераза

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

Печень — основное место синтеза *жирных кислот*, *глицеролипидов*, *сфинголипидов*, *кетоновых тел* и *холестерина*. Большинство из этих веществ поступают отсюда в кровь. Напротив, триацилглицерины синтезируются в жировой ткани и запасаются в печени.

А. Метаболизм липидов

Метаболизм липидов в печени тесно связан с метаболизмом углеводов и аминокислот.

Фаза резорбции (фаза всасывания; с. 386). При нормальном питании печень превращает глюкозу и другие моносахариды в **жирные кислоты** через стадию образования ацетил-КоА. Печень также способна извлекать жирные кислоты из *хиломикронов*, образующихся в кишечнике, или из комплексов жирных кислот с альбумином. Жирные кислоты из всех этих источников превращаются в глицеролипиды, т. е. **жиры** и **фосфолипиды**, а также в сфинголипиды. Вместе с апопротеинами они упаковываются в липопротеины очень низкой плотности (**ЛПОНП**, с. 292) и по механизму экзоцитоза выделяются в кровь. ЛПОНП служат источником липидов для жировой ткани и мышц.

Фаза пострезорбции (фаза голодания; с. 388). При недостатке питательных веществ (пост или голодание) метаболизм липидов подстраивается к новым условиям, и организм начинает использовать собственные резервы. Жировая ткань высвобождает запасенные жирные кислоты, они поглощаются печенью и превращаются в основном в **кетоновые тела** (**Б**).

Холестерин поступает в организм из пищи или в результате синтеза из ацетил-КоА. Значительная доля эндогенного холестерина синтезируется в печени. Некоторое количество холестерина расходуется на образование **желчных кислот** (с. 330). Кроме того, холестерин используется для построения клеточных мембран (с. 218), а также может образовывать эфиры с жирными кислотами и накапливаться в виде жировых капель. Оставшаяся часть выделяется в кровь в форме липопротеиновых комплексов (ЛПОНП) и используется другими тканями. Кроме того, печень извлекает из крови липопротеины и высвобождает из них холестерин и его эфиры (ЛПВП, ЛПНП, ЛППП, с. 292). Часть холестерина печень превращает в желчные кислоты, которые выделяются в желчь вместе с неизмененным холестерином (с. 330).

Б. Биосинтез кетоновых тел

При избытке **жирных кислот** в печени происходят реакции β-окисления, в результате которых жирные кислоты расщепляются до ацетил-КоА, большая часть которого превращается в **кетоновые тела**. Кетоновые тела являются растворимым источником энергии для других тканей.

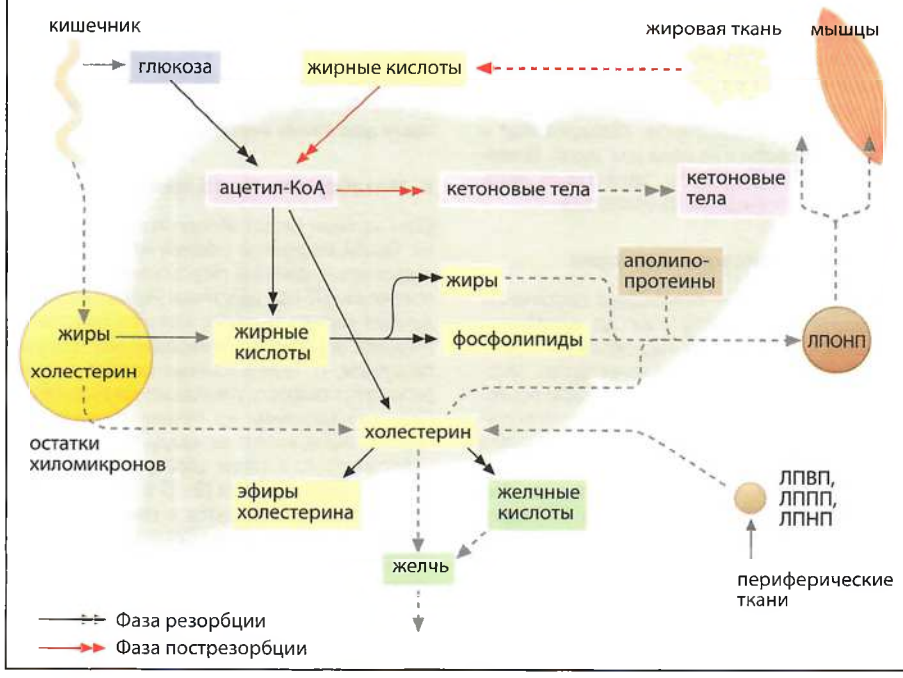
Синтез кетоновых тел происходит исключительно в митохондриальном матриксе клеток печени. На первой стадии две молекулы ацетил-КоА соединяются, образуя **ацетоацетил-КоА** [**1**]. Перенос еще одной ацетогруппы [**2**] приводит к образованию 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (**ГМГ-КоА**), из которого после отщепления ацетил-КоА [**3**] получается ацетоуксусная кислота (*цикл Линена*). Ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) в результате восстановления превращается в **3-гидроксибутират** [**4**], а в результате неферментативного декарбоксилирования — в **ацетон** [**5**]. Вместе эти три соединения и называют *кетоновыми телами*, хотя 3-гидроксибутират, строго говоря, не является кетоном. Поскольку в ходе реакции [**3**] выделяются ионы H^+, активный синтез кетоновых тел может приводить к *метаболическому ацидозу* (с. 302).

Кетоновые тела выделяются из печени в кровь, где они находятся в растворенном состоянии. При голодании содержание кетоновых тел в крови повышается. В этом случае свободные жирные кислоты, 3-гидроксибутират и ацетоуксусная кислота являются важным источником энергии для многих тканей, включая головной мозг и сердечную мышцу. Ацетон не расщепляется в организме человека, а выводится через легкие или с мочой.

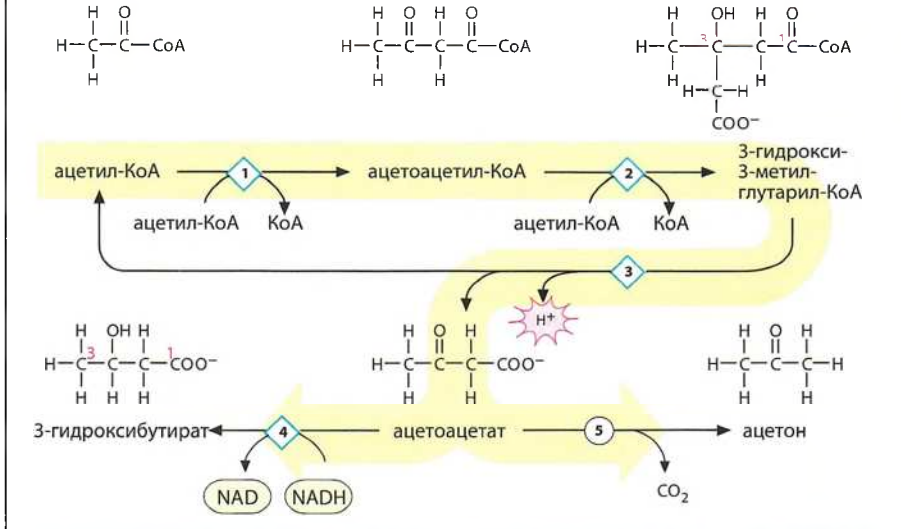
Использование кетоновых тел для получения энергии обсуждается на с. 384.

Если уровень синтеза кетоновых тел превышает их расход, увеличивается их концентрация в плазме крови (*кетонемия*) и в моче (*кетонурия*). Оба явления наблюдаются после длительного голодания и при неадекватном лечении больных *сахарным диабетом 1-го типа*. Кетонурия с кетоацидозом опасны для жизни, поскольку могут приводить к нарушению электролитного баланса и к потере сознания (*кетоацидозная кома*).

А. Метаболизм липидов



Б. Биосинтез кетоновых тел



1 ацетил-КоА-С-ацетилтрансфераза

2 гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза

3 гидроксиметилглутарил-КоА-лиаза

4 3-гидроксибутиратдегидрогеназа

5 неферментативная реакция

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Желчь — важный продукт метаболизма гепатоцитов. Она способствует расщеплению пищевых липидов в тонкой кишке, переводя их в состояние эмульсии (с. 284). Свойствами эмульгаторов, кроме фосфолипидов, обладают еще и **желчные кислоты** и их **соли** (см. ниже). В желчи, кроме того, содержится **холестерин**, который с желчью выводится из организма.

А. Желчные кислоты и их соли

Желчные кислоты — стероидные соединения, состоящие из 24 атомов углерода, одной карбоксильной и нескольких гидроксильных групп. Они образуются в печени из холестерина. Многие из 14 стадий этого процесса (с. 334) происходят в гладком эндоплазматическом ретикулуме (гЭПР) гепатоцитов с участием ферментов системы цитохрома P450.

Сначала холестерин превращается в 7α-гидроксихолестерин под действием *7α-гидроксилазы*. Далее происходит перенос двойной связи в молекуле холестерина. Затем в стериновую структуру по атому C12 встраивается дополнительная OH-группа. Наконец, восстанавливается двойная связь, боковая цепь укорачивается на три атома углерода, а концевой атом углерода окисляется до карбоксильной группы.

Важно отметить, что в процессе синтеза жирных кислот расположение колец A и B меняется с *транс*-конформации на *цис*-конформацию. В результате все гидрофильные группы желчной кислоты оказываются на одной стороне молекулы. В то время как холестерин проявляет слабые амфифильные свойства (вверху слева), имея маленькую полярную головку и длинный неполярный хвост, молекулы желчных кислот (внизу слева) обладают гораздо более выраженными амфифильными свойствами и напоминают плоские диски с полярными группами на одной поверхности и неполярными группами на другой.

Холевая и *хенодезоксихолевая кислоты* (так называемые **первичные желчные кислоты**) — наиболее важные в количественном отношении метаболиты холестерина. После биосинтеза они активируются коферментом A, а затем образуют конъюгаты с *глицином* или с непротеиногенной аминокислотой *таурином* (производным цистеина, с. 184). Образующиеся при этом амиды называют **конъюгированными желчными кислотами**. Они имеют значения pK_a около 4 (гликохолевая кислота) или 2 (таурохолевая кислота) и поэтому практически полностью диссоциированы (**«соли желчных кислот»**). Таким образом, конъюгированные желчные кислоты обладают гораздо более выраженными амфифильными свойствами, чем их неконъюгированные предшественники.

Дезоксихолевая и *литохолевая кислоты* синтезируются микрофлорой кишечника путем ферментативного отщепления OH-группы у атома C7 (см. **Б**). Эти соединения называют **вторичными желчными кислотами**.

Б. Метаболизм солей желчных кислот

Соли желчных кислот образуются только в печени. Самой медленной стадией на этом пути является присоединение гидроксильной группы по положению C7 под действием *7α-гидроксилазы*. Холевая кислота и другие желчные кислоты ингибируют эту реакцию (*ингибирование конечным продуктом*, **1**). То есть желчные кислоты в печени регулируют скорость утилизации холестерина.

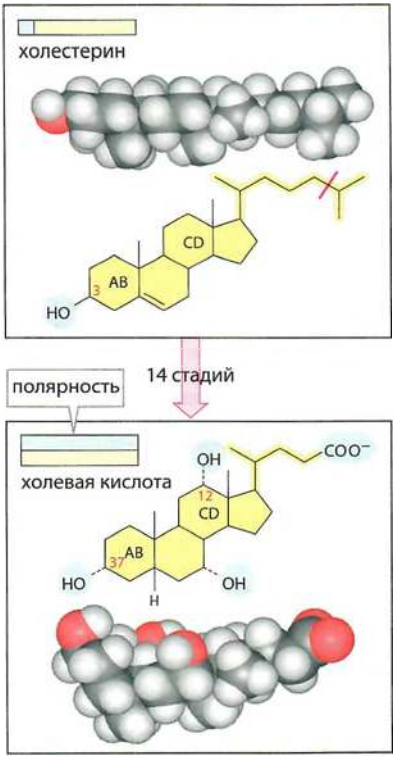
Перед выведением из печени значительная часть желчных кислот активируется с помощью кофермента A, а затем образует конъюгаты с *глицином* или *таурином* (**2**). В результате холевая кислота превращается в **гликохолевую** и **таурохолевую кислоты**. Секретируемая печенью *печеночная желчь* в желчном пузыре становится более плотной, поскольку там из нее удаляется часть воды (*пузырная желчь*, **3**).

Населяющие кишечник бактерии продуцируют ферменты, которые модифицируют соли желчных солей (**4**). Амидная связь в солях желчных кислот расщепляется, и в результате дегидроксилирования по положению C7 из первичной желчной кислоты образуется соответствующая вторичная желчная кислота (**5**). Большая часть желчных кислот кишечника (> 95%) вновь всасывается в подвздошной кишке (**6**) и возвращается в печень через воротную вену (**энтерогепатическая циркуляция**). В печени из вторичных желчных кислот вновь образуются первичные желчные кислоты, из которых вновь образуются соли. Таким образом, из 15–30 г желчных солей, выделяющихся с желчью за одни сутки, лишь около 0,5 г выводится с экскрементами. Это приблизительно соответствует количеству холестерина, синтезируемого в организме за это же время.

■ Дополнительная информация

Выводимый с желчью **холестерин** плохо растворяется в воде. С фосфолипидами и желчными кислотами он образует мицеллы (с. 34), благодаря чему остается в растворе. При изменении соотношения фосфолипидов, желчных кислот и холестерина могут образовываться **желчные камни**. Они в основном состоят из холестерина (холестериновые камни), но содержат еще кальциевые соли желчных кислот и желчные пигменты (пигментные камни).

А. Желчные кислоты и их соли

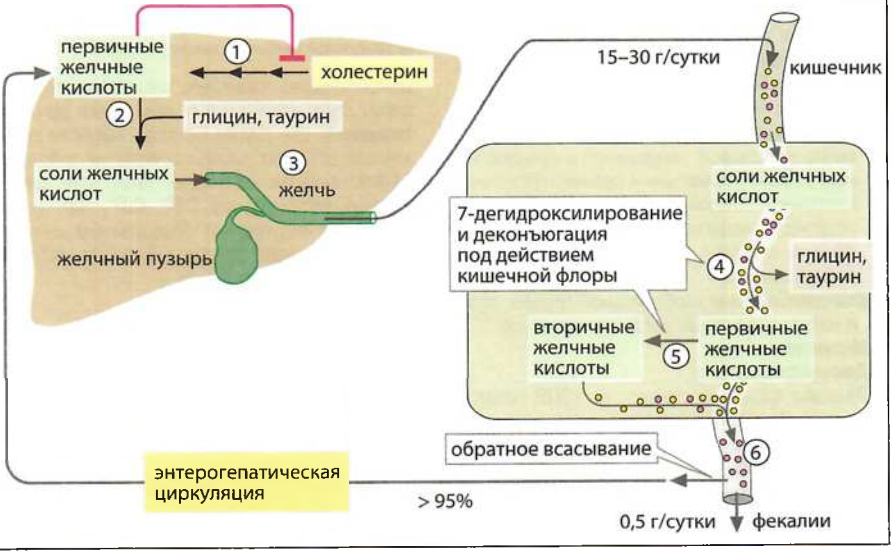


Желчные кислоты	Положение OH-группы		
Первичные			
— холевая	C3	C7	C12
— хенодезокси-холевая	C3	C7	—
Вторичные			
— дезоксихолевая	C3	—	C12
— литохолевая	C3	—	—



Соли желчных кислот — конъюгированные желчные кислоты

Б. Метаболизм солей желчных кислот



БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

В организм с пищей или через кожу и легкие постоянно попадают чужеродные вещества (*ксенобиотики*) как природного, так и синтетического происхождения. Некоторые из этих веществ токсичны для организма, особенно в высокой концентрации. Однако организм выработал эффективные механизмы их инактивации и выведения путем **биотрансформации**. Механизмы биотрансформации аналогичны механизмам инактивации и экскреции таких **эндогенных веществ**, как желчные пигменты и стероидные гормоны. Биотрансформация происходит главным образом в *печени*, а также в *кишечнике* и *почках*.

А. Биотрансформация

Реакции фазы I (*реакции модификации*)
В реакциях фазы I в инертные неполярные молекулы вводятся функциональные группы или модифицируются уже существующие группы. Часто именно эти модификации позволяют чужеродным веществам образовывать конъюгаты с полярными молекулами (реакции фазы II, см. ниже).
В реакциях фазы I обычно снижается *биологическая активность* и *токсичность* чужеродных веществ (**детоксикация**). Но некоторые вещества как раз в результате этих реакций приобретают биологическую активность (например, бензпирен, с. 264) или становятся более токсичными (**токсикация**).
Ниже перечислены некоторые важные реакции фазы I биотрансформации.

- **Гидролитическое расщепление** простых и сложных эфиров и пептидной связи. В качестве примера (**1**) приведена реакция гидролиза обезболивающего и жаропонижающего средства *ацетилсалициловой кислоты*.
- **Окисление:** гидроксилирование (**2**), образование эпоксидных соединений и сульфоксидов, дезалкилирование и дезаминирование. Например, этиловый спирт окисляется до уксусного альдегида (с. 336), бензол — до фенола, а толуол (метилбензол) — до бензойной кислоты.
- **Восстановление** карбонильной группы, азо- и нитросоединений, дегалогенирование.
- **Метилирование.**
- **Десульфирование.**

Реакции фазы I протекают на гЭПР гепатоцитов. Во многих реакциях окисления участвуют ферменты **системы цитохрома Р450** (с. 334). Эти монооксигеназы индуцируются своими липофильными субстратами и обычно обладают широкой субстратной специфичностью.

Реакции фазы II (*образование конъюгатов*)
В ходе реакций фазы II билирубин, стероидные гормоны, лекарства и продукты реакций фазы I связываются с полярными, отрицательно заряженными молекулами посредством эфирной или амидной связи. Образующиеся при этом соединения называют **конъюгатами**, а катализируют эти процессы различные трансферазы.
Самым распространенным вариантом конъюгации является взаимодействие с **глюкуроновой кислотой** (GlcUA) с образованием O- или N-глюкуронидов. Коферментом в данной реакции служит УДФ-глюкуронат (*активированный глюкуронат*, с. 102, 326). Связывание с анионным глюкуронатом делает неполярные (гидрофобные) молекулы более полярными, повышает их растворимость в воде и облегчает их выведение из организма. В качестве примера (**3**) представлена реакция взаимодействия глюкуроната с *тетрагидрокортизолом* — метаболитом глюкокортикоида кортизола (с. 430).
Немаловажную роль в образовании конъюгатов играет синтез **эфиров серной кислоты**, происходящий при участии *фосфоаденозинфосфосульфата* (*активного сульфата*, ФАФС, с. 102), связывание с **глутатионом** и образование амидной связи с **глицином** или **глутамином**. Например, бензойная кислота взаимодействует с глицином с образованием более растворимого и менее токсичного N-бензоилглицина (*гиппуровой кислоты*).
Конъюгаты выводятся из печени либо через желчные протоки (путем опосредованного рецепторами экзоцитоза), либо через кровь и почки (путем фильтрации).

■ Дополнительная информация

Детоксикацию **тяжелых металлов** осуществляют содержащиеся в печени белки **металлотионеины**. Это группа белков с высоким содержанием остатков цистеина, которые с большой эффективностью связывают такие ионы двухвалентных металлов, как Cd^{2+}, Cu^{2+}, Hg^{2+} и Zn^{2+}. Эти ионы индуцируют образование металлотионеинов через специальный регуляторный элемент в промоторе гена.

А. Биотрансформация

Чужеродные вещества:

ксенобиотики, лекарства, консерванты, пластификаторы, пигменты, пестициды и др.

Эндогенные вещества:

стероидные гормоны и другие низкомолекулярные сигнальные молекулы, желчные пигменты

мало-растворимые, биологически активные, токсичные

индукция субстратом

Реакции фазы I

Реакции трансформации:
гидролиз, эпоксидирование, дезалкилирование, дезаминирование, восстановление, метилирование, десульфирование

продукты трансформации

индукция субстратом

Реакции фазы II

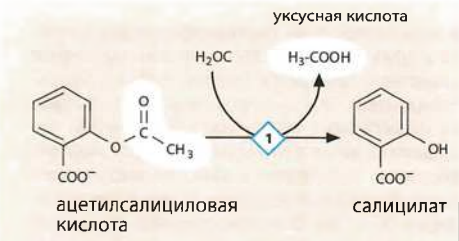
Образование конъюгатов:
глюкурониды, эфиры серной кислоты, амиды Gly и Glu

конъюгаты

растворимы в воде, неактивны, нетоксичны

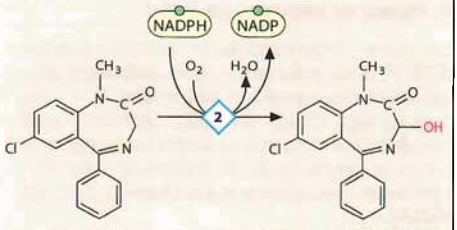
желчь

моча



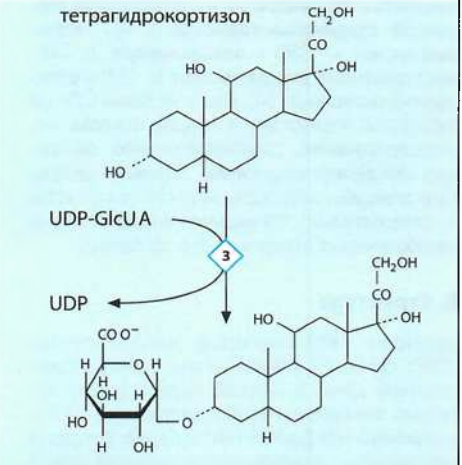
ацетилсалициловая кислота — салицилат

1. Гидроксилирование аспирина



диазепам — 3-гидроксидиазепам

2. Гидроксилирование диазепама



тетрагидрокортизол-глюкуронид

3. Образование глюкуронида

1 арилэстераза
2 цитохром P450
3 глюкуронил-трансфераза

СИСТЕМА ЦИТОХРОМА P450

В ходе первой фазы **биотрансформации** в печени и других тканях (с. 332) химически неактивные вещества подвергаются ферментативному гидроксилированию. Это дает возможность осуществить их конъюгацию с полярными соединениями. Гидроксилирование обычно осуществляют **монооксигеназы**, содержащие в качестве окислительно-восстановительного кофермента **гем b** (протопорфирин IX, с. 96). В восстановленной форме гем связывает *оксид углерода* (CO) и поглощает свет при длине волны 450 нм. Именно этим свойством обладает система **цитохрома P450**.

A. Реакции цитохрома P450

Цитохром P450-зависимые монооксигеназы (**CYP** [1]) катализируют восстановительное расщепление молекулярного **кислорода**. При этом один из двух атомов кислорода переносится на липофильный субстрат, а второй включается в состав молекулы воды. Необходимые восстановительные эквиваленты предоставляет система **NADPH + H^+**.

CYP воздействуют на множество липофильных субстратов эндогенного и экзогенного происхождения. Они участвуют не только в реакциях первой фазы биотрансформации **ксенобиотиков**, **лекарств** и **химикатов**, но и в метаболизме **стероидов**, **стероидных гормонов** (с. 434), **желчных кислот** (с. 330) и **эйкозаноидов** (с. 448), **ненасыщенных жирных кислот** (с. 163) и **ретиноевой кислоты** (с. 54). Под действием CYP эти субстраты подвергаются гидроксилированию, эпоксидированию, дезалкилированию, окислению или дегалогенированию. Обычно в результате реакции полярность веществ усиливается и, следовательно, повышается возможность их метаболических превращений в организме.

Б. Структура

Цитохром P450-зависимые монооксигеназы (CYP) являются компонентами электронтранспортной цепи, в которой задействовано несколько мембранных белков, связанных с гЭПР и внутренней мембраной митохондрий. Кислород связывается с железом гема в активном центре **цитохрома P450** (Cyt P450) и активируется в результате принятия электронов. В ЭПР и в митохондриях электроны передаются на цитохром по-разному. В ЭПР электроны от NADPH к Cyt P450 переносит *Cyt-P450-редуктаза*, содержащая **FAD** и **FMN**. В митохондриях сначала FAD-содержащая *адренодоксинредуктаза* переносит электроны от NADPH на две молекулы **адренодоксина**, и лишь потом они достигают Cyt 450.

В. Свойства

Цитохром P450-зависимые монооксигеназы образуют целое суперсемейство, в котором на основании гомологии последовательностей выделяют 19 семейств и 41 подсемейство. В организме человека насчитывается около 60 **изоформ CYP** с разными свойствами.

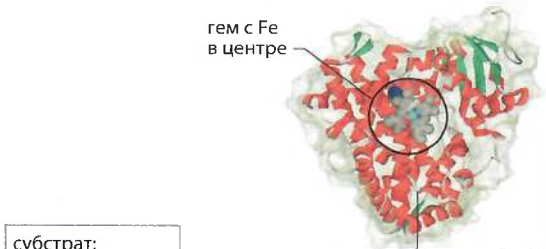
CYP содержатся во всех ядерных клетках, особенно клетках печени, кишечника, легких и желез, производящих стероидные гормоны. Эти ферменты участвуют в метаболизме липофильных **эндогенных метаболитов**, например в синтезе холестерина, желчных кислот и стероидных гормонов. С их помощью происходит гидролиз алканов и жирных кислот, с которого начинается дальнейшее расщепление этих соединений. Кроме того, CYP катализируют биосинтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты.

Некоторые изоформы CYP, действующие на такие **экзогенные субстраты**, как ксенобиотики и лекарства, обладают достаточно низкой и даже перекрывающейся субстратной специфичностью. Изоформа **CYP 3A4** катализирует превращение примерно половины всех лекарств. Из второй половины примерно 20% расщепляет **CYP D6**, 15% — **CYP 2C19**, а остальное — **CYP 1A2**, **2A6** и **2B6**.

Хотя во многих случаях реакции с участием CYP приводят к инактивации лекарств и экзогенных веществ (**детоксикация**), иногда, напротив, продукты реакций оказываются более токсичными, чем субстраты (**токсикация**). Например, *эпоксидирование* ароматических соединений приводит к образованию очень реакционноспособных и часто токсичных продуктов.

Многие субстраты индуцируют активность соответствующих CYP (**индукция субстратом**). Например, *барбитураты* индуцируют CYP 3A4 и родственные ферменты. Другие вещества могут ингибировать отдельные изоформы CYP (**субстратное ингибирование**). К числу таких субстратов относятся и природные вещества, например компоненты грейпфрутового сока. **Конкуренция субстратов** за связывание с активным центром CYP приводит к тому, что один субстрат мешает расщеплению другого. Около 40% генов *CYP* существуют в виде множественных аллелей (**генетический полиморфизм**). Именно с этим связаны значительные различия в способности людей метаболизировать различные лекарственные препараты (*«медленные и быстрые метаболизаторы»*).

А. Реакции цитохрома P450



1 цитохром P450 (гем)

Типы реакций:

гидроксилирование C
эпоксидирование $>C=C<$
дезалкилирование O, N и S
окисление N, S и P
дезалкилирование C-X

субстрат:
экзогенный или
эндогенный липид

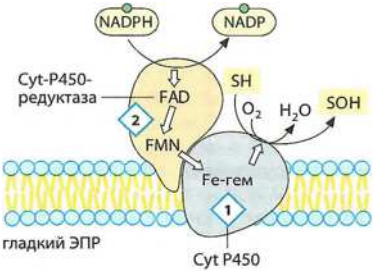
CYP 3A4

модифицированный
субстрат

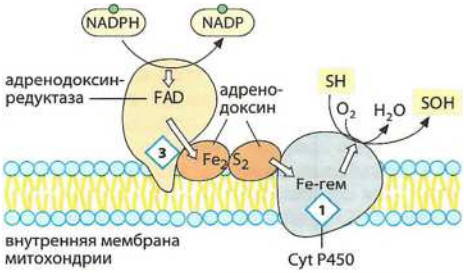


Б. Структура

эндоплазматический ретикулум (ЭПР)



митохондрия



1 цитохром P450 (гем)
2 цитохром-P450-редуктаза (FAD, FMN)
3 адренодоксинредуктаза

В. Свойства



МЕТАБОЛИЗМ ЭТИЛОВОГО СПИРТА

А. Содержание этанола в крови

Этанол (этиловый спирт, EtOH) в небольшом количестве образуется кишечными бактериями и в следовых количествах содержится во фруктах. В алкогольных напитках его концентрация значительно выше. Содержание спирта в алкогольных напитках принято указывать в объемных процентах. Чтобы оценить количество потребляемого спирта и его содержание в крови, удобнее перевести объемные проценты в граммы (плотность 100%-го этанола 789,3 г/л). Например, в бутылке пива (0,5 л с содержанием спирта 4 об.%) содержится 20 мл, или 16 г этанола, а в бутылке вина (0,7 л с содержанием спирта 12 об.%) — 84 мл, или 66 г этанола.

Этанол проникает через клеточные мембраны и быстро всасывается. Максимальный уровень спирта в крови достигается уже через 60–90 мин после употребления спиртного напитка. Однако *скорость всасывания* спирта зависит от нескольких факторов. Употребление алкоголя на голодный желудок, подогрев напитка (глинтвейн), присутствие сахара или углекислоты (шампанское) ускоряют всасывание спирта, тогда как присутствие тяжелых металлов его замедляет. Этанол быстро распространяется по организму. Значительная доля попадает в мышцы и головной мозг и сравнительно немного — в жировую ткань и кости. Для проникновения алкоголя доступно примерно 70% тканей тела*. Полное всасывание спирта, содержащегося в одной бутылке пива (16 г), у человека массой 70 кг при распределении по 70% тела (70 × 70/100 = 49 кг) приводит к содержанию спирта в крови 0,33 промилле, или 7,2 мМ. Летальная концентрация спирта составляет ~ 3,5‰ (76 мМ).

Б. Метаболизм этанола

В основном расщепление этанола происходит в печени, хотя желудок тоже способен переваривать этанол. Большая часть спирта сначала окисляется под действием *алкогольдегидрогеназы* [**1**] до ацетальдегида. Следующую стадию окисления катализирует *альдегиддегидрогеназа* [**2**]; продуктом реакции является ацетат. Далее в АТФ-зависимой реакции, катализируемой *ацетат-КоА-лигазой* [**3**], ацетат превращается в **ацетил-КоА**, который может включаться в промежуточный метаболизм. Кроме цитоплазматической алкогольдегидрогеназы, в расщеплении этанола, хотя и в меньшей степени, участвуют каталаза и индуцибельная *микросомальная алкогольоксидаза* (в частности, CYP 2E1, с. 334). Ферменты, участвующие в метаболизме спирта, существуют в виде изоферментов с сильно различающимися свойствами. В человеческой популяции наблюдается значительный генетический полиморфизм.

Скорость расщепления этанола в печени зависит от активности алкогольдегидрогеназы. Лимитирующим фактором является количество доступного NAD^+. Поскольку даже при низкой концентрации этанола в организме уже достигается максимальная скорость его расщепления (около 0,15‰ в час), снижение концентрации этанола происходит с постоянной скоростью (реакция нулевого порядка). *Энергетическая ценность* этанола составляет 29,4 кДж/г. Таким образом, алкогольные напитки могут вносить значительный вклад в обеспечение энергетических ресурсов организма (особенно при алкоголизме).

В. Действие этанола

Расщепление спирта снижает отношение **NADH/NAD^+**, что сильно влияет на обмен веществ в печени. Главное — ингибируется цикл трикарбоновых кислот (ТКК). Кроме того, пируват восстанавливается до лактата, который поступает в кровь (**молочный ацидоз**). Повышение уровня лактата в крови тормозит выведение мочевой кислоты почками (**гиперурикемия**). Избыток образующегося ацетил-КоА идет на производство кетоновых тел (**кетоацидоз**) и жирных кислот. Одновременно тормозится расщепление жирных кислот. Усиливается синтез липидов и их поступление в кровь (**гиперлипидемия**). Глюконеогенез ослабевает из-за торможения цикла ТКК. Если при этом организм получает недостаточное количество углеводов, наступает **гипогликемия**. Напротив, при наличии углеводов может наблюдаться **гипергликемия**, что связано с нарушением их метаболизма в результате ингибирования гликолиза.

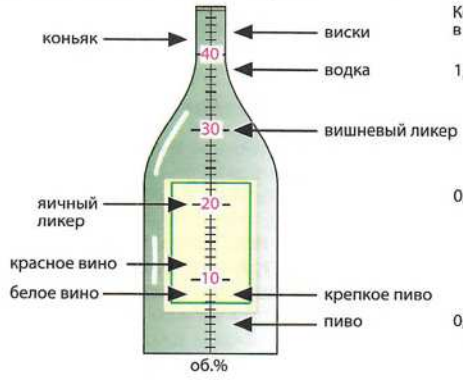
При высокой концентрации этилового спирта в организме в его расщеплении участвует система цитохрома P450, особенно фермент CYP 2E1. В качестве субстрата этанол индуцирует одни CYP и ингибирует другие (**нарушение метаболизма лекарств**).

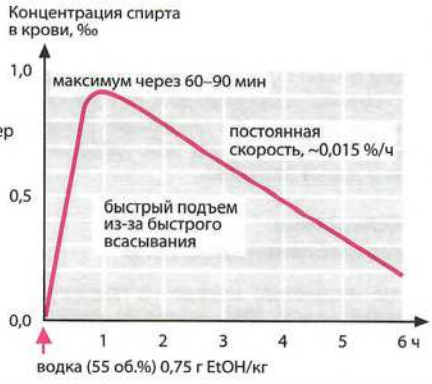
Из-за своих амфифильных свойств этанол накапливается в мембранах головного мозга, где влияет на работу рецепторов (с. 372). В частности, под влиянием спирта усиливается действие тормозного медиатора γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ослабевает действие возбуждающего медиатора глутамата.

---

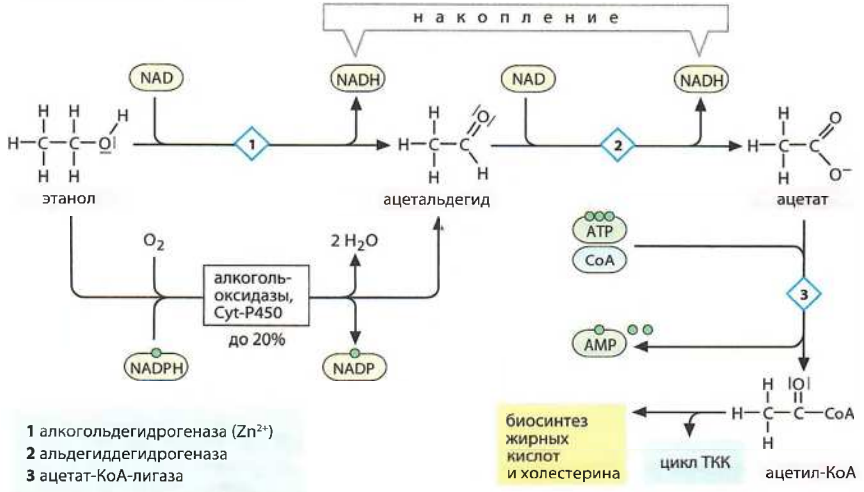
* Для определения теоретически возможной концентрации этанола в крови используют формулу Видмарка: $c = A/m \cdot r$, где c — концентрация алкоголя в крови (‰, промилле), A — масса выпитого спирта (г), m — масса тела (кг), r — коэффициент распределения этанола по тканям тела (0,7 — мужчины, 0,6 — женщины). — *Прим. ред.*

А. Содержание этанола в крови

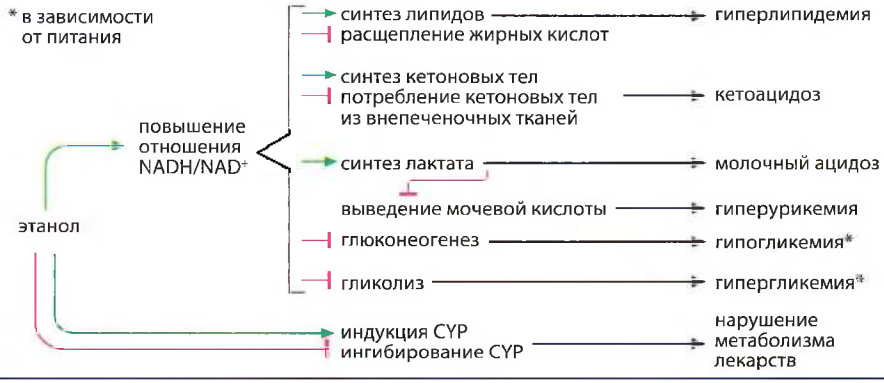




Б. Метаболизм этанола



В. Действие этанола



НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Злоупотребление алкоголем на протяжении длительного времени приводит к нарушению функции печени и других органов. Не рекомендуется превышать суточную дозу: 60 г этилового спирта для мужчин и 30 г для женщин (пределы зависят от возраста, массы тела, здоровья человека и других факторов).

А. Последствия злоупотребления алкоголем

Помимо негативного влияния на промежуточный метаболизм (с. 336), накопление **этилового спирта** (ацетальдегида) в организме оказывает и другое токсическое действие. Ацетальдегид неспецифическим образом взаимодействует с аминогруппами и тиогруппами аминокислот и белков. В результате нарушается биосинтез белков и замедляется *экспорт белков и ЛПОНП из печени*. Взаимодействуя с *глутатионом*, ацетальдегид препятствует защите клеток от H_2O_2 и других РФК (с. 298). Усиливается процесс пероксидирования липидов, повреждаются митохондрии, дыхательная цепь распадается. На фоне этих процессов развивается **гепатит**. К биохимическим признакам гепатита относится повышение активности *γ-глутамилтрансферазы* в печени и *аминотрансфераз* АСТ и АЛТ (с. 178, 310) в крови. Из-за нарушения глюкуронидации в печени (с. 200) в крови повышается уровень **билирубина**, а из-за нарушения синтеза белков системы свертывания крови ухудшается **свертываемость крови** (с. 304).

Б. Жировое перерождение и цирроз печени

Поскольку при длительном употреблении алкоголя усиливается синтез липидов (см. предыдущий раздел), даже при ослаблении экспорта липидов в составе ЛПОНП количество липидов в печени постоянно возрастает (**жирная печень**). Поначалу процесс накопления жиров (от 5 до 50% сухого веса) обратим. Однако при хроническом алкоголизме (> 160 г спирта в сутки) гепатоциты постепенно вытесняются соединительной тканью (**фиброз**). Заключительной стадией этого необратимого процесса является **цирроз печени**. Его причиной может быть как алкоголь, так и другие токсичные вещества. Цирроз характеризуется прогрессирующим ухудшением функции печени. С другой стороны, умеренное употребление (< 20 г спирта в сутки) некоторых алкогольных напитков, особенно красного вина, может оказывать профилактическое действие на сердечно-сосудистую систему. Причина, скорее всего, заключается не в действии спирта, а в действии *полифенолов*, выступающих в роли антиоксидантов. В частности, определенную роль в этом играют такие вещества, как *ресвератрол* и *процианидин*, содержащиеся в некоторых сортах красного винограда.

В. Транспорт компонентов желчи

В апикальной (канальцевой) мембране, отделяющей гепатоциты от желчных канальцев, содержится несколько АТФ-зависимых транспортных систем, способствующих образованию желчи. Эти системы принадлежат к большому семейству **ABC-транспортеров** (например, АТФ-связывающие кассетные транспортеры), переносящих липиды, соли желчных кислот, лекарства, токсичные соединения и короткие пептиды против градиента концентрации за счет гидролиза АТФ. Эти молекулы состоят из двух трансмембранных доменов, ответственных за перенос субстрата, и двух гидрофобных доменов, ответственных за связывание и гидролиз АТФ.

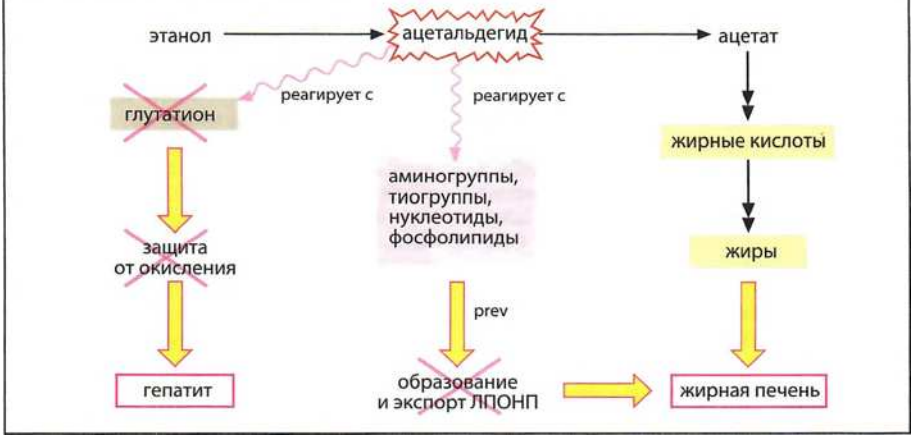
К важным транспортным системам гепатоцитов относятся следующие белки и гликопротеины: **MRP2** (**1**, *белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью*; переносит конъюгаты билирубина и ксенобиотиков), **MDR1** (**2**, *гликопротеин, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью*; переносит катионы, лекарства и ксенобиотики), **MDR3** (**3**, переносит фосфолипиды), **ABC G5/G8** (**4**, переносит холестерин), **BSEP** (**5**, *белок, экспортирующий соли желчных кислот*; транспортирует соли желчных кислот), **NTCP** (**6**, *натрий-таурохолат котранспортирующий полипептид*; переносит желчные кислоты и Na^+), **OATP** (**7**, *полипептид, транспортирующий органические анионы*; переносит билирубин, анионы/глутатион), **OCT** (**8**, *переносчик органических катионов*; транспортирует катионные ксенобиотики, лекарства), **MRP3** и **MRP4** (**9**, переносят желчные кислоты и конъюгаты билирубина).

■ Дополнительная информация

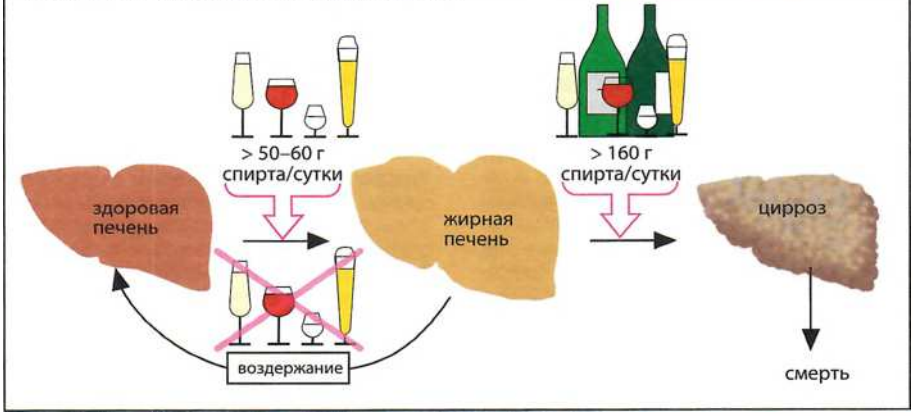
Холестаз — это состояние, возникающее при нарушении выведения желчи из печени. Накапливающиеся в печени желчные кислоты, билирубин и другие компоненты желчи повреждают гепатоциты. Повышается концентрация желчных кислот и билирубина в крови. Характерными проявлениями заболевания являются кожный зуд и желтуха (с. 200). В крови повышается содержание щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) (с. 104, 310).

Внепеченочными причинами холестаза могут быть **желчные камни** или опухоли. К *внутрипеченочным причинам* относятся инфекционные заболевания печени, а также приобретенные или врожденные патологии **транспортных систем**.

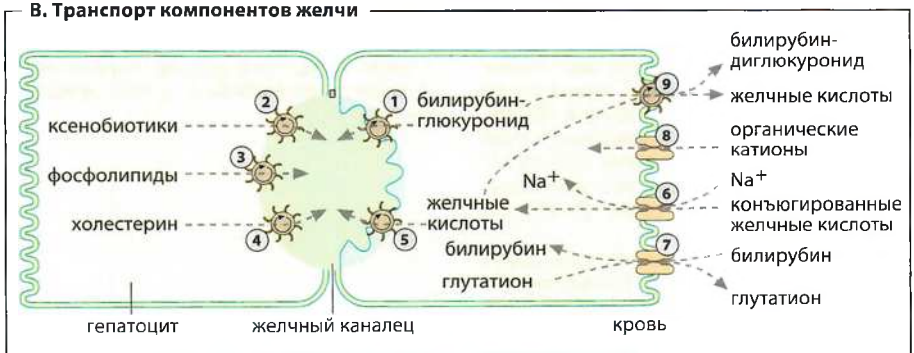
А. Последствия злоупотребления алкоголем



Б. Жировое перерождение и цирроз печени



В. Транспорт компонентов желчи



1	MRP 2	**4**	ABC G5/G8	**7**	OATP
2	MDR 1	**5**	BSEP	**8**	OCT
3	MDR 3	**6**	NTCP	**9**	MRP 3 + 4

ФУНКЦИИ

Жировая ткань представляет собой разновидность соединительной ткани. Она существует преимущественно в виде **белой жировой ткани**, клетки которой, *адипоциты*, содержат характерные крупные вакуоли с жиром, а цитоплазма и ядро прижаты к мембране. Белый жир — *главный источник энергии* в организме (с. 342), а также хороший *теплоизолятор* и обеспечивает *механическую защиту* органов и тканей. Здесь запасаются провитамин А (β-каротин) и витамин Е (α-токоферол).

Небольшую долю жировой ткани составляет **бурая жировая ткань**. У младенцев она играет важную роль в термогенезе (с. 134).

А. Липогенез и липолиз в адипоцитах

При обилии пищи адипоциты осуществляют синтез жиров (**липогенез**). Для этого с помощью переносчика глюкозы Glut-4 клетки связывают глюкозу крови (**1**) и включают ее в гликолиз (**2**) и в пентозофосфатный путь (**3**).

В ходе **гликолиза** образуется дигидроксиацетонфосфат, который под действием *глицерин-3-фосфатдегидрогеназы* [**4**] превращается в 3-*глицерофосфат*. Это соединение может быть синтезировано и из других метаболитов, включая аланин, аспартат или малат (**глицеронеогенез**, **10**). В отличие от гепатоцитов, адипоциты не содержат *глицерокиназы*, поэтому в этих клетках свободный глицерин не может превращаться в 3-глицерофосфат. Образовавшийся в ходе гликолиза пируват в митохондриях превращается в ацетил-КоА. Затем ацетил-КоА превращается в цитрат, переносится в цитозоль и используется для **синтеза жирных кислот** (**6**).

Пентозофосфатный путь (**3**) (с. 142) в первую очередь служит для получения *NADPH*, необходимого для синтеза жирных кислот (**6**).

Адипоциты способны также поглощать *жирные кислоты* из крови. Источником жирных кислот служат липопротеины (хиломикроны и ЛПОНП), которые расщепляются *липопротеинлипазой* (ЛПЛ [**7**]) на поверхности клеток сосудистого эндотелия. ЛПЛ синтезируется в адипоцитах, откуда высвобождается в капилляры жировой ткани.

Активированные жирные кислоты (в форме ацил-КоА) взаимодействуют с 3-глицерофосфатом и образуют жиры (**8**), которые накапливаются в вакуолях адипоцитов.

Когда организму требуется энергия, в адипоцитах начинается **липолиз**. Содержащиеся в вакуолях жиры под действием *липаз* расщепляются на жирные кислоты и глицерин. Лимитирующую стадию этого процесса катализирует *гормонозависимая триацилглицеринлипаза* [**9**], которая действует главным образом на три- и диацилглицерины. Продукты гидролиза (жирные кислоты и глицерин) выделяются в кровь.

Регуляция липогенеза и липолиза осуществляется с помощью гормонов. **Инсулин** стимулирует липогенез и ингибирует липолиз. Он способствует захвату глюкозы жировой тканью, индуцируя перенос Glut-4 (**1**) в плазматическую мембрану (с. 438), а также стимулирует гликолиз (**2**), особенно реакцию *пируватдегидрогеназы* [**5**]. Кроме того, инсулин активирует *липопротеинлипазу* (ЛПЛ [**7**]), тем самым снижая уровень липидов в крови и усиливая захват жирных кислот адипоцитами. В то же время инсулин ингибирует *гормонозависимую триацилглицеринлипазу* [**9**].

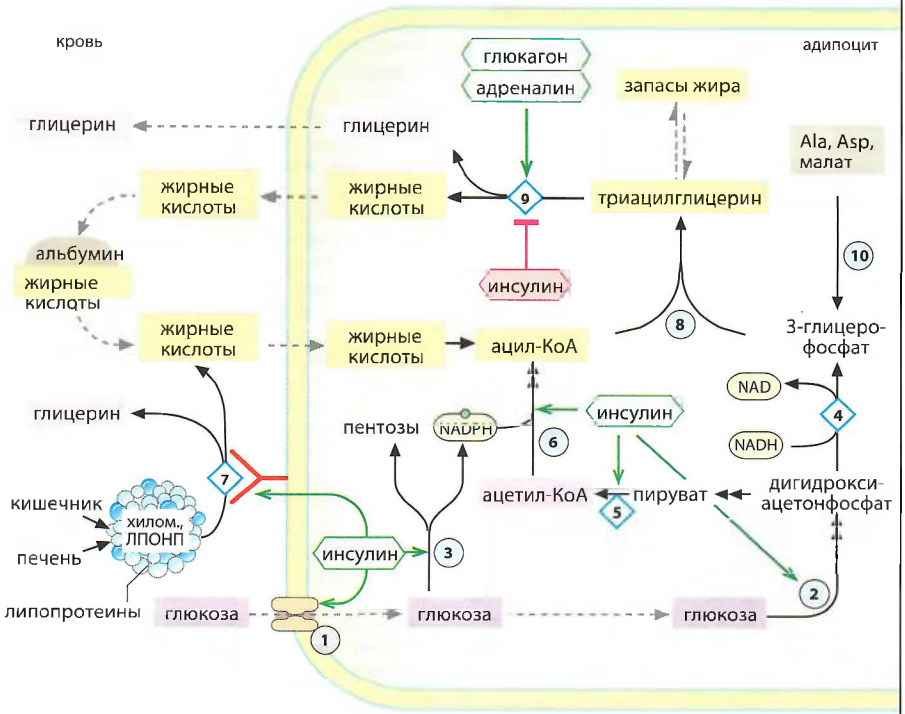
Катехоламины являются антагонистами инсулина и самыми мощными липолитическими гормонами. Они стимулируют *гормонозависимую липазу* через β_1 и β_2-рецепторы (**9**). *Гормон роста* (ГР) повышает чувствительность адипоцитов к катехоламинам и снижает их чувствительность к инсулину. Таким образом, он повышает уровень жирных кислот в крови.

Б. Гормоны жировой ткани

Жировая ткань является важным эндокринным органом. В ней синтезируются гормоны и медиаторы, участвующие в поддержании *энергетического баланса* и *уровня глюкозы* в крови.

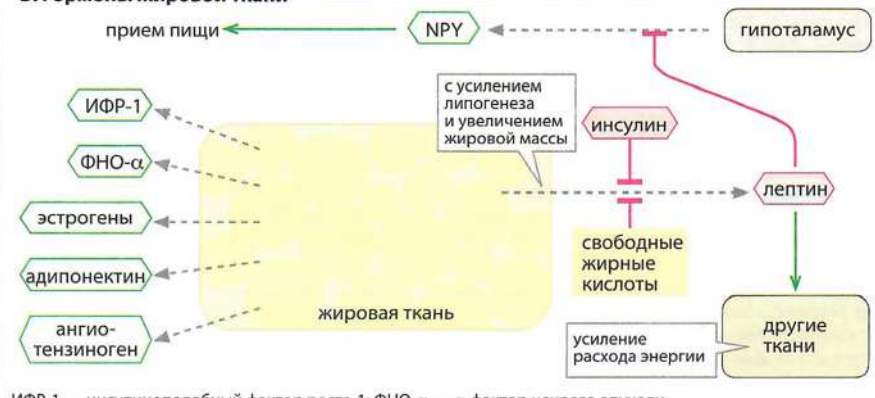
В процессе активного липогенеза в кровь секретируется пептидный гормон **лептин**. Он сообщает головному мозгу, что резервы жира восполнены. В гипоталамусе лептин ингибирует образование **нейропептида Y** (NPY) и других нейропептидов, повышающих аппетит. В то же время он способствует расходованию энергии и образованию тепла в других тканях. **Адипонектин**, как и лептин, снижает уровень глюкозы в крови. Кроме того, жировая ткань является источником **эстрогенов** и других сигнальных молекул.

А. Липогенез и липолиз в адипоцитах



1 Glut-4
2 гликолиз
3 пентозофосфатный путь
4 3-глицерофосфатдегидрогеназа
5 пируватдегидрогеназа
6 синтаза жирных кислот
7 липопротеинлипаза
8 синтез жиров
9 гормонозависимая триацилглицеринлипаза
10 глицеронеогенез

Б. Гормоны жировой ткани



ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ФНО-α — α-фактор некроза опухоли

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

А. Энергетические запасы организма

Белая жировая ткань в первую очередь служит хранилищем энергии. Для организма это главный источник энергии, из которого при голодании высвобождаются жирные кислоты и глицерин.

В белой жировой ткани здорового взрослого человека содержится около 8 кг жира. Это самый значительный *энергетический резерв* организма (**А**). Если считать, что среднесуточный расход энергии для мужчин и женщин составляет соответственно 12 600 и 9200 кДж (с. 392), при голодании энергетического запаса белой жировой ткани может хватить примерно на 30 дней. На диаграмме сравнивается количество энергии, запасенной в виде *углеводов* (глюкоза или гликоген), *триглицеридов* и *белков* в крови, печени, головном мозге, мышцах и жировой ткани.

Б. Ожирение

Избыток жировой ткани в организме называют ожирением. Степень ожирения определяется **индексом массы тела** (ИМТ); для его расчета массу тела человека в килограммах делят на квадрат его роста в метрах. ИМТ 20–25 соответствует *нормальной массе тела*, 25–30 — это *избыточная масса тела*, 30–40 — *ожирение*, а > 40 — *массивное ожирение*.

Около 40% жителей Германии имеют ИМТ выше 25 и, следовательно, в соответствии с приведенными критериями имеют избыточную массу тела. Примерно 12% страдают ожирением. Однако повышение ИМТ происходит как при увеличении массы жира, так и при увеличении мышечной массы. Поэтому для определения доли жира в организме правильнее измерять другие параметры, такие, как *объем талии* или *отношение объема талии к объему бедер*, однако этот подход пока еще не используется повсеместно.

Ожирение редко является следствием эндокринных (гормональных) нарушений. Чаще всего причиной ожирения бывает один из трех следующих факторов: генетическая предрасположенность, отсутствие физической активности и неправильное питание. В частности, развитию ожирения способствует неконтролируемое употребление пищевых продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов. В настоящее время ведутся исследования, направленные на изучение связи между ожирением и наличием в пище различных химических добавок.

Для успешной *борьбы с ожирением* требуется длительное ограничение потребляемых калорий и физическая активность. Поскольку такое изменение образа жизни обычно дается нелегко, предпринимаются попытки бороться с ожирением с помощью медикаментов («гасителей аппетита») или хирургического вмешательства. Расщепление жиров в кишечнике можно блокировать, ингибируя *панкреатическую липазу* (с. 286). Другие лекарства подавляют аппетит или усиливают термогенез. Хирургическими мерами борьбы с ожирением является сокращение объема желудка и удаление жировой ткани (липосакция).

Ожирение играет немаловажную роль в развитии **устойчивости к инсулину** (с. 440). Причиной является постоянно повышенный уровень в крови свободных жирных кислот, выделяющихся избыточной жировой тканью. Поскольку для большинства тканей жирные кислоты — наилучший субстрат для получения энергии, эти ткани сокращают потребление глюкозы; особенно это касается мышечной ткани. Здесь прекращается поглощение глюкозы с помощью Glut-4, а также ингибируется активность фосфофруктокиназы и пируватдегидрогеназы. В результате повышается уровень глюкозы в крови, а вслед за этим усиливается выработка инсулина. Примерно у 40% людей с ожирением через 5–10 лет происходит развитие *сахарного диабета II типа* (с. 440).

Ожирение — один из симптомов **метаболического синдрома**, представляющего собой опасную комбинацию патологических нарушений. Для синдрома характерно сочетание *ожирения*, *повышенного кровяного давления*, *повышенного содержания триглицеридов*, *низкого содержания липопротеина высокой плотности* и *устойчивости к инсулину*. Вероятным осложнением при метаболическом синдроме являются атеросклеротические изменения и инфаркт миокарда. Остается загадкой, не страдали ли от метаболического синдрома родственники Виллендорфской Венеры (в центре), жившие 25 000 лет назад.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приводит следующие *критерии* для диагностики метаболического синдрома:

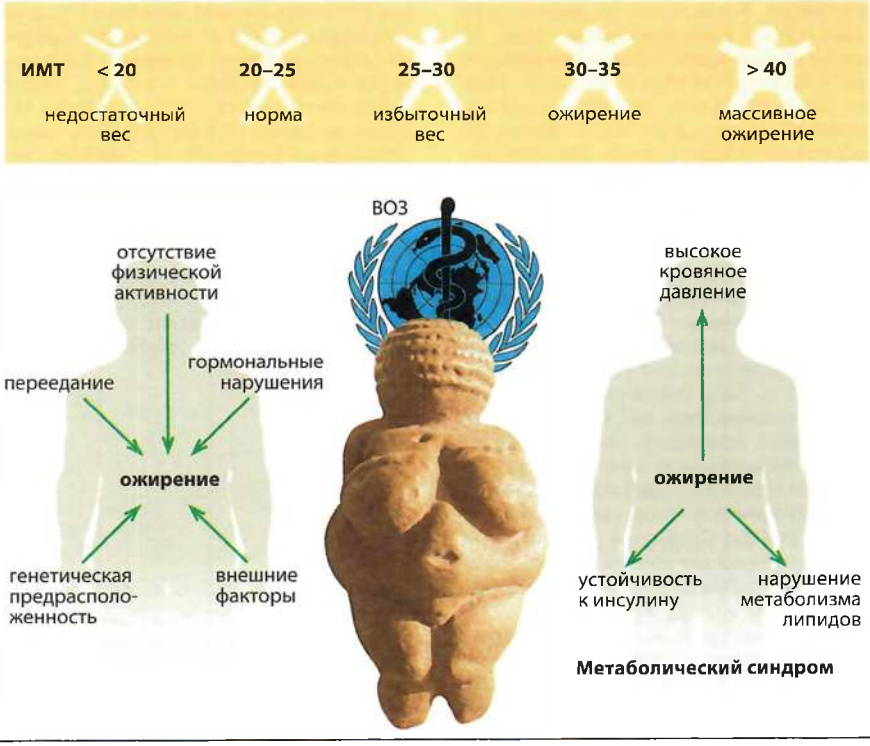
1. Ожирение (объем талии у женщин > 88 см, у мужчин > 102 см).
2. ЛПВП у женщин < 50 мг/100 мл, у мужчин < 40 мг/100 мл.
3. Триглицериды > 150 мг/100 мл.
4. Артериальное давление > 130/85 мм рт. ст.
5. Содержание глюкозы натощак > 110 мг/100 мл.

А. Энергетические запасы организма



	Кровь	Печень	Мозг	Мышцы	Жировая ткань
Глюкоза/гликоген	55%	30%	100%	5%	0,6%
Липиды	45%	40%	0%	2%	99%
Белки	0%	30%	0%	93%	0,4%

Б. Ожирение



ФУНКЦИИ

А. Функции почек

Основная функция почек состоит в выведении из организма воды и водорастворимых соединений. Эта функция тесно связана с регуляцией электролитного и кислотно-основного баланса (**гомеостаза**). Наконец, почки участвуют в промежуточном метаболизме, особенно в глюконеогенезе и метаболизме аминокислот (с. 348). Экскреция, гомеостаз и метаболизм регулируются с помощью гормонов. Некоторые **гормоны** синтезируются в самих почках.

За сутки через почки проходит около 1500 л крови, из которой отфильтровывается около 180 л первичной мочи. Отделение воды приводит к концентрированию мочи приблизительно в 100 раз.

Функциональной единицей почки является **нефрон**. Нефрон состоит из мальпигиевых, или почечных, телец (артериальных клубочков, окруженных капсулой Боумена), проксимального канальца, петли Генле и дистального канальца, выходящего в собирающий проток. Человеческая почка содержит около миллиона нефронов. Процесс образования мочи в нефронах можно разделить на три фазы.

Фильтрация. В результате ультрафильтрации плазмы крови в клубочках почечных телец образуется *изотоническая* плазме *первичная моча*. Поры в базальной мембране клубочков позволяют беспрепятственно проходить веществам с молекулярной массой до 15 кДа. Молекулы с массой свыше 65 кДа, к которым относится большинство белков плазмы, не попадают в мочу.

Обратное всасывание. Во избежание потерь метаболитов и электролитов большинство низкомолекулярных компонентов первичной мочи переносятся обратно в кровь за счет обратного всасывания (резорбции). В проксимальном канальце органические метаболиты (особенно глюкоза, аминокислоты, лактат и кетоновые тела) возвращаются за счет вторично-активного транспорта (с. 220). Участвующие в этом процессе переносчики очень похожи на те, которые осуществляют всасывание веществ в тонкой кишке. В проксимальном канальце также происходит активное АТФ-зависимое всасывание таких неорганических ионов, как HCO_3^-, Na^+, K^+, фосфат и сульфат. Следующие отделы нефрона служат в основном для дополнительного извлечения воды и регулируемого обратного всасывания ионов Na^+ и Cl^- (с. 346).

Секреция. Некоторые вещества попадают в мочу за счет *активного транспорта*. К ним относятся ионы H^+ и K^+, мочевая кислота, креатин, а также некоторые лекарства, включая пенициллин.

Гормоны. Почки производят такие гормоны, как *эритропоэтин* и *кальцитриол*, а также высвобождают фермент *ренин*, участвующий в синтезе *ангиотензина II*.

Б. Моча

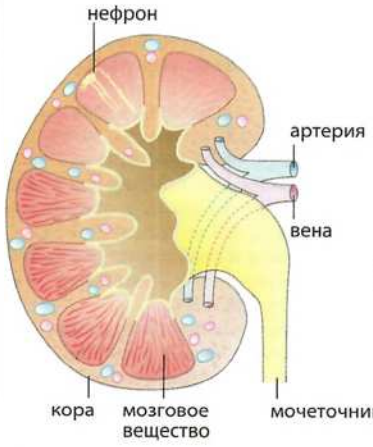
Объем и состав мочи зависят от характера питания и других факторов и строго подчиняются циркадному ритму. Поэтому количество выводимых с мочой веществ обычно рассчитывается за 24-часовой период («суточная моча»). В организме взрослого человека за сутки образуется от 0,5 до 2,0 л мочи, 95% которой составляет вода. Значение pH варьирует от 4,8 до 7,5 в зависимости от метаболического статуса (в среднем 5,8).

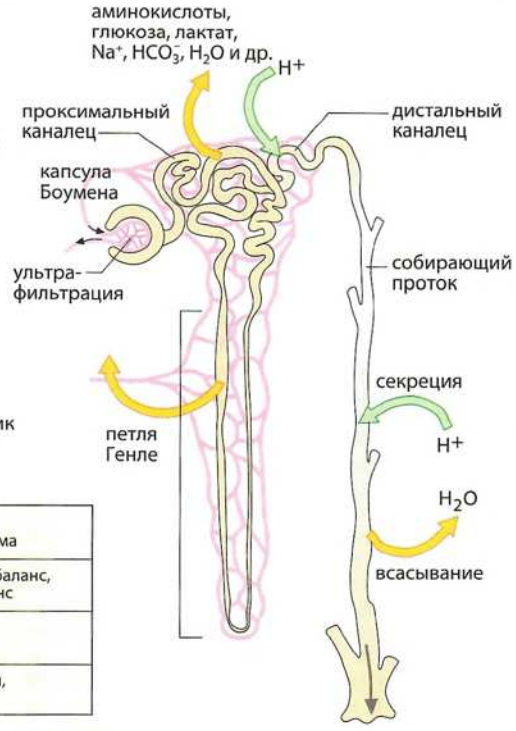
Электролиты. В моче содержатся *катионы* Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} и NH_4^+, *анионы* Cl^-, SO_4^{2-} и HPO_4^{2-}, а также следовые количества других ионов. Ионы Na^+ и Cl^- составляют две трети всех электролитов конечной мочи. Ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} в основном выводятся с калом. При ацидозе может резко увеличиваться содержание в моче ионов NH_4^+ (с. 348). Выведение Na^+, K^+ и Ca^{2+} контролируется гормонами (с. 346, 396).

Органические компоненты. Одними из основных составляющих мочи являются азотсодержащие вещества. Азот из аминокислот выводится из организма в виде **мочевины**, синтезирующейся в цикле мочевины в печени (с. 182). При соблюдении баланса азота количество выводимой мочевины отражает скорость процесса расщепления белков: из 70 г пищевого белка образуется около 30 г мочевины.

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов. **Креатинин** — продукт метаболизма мышечных клеток, где он образуется в результате спонтанной циклизации креатина и креатинфосфата (с. 354). Количество выделяющихся **аминокислот** зависит от характера питания и функции печени.

А. Функции почек





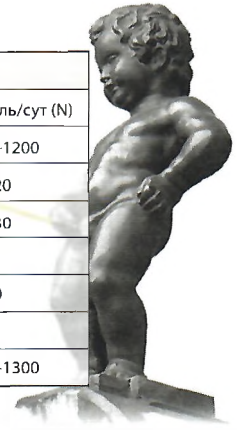
Функции

Экскреция	H_2O, электролиты, продукты метаболизма
Гомеостаз	кислотно-основной баланс, электролитный баланс
Метаболизм	глюконеогенез, синтез Arg, Ser
Синтез гормонов	ренин, эритропоэтин, кальцитриол

Б. Моча

Суточный состав мочи

Электролиты			Органические вещества		
Ион	г/сут	ммоль/сут	Вещество	г/сут	ммоль/сут (N)
Na^+	4-6	175–260	мочевина	20–35	650–1200
K^+	2–3	50–75	мочевая кислота	0,4–0,8	10–20
Ca^{2+}	0,1–0,4	2,5–10	креатинин	0,6–1,8	10–30
Mg^{2+}	0,2	8	аминокислоты	< 1	< 10
Cl^-	5–10	140–280	NH_4^+	0–1	0–50
SO_4^{2-}	0,8–1,2	8–12			
HPO_4^{2-}	0,7–1,5	7–15	общий N	–	700–1300



объем 0,5–2,0 л/сут
pH 5,8 (4,8–7,5)
плотность 1,015–1,022 кг/л
осмолярность 50–1300 мосмоль/кг
твердые вещества 50–72 г/сут

а также следы сахаров, органических кислот, производных пиррола, стероидов, муцинов и ферментов

ВОЗВРАТ ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ

В результате ультрафильтрации в *первичной моче* наряду с низкомолекулярными органическими веществами оказываются вода и неорганические ионы (электролиты). Но затем они по большей части возвращаются обратно за счет пассивной или активной резорбции. Степень резорбции определяет количество веществ, окончательно выводимых из организма с мочой.

А. Возврат воды и электролитов

Вода подвергается обратному всасыванию в почечных клубочках, главным образом за счет *пассивного процесса*, когда она проникает в пространство между эндотелиальными клетками (парацеллюлярный транспорт) вслед за осмотически активными частицами (в основном Na^+ и Cl^-). Таким путем осуществляется возврат почти всей отфильтрованной воды.

Тонкая регуляция выведения воды (**диуреза**) осуществляется в собирающих протоках, где действует пептидный гормон *вазопрессин* (антидиуретический гормон, АДГ). Он образуется в гипоталамусе и секретируется задней долей гипофиза. Гормон способствует возврату H_2O путем стимуляции переноса *аквапорина 2* (7, с. 222) из ЭПР в плазматическую мембрану эндотелиальных клеток с помощью сопряженных с G-белком рецепторов V_2-типа (транслокация, с. 110). Отсутствие АДГ приводит к развитию *несахарного диабета*, при котором в результате усиления диуреза в организме человека за сутки образуется до 30 л конечной мочи.

H^+, HCO_3^-. Почки — единственный орган, способный контролировать всасывание и выведение ионов H^+ и HCO_3^-, и поэтому они играют ключевую роль в поддержании кислотно-основного равновесия (с. 302).

Клетки почечных канальцев способны переправлять протоны (H^+) из крови в мочу против градиента концентрации, хотя концентрация H^+ в моче в 1000 раз выше их концентрации в плазме. Для этого из просвета канальца отбирается CO_2, который реагирует с H_2O при участии *карбоангидразы* [**1**] с образованием протона и бикарбоната (HCO_3^-). Затем HCO_3^- возвращается в плазму в ко-транспорте с ионами Na^+ (1) и там выполняет функцию основания. Протоны же выделяются в мочу по механизму антипорта против ионов Na^+ (2). Оба транспортных процесса стимулируются градиентом ионов Na^+, который устанавливает *Na^+/K^--АТФаза* ([**2**], с. 118), т. е. они представляют собой процессы *вторично-активного транспорта*. Кроме этого транспортного механизма, в дистальном канальце и собирающем протоке функционирует H^+-транспортирующая АТФаза V-типа ([**3**], с. 222).

Na^+, K^+ и Cl^-. Контролируемая резорбция Na^+, K^+ и Cl^- из первичной мочи происходит очень эффективно и позволяет вернуть до 98% этих ионов.

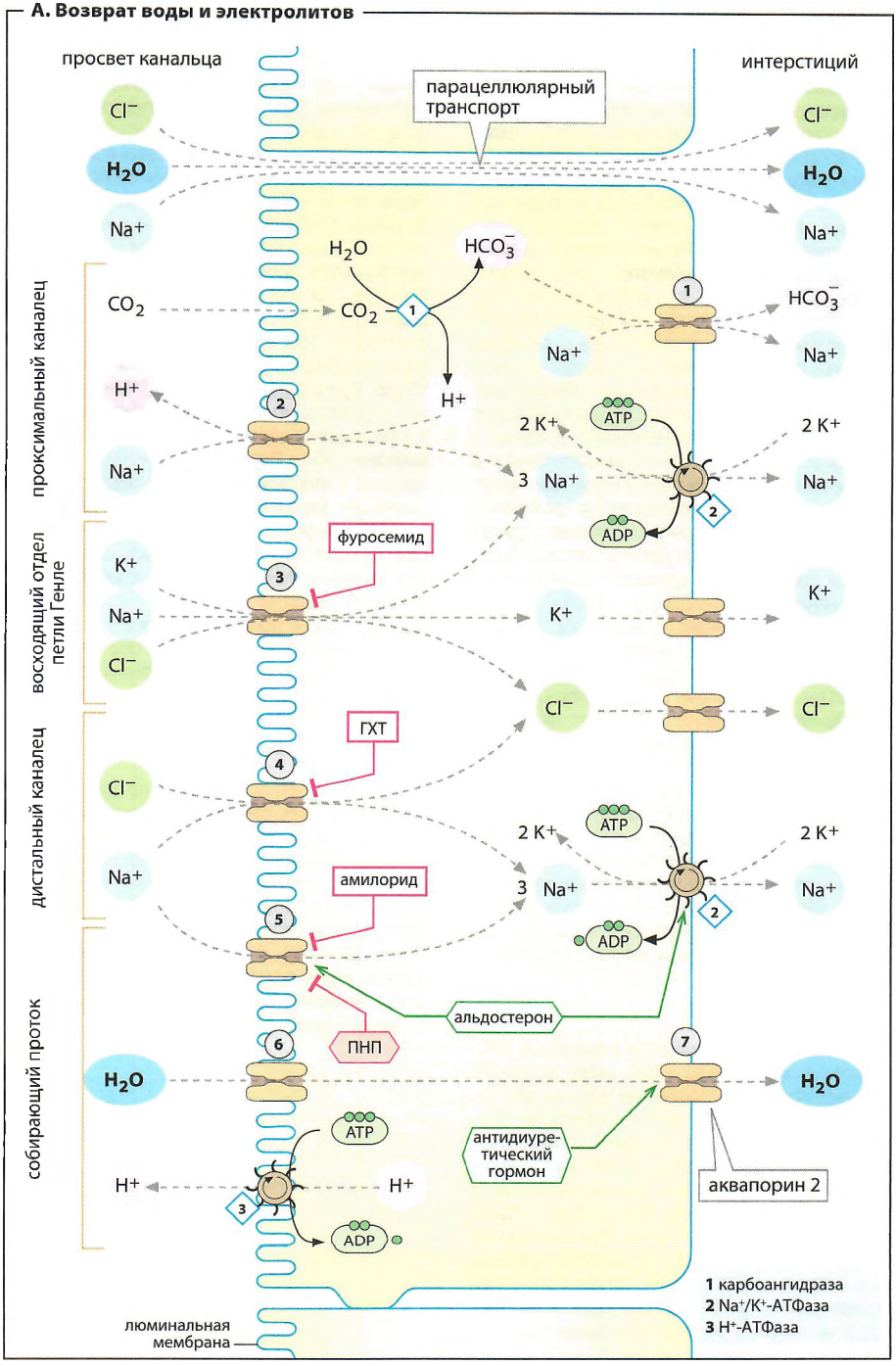
В этом процессе задействовано несколько механизмов. Некоторое количество ионов Na^+ и Cl^- возвращается через межклеточные промежутки в проксимальном канальце (парацеллюлярный транспорт). Кроме того, осуществляется вторично-активный ко-транспорт ионов Na^+ и молекул глюкозы и аминокислот (не показано, с. 282). Эти два механизма ответственны за всасывание 60–70% ионов Na^+.

В восходящей части петли Генле функционирует электронейтральная транспортная система (3), которая переносит одновременно один ион Na^+, один ион K^+ и два иона Cl^-. Этот симпорт также осуществляется по вторично-активному механизму. Он подавляется петлевыми диуретиками, такими, как *фуросемид*.

Далее, в дистальном канальце функционирует Na^+/Cl^--ко-транспортная система, также движимая градиентом ионов Na^+ (4). На эту функцию влияет диуретик *гидрохлортиазид* (ГХТ).

В дистальном канальце и собирающем протоке действует стероидный гормон *альдостерон* (с. 430), усиливающий обратное всасывание Na^+. Как и все стероиды, альдостерон стимулирует транскрипцию некоторых генов (контроль транскрипции, с. 110). В данном случае он усиливает экспрессию гена Na^+/K^+-АТФазы и синтез натриевых каналов (5); данная активность подавляется амилоридом. Усиление обратного всасывания Na^+ сопровождается удерживанием воды и поэтому приводит к повышению кровяного давления. Предсердный натрийуретический пептид (ПНП, с. 442), образующийся в предсердии, снижает кровяное давление, поскольку действует в качестве антагониста альдостерона (6). Он ослабляет обратное всасывание Na^+ в почках и в то же время вызывает расширение сосудов, действуя через цГМФ (с. 418).

A. Возврат воды и электролитов



МЕТАБОЛИЗМ

А. Система ренин–ангиотензин

Пептидный гормон ангиотензин II синтезируется не в эндокринной железе, а в крови. В этом процессе принимают участие почки, которые выделяют аспартатную протеиназу (с. 172) *ренин* [**1**]. Ренин синтезируется в юкстагломерулярном аппарате в виде предшественника (проренина), который активируется путем протеолиза и высвобождается в кровь. Ренин действует на плазменный белок **ангиотензиноген**, относящийся к группе α2-глобулинов. Как и большинство белков плазмы, этот белок синтезируется в печени. Отщепляемый от ангиотензиногена декапептид **ангиотензин I** в кровеносных сосудах легких и других тканей под действием *ангиотензинпревращающего фермента* (АПФ, [**2**]) расщепляется далее до октапептида **ангиотензина II**. Продолжительность жизни активного ангиотензина II в плазме крови составляет всего несколько минут, после чего он быстро подвергается протеолизу. Содержание ангиотензина II в плазме определяется высвобождением ренина, которое запускается при снижении кровяного давления или уменьшении концентрации Na^+ в крови.

Действие. Ангиотензин II влияет на функции почек, ствола головного мозга, гипофиза, коры надпочечников, стенок сосудов и сердца через рецепторы, сопряженные с G-белками. Он повышает кровяное давление, поскольку оказывает *сосудосуживающее действие*. В почках он способствует *удерживанию* Na^+ и воды, стимулируя синтез альдостерона. Его действие в стволе головного мозга вызывает *жажду*. В гипофизе ангиотензин II стимулирует *высвобождение вазопрессина*. Все эти эффекты прямо или косвенно приводят к *повышению кровяного давления*. Таким образом, компоненты ренин-ангиотензиновой системы могут служить мишенями для действия противогипертонических препаратов.

Б. Метаболизм

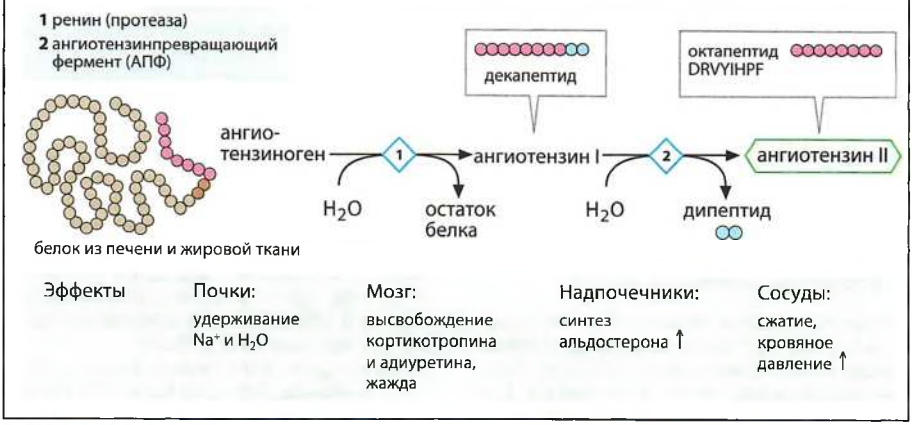
Почки нуждаются в большом количестве АТФ, и поэтому метаболизм здесь очень активный. Самыми важными источниками энергии для почек являются *глюкоза*, *лактат* и *глутамин*. Лактат, глутамин, а также глицерин, кроме того, являются исходными веществами для **глюконеогенеза**, который очень активно протекает в проксимальных канальцах. Вклад почек в общий выход глюконеогенеза в организме все еще не определен окончательно, по разным оценкам, он составляет от 10 до 50%. Кроме того, почки играют важную роль в метаболизме аминокислот, в частности в синтезе и секреции аргинина (см. ниже) и серина.

Глутамин — преобладающая аминокислота в плазме крови (концентрация 0,5–0,7 мМ) и основная форма транспорта азота (с. 182, 384). Расщепление глутамина в почках под действием *глутаминазы* [**5**] и *глутаматдегидрогеназы* [**6**] приводит к образованию не только *2-оксоглутарата* для глюконеогенеза, но и двух ионов аммония, обеспечивающих буферные свойства мочи. Через почки в мочу ежесуточно выводится 30–50 ммоль протонов (с. 346). В норме буферные системы мочи (особенно система $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$) нейтрализуют значительную часть выделяемых протонов, так что моча имеет слабокислую реакцию (pH > 4,8). Однако при метаболическом ацидозе (с. 150, 440) и ацидозе пищевой природы экскреция протонов может усиливаться в 10 раз. При этом интенсифицируется расщепление глутамина, что приводит к высвобождению в канальцевых клетках дополнительных **ионов аммония** (NH_4^+). Ионы аммония находятся в равновесии с **аммиаком** (NH_3), который способен проникать через мембраны канальцев в мочу (с. 174), где он нейтрализует ионы H^+ и превращается обратно в ионы аммония. Заряженный ион аммония (NH_4^+) не может возвращаться в клетки и выводится с мочой.

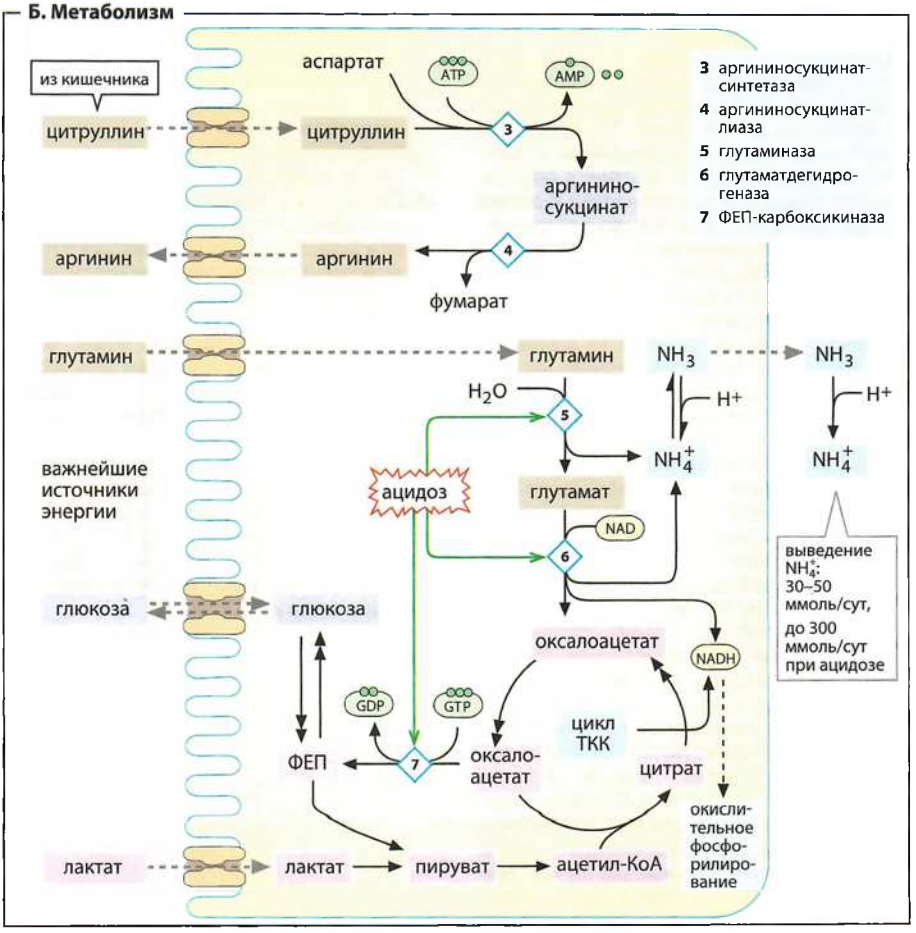
При ацидозе в почках активируются ферменты, расщепляющие глутамин. Это не только глутаминаза и глутаминдегидрогеназа, но также *ФЕП-карбоксикиназа* [**7**], ключевой фермент глюконеогенеза. Напротив, при *алкалозе* количество выводимого с мочой аммония сокращается.

К другим специфическим метаболическим функциям почек относится биосинтез **серина** (не показано) и **аргинина**. Биосинтез аргинина в почках начинается с *цитруллина*, который образуется в основном в кишечнике, а потом поступает в кровь, чтобы использоваться в других органах. В синтезе принимают участие два фермента ([**3**] и [**4**]), которые также задействованы в цикле мочевины. Синтезированный в печени в цикле мочевины аргинин выводится только при остановке цикла.

А. Система ренин–ангиотензин



Б. Метаболизм



СОКРАЩЕНИЕ МЫШЦ

Мускулатура обеспечивает возможность движения. Кроме **скелетных мышц**, которые позволяют совершать осознанные (произвольные) движения, существуют еще и автономно активируемые **сердечные мышцы** и **гладкие мышцы**, совершающие непроизвольные движения. Сокращение всех типов мышц связано с взаимодействием между белками актином и миозином.

А. Структура скелетных мышц

Поперечно-полосатая мышца состоит из параллельно уложенных пучков **мышечных волокон**. Каждое волокно представляет собой одну большую многоядерную клетку. В цитоплазме этих клеток содержатся **миофибриллы** толщиной 2–3 мкм, которые могут простираться на всю длину мышечного волокна.

Характерным признаком скелетных мышц является *поперечная исчерченность* мышечных волокон. Она объясняется регулярной организацией молекул разной плотности. Повторяющиеся сократительные элементы, **саркомеры**, ограничены так называемыми Z-линиями, в обе стороны от которых отходят тонкие нити **F-актина** (с. 208). В А-полосах имеются также параллельные толстые нити **миозина**. В Н-полосах в середине А-полос содержится только миозин, а с каждой стороны от Z-линии — только актин.

В количественном отношении **миозин** является основным белком миофибрилл: он составляет 65% всего белка. По форме молекула миозина напоминает клюшку для гольфа (справа внизу, см. также с. 64). Гексамерная молекула состоит из двух идентичных *тяжелых цепей* (2 × 223 кДа) и четырех *легких цепей* (каждая примерно по 20 кДа). На N-конце каждой тяжелой цепи имеется округлая «головка», от которой отходит «хвост» длиной около 150 нм, образованный двумя сплетенными в суперспираль цепями. Четыре малые субъединицы связаны с большими субъединицами в области головок. Пучки из сотен молекул миозина образуют *толстые миозиновые филаменты*. Голова молекулы обладает *АТФазной* активностью, которая регулируется малыми субъединицами.

Актин (42 кДа) — важнейший компонент *тонких филаментов*; он составляет 20–25% всего мышечного белка. **F-актин** — важный компонент цитоскелета (с. 208). Этот фибриллярный полимер находится в равновесии с мономерным **G-актином**. Два других белка мышц — тропомиозин и тропонин. **Тропомиозин** (64 кДа) связывается с F-актином в виде димерных стержней, объединяя участки из семи актиновых звеньев. Гетеротример **тропонин** (78 кДа) связан с одним из концов тропомиозина.

Кроме перечисленных белков, в мышцах содержатся и другие: *титин* (самый крупный из известных белков, его масса достигает 3000 кДа), α- и β-*актинины*, *десмин* и *виментин*.

Б. Механизм мышечного сокращения

Механизм мышечного сокращения можно объяснить с помощью модели *скольжения филаментов*. При скольжении тонких и толстых филаментов относительно друг друга происходит укорочение саркомеров; этот процесс требует гидролиза АТФ. В процессе сокращения повторяется следующий цикл реакций:

(1) На исходном этапе головки миозина связаны с актином. При связывании АТФ головки отсоединяются от актина («пластифицирующее» действие АТФ).

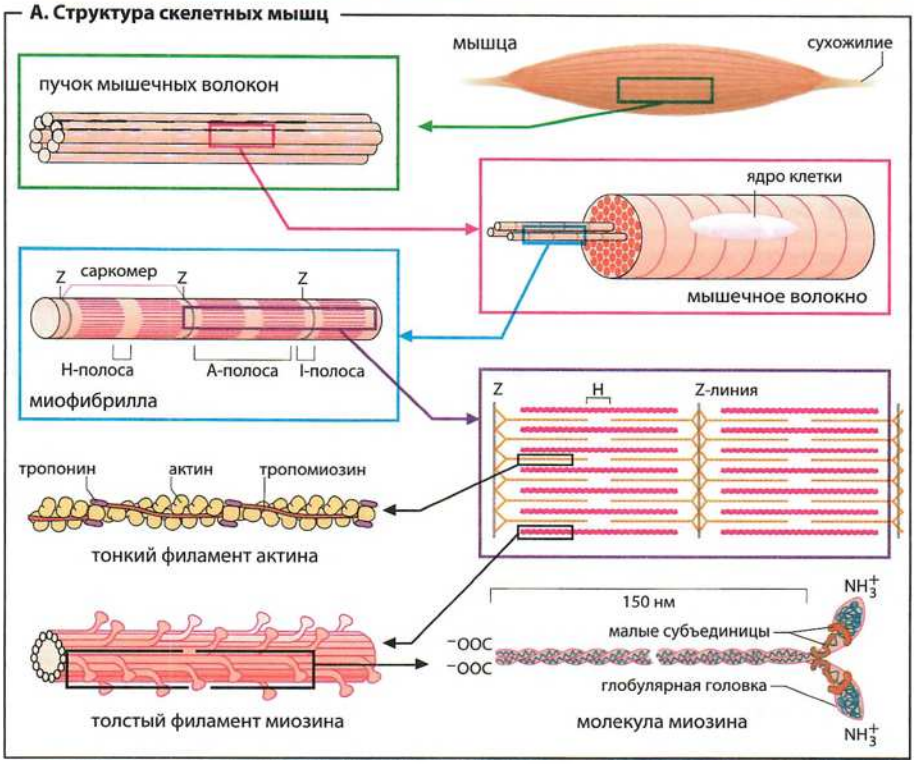
(2) Головки миозина катализируют гидролиз АТФ до АДФ и P_i, но поначалу оба продукта реакции удерживаются рядом. Расщепление АТФ приводит к аллостерическому эффекту напряжения головки.

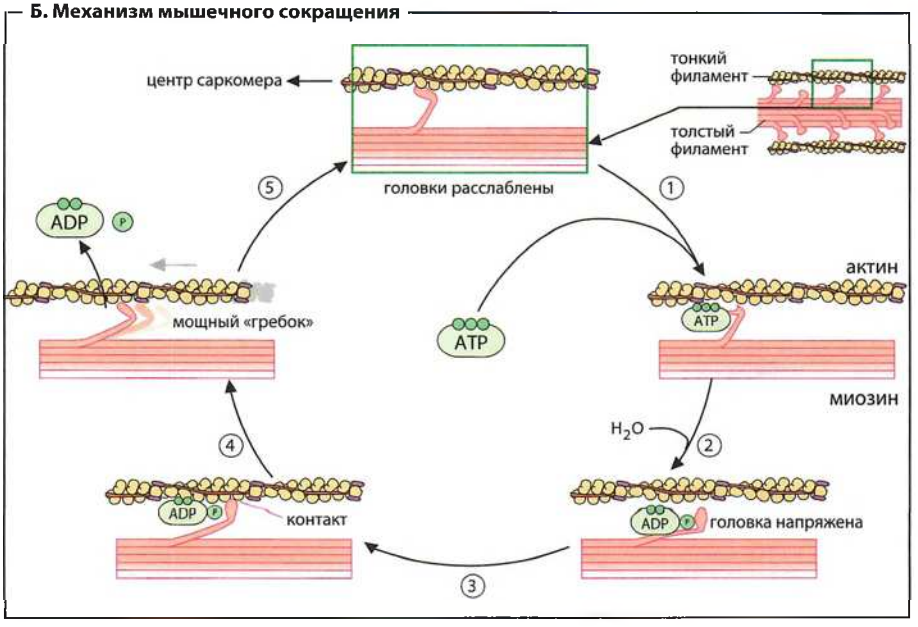
(3) Головка миозина образует новую связь с соседней молекулой актина.

(4) Связывание с актином способствует высвобождению P_i, а вскоре после этого отделяется и АДФ. В результате напряжение в головке миозина перерастает в конформационное изменение, которое действует подобно удару весла.

(5) После этого «гребка» цикл может повторяться вновь, пока в наличии есть АТФ. В результате толстые филаменты непрерывно скользят вдоль тонких филаментов в направлении к Z-диску.

Каждый «гребок» с участием около 500 миозиновых головок вызывает смещение волокон примерно на 10 нм. При сокращении мышц процесс повторяется примерно пять раз в секунду. Это и приводит к смещению филаментов; Н-полосы укорачиваются, а Z-линии приближаются друг к другу.


А. Структура скелетных мышц
мышца
сухожилие
пучок мышечных волокон
ядро клетки
мышечное волокно
Z
саркомер
Z
Z
H-полоса
A-полоса
I-полоса
миофибрилла
Z
H
Z-линия
тропонин
актин
тропомиозин
тонкий филамент актина
150 нм
малые субъединицы
^-OOC
^-OOC
NH_3^+
глобулярная головка
NH_3^+
толстый филамент миозина
молекула миозина


Б. Механизм мышечного сокращения
центр саркомера
тонкий филамент
толстый филамент
головки расслаблены
1
ADP
P
актин
мощный «гребок»
ATP
ATP
миозин
H_2O
2
4
ADP
P
контакт
ADP
P
головка напряжена
3

РЕГУЛЯЦИЯ МЫШЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

А. Нервно-мышечное соединение

Мышечными сокращениями управляют *двигательные нейроны*, выделяющие нейромедиатор **ацетилхолин** (АХ, с. 372). АХ диффундирует через узкую синаптическую щель и связывается с никотиновым *ацетилхолиновым рецептором* на плазматической мембране мышечной клетки (*сарколемме*), открывая тем самым трансмембранные ионные каналы (с. 374). Это приводит к проникновению в клетку ионов Na^+ и образованию на сарколемме *потенциала действия* (с. 370). Потенциал действия распространяется от концевой пластинки по всем направлениям, стимулируя мышечные волокна. За несколько миллисекунд срабатывает сократительный аппарат, вызывая сокращение мышцы.

Б. Саркоплазматический ретикулум

Образовавшийся в нервно-мышечном соединении потенциал действия приводит к повышению концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме мышечных клеток (*саркоплазме*).

В состоянии покоя содержание Ca^{2+} в саркоплазме очень низкое (менее 10^{-7} моль/л). Напротив, в **саркоплазматическом ретикулуме** (СПР) — специализированной форме эндоплазматического ретикулума — концентрация Ca^{2+} достигает 10^{-3} моль/л (с. 418). Саркоплазматический ретикулум представляет собой разветвленную органеллу, окружающую миофибриллы мышечных волокон (в верхней части рисунка это изображено на примере клетки сердечной мышцы). Высокая концентрация Ca^{2+} в СПР поддерживается с помощью *Ca^{2+}-транспортирующей АТФазы* (с. 222). Кроме того, в СПР содержится белок **кальсеквестрин** (55 кДа), способный связывать несколько ионов Ca^{2+} с помощью своих кислых аминокислотных остатков.

Перенос потенциала действия на СПР осуществляется с помощью **поперечных трубочек** (Т-трубочек), которые открываются во внеклеточное пространство и осуществляют связь с СПР. Изменение мембранного потенциала активирует кальциевые каналы на Т-трубочках (так называемые **дигидропиридиновые рецепторы**, DHPR), которые, в свою очередь, активируют **рианодиновые рецепторы** на СПР (с. 418). Эти рецепторы тоже являются кальциевыми каналами, которые открываются при механическом контакте с DHPR или при связывании Ca^{2+} или других вторичных посредников. Ионы Ca^{2+} уходят из СПР и попадают в саркоплазму, где концентрация Ca^{2+} быстро повышается, что и вызывает сокращение миофибрилл (**В**).

Сокращение *сердечной мышцы* происходит по аналогичной схеме, только внутриклеточная концентрация Ca^{2+}, при которой начинается сокращение, сильнее зависит от внеклеточной концентрации Ca^{2+}.

В гладких мышцах ионы Ca^{2+} выполняют иную функцию. В этих клетках, в отличие от скелетных мышц, нет тропонина. Поэтому система актин/миозин активируется либо при посредничестве белка *кальдесмона*, который связывает Ca^{2+}, либо через фосфорилирование *малых субъединиц миозина*.

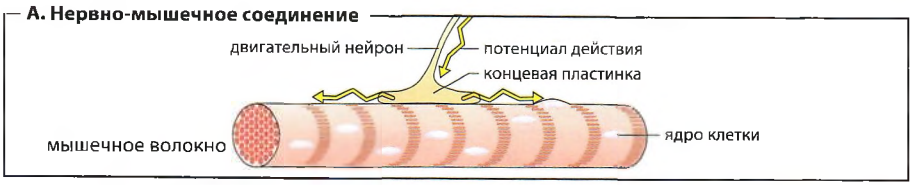
Расслабление мышц происходит при падении концентрации кальция ниже 10^{-6} моль/л. Этому способствует *АТФ-зависимый кальциевый насос*, перекачивающий Ca^{2+} в СПР (с. 222) и внеклеточное пространство. Определенную роль в этом процессе играет также система *Na^+/Ca^{2+} антипорта*. Все эти процессы прямо или косвенно зависят от расщепления АТФ (с. 418).

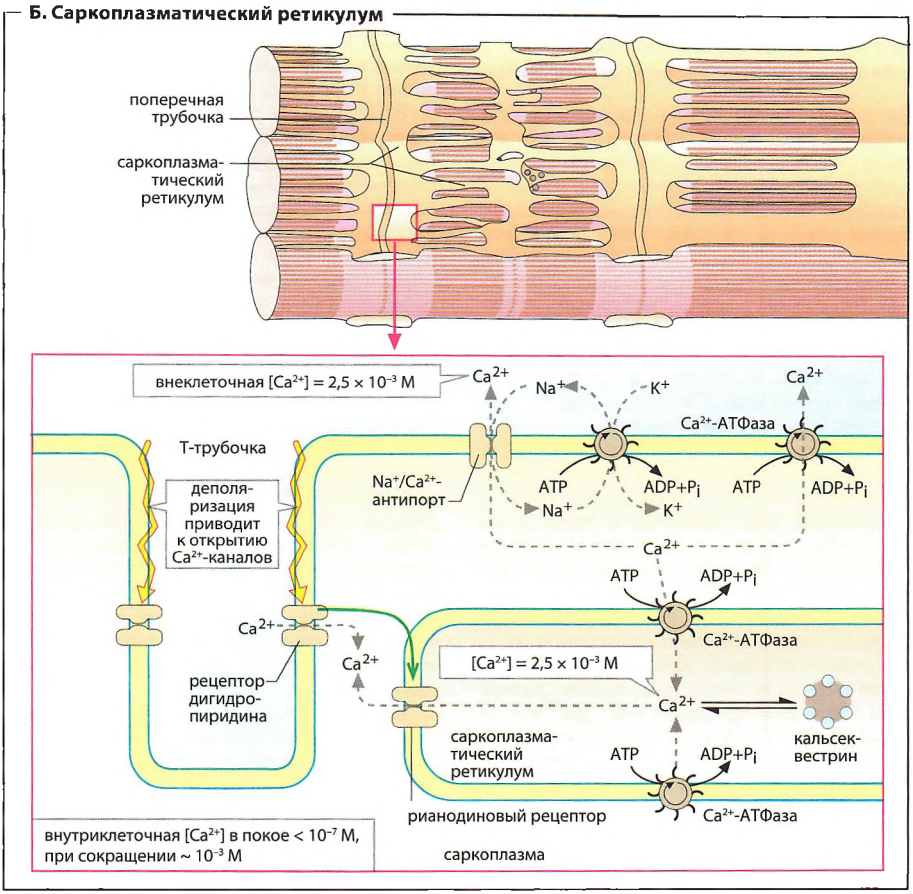
В. Регуляция ионами кальция

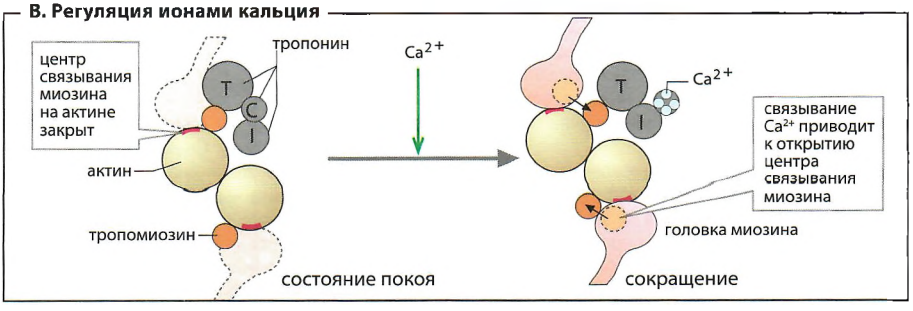
В расслабленной скелетной мышце комплекс **тропонина** с **тропомиозином** препятствует контакту между головками миозина и нитями актина (с. 350). Тропонин состоит из трех разных субъединиц: **T**, **C** и **I**. Быстрый подъем концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, вызванный открытием кальциевых каналов в СПР, приводит к связыванию Ca^{2+} с С-субъединицей тропонина, очень напоминающей кальмодулин (с. 418). В результате в молекуле тропонина происходят конформационные изменения, так что весь комплекс тропонина с тропомиозином медленно сдвигается, открывая участок связывания миозина (выделен красным цветом). При этом начинается цикл сокращения. Когда концентрация Ca^{2+} в саркоплазме опять резко понижается за счет активного транспорта ионов, тропонин высвобождает связанные ионы Ca^{2+} и возвращается в исходное состояние, в котором доступ к участку связывания миозина на молекуле актина блокирован.

■ Дополнительная информация

Кальциевые каналы и насос являются важными мишенями для коррекции работы скелетной мускулатуры и сердца с помощью «антагонистов кальция».


А. Нервно-мышечное соединение
двигательный нейрон
потенциал действия
концевая пластинка
мышечное волокно
ядро клетки


Б. Саркоплазматический ретикулум
поперечная трубочка
саркоплазма-тический ретикулум
внеклеточная [Ca2+] = 2,5 × 10-3 M
Ca2+
Na+
K+
Ca2+-АТФаза
Т-трубочка
деполя-ризация приводит к открытию Ca2+-каналов
Na+/Ca2+-антипорт
ATP
ADP+Pi
Ca2+
рецептор дигидро-пиридина
[Ca2+] = 2,5 × 10-3 M
саркоплазма-тический ретикулум
кальсек-вестрин
рианодиновый рецептор
внутриклеточная [Ca2+] в покое < 10-7 M, при сокращении ~ 10-3 M
саркоплазма


В. Регуляция ионами кальция
центр связывания миозина на актине закрыт
тропонин
Ca2+
T
C
I
актин
тропомиозин
состояние покоя
связывание Ca2+ приводит к открытию центра связывания миозина
головка миозина
сокращение

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Сокращение мышц сопряжено со значительным расходом АТФ (с. 350). Без постоянного пополнения запасов АТФ его содержания в клетках в состоянии покоя не хватило бы даже на одну секунду работы мышц.

А. Энергетический метаболизм в белых и красных мышечных волокнах

Скелетные мышцы состоят из волокон двух типов. **Красные волокна** (медленные, или волокна 1-го типа, справа на рисунке) выполняют длительную работу. Их метаболизм в основном аэробный (зависит от поступления кислорода). **Белые волокна** (быстрые, или волокна 2-го типа; слева на рисунке) лучше приспособлены для выполнения быстрых и сильных сокращений. Эти волокна способны производить достаточное количество АТФ даже при низкой концентрации O_2.

Красные волокна обеспечивают себя необходимым количеством АТФ в основном за счет расщепления **жирных кислот** в реакциях β-окисления и цикла трикарбоновых кислот с последующим синтезом АТФ в реакциях **окислительного фосфорилирования** (ОкФос) в дыхательной цепи. Поскольку реакции дыхательной цепи нуждаются в кислороде, красные волокна имеют резерв кислорода в комплексе с миоглобином (**Б**).

Белые волокна не имеют резерва O_2. Если для активной физической работы, например занятий тяжелой атлетикой, или при очень быстрых мышечных сокращениях (сокращения глазных мышц) не хватает поступающего с кровью кислорода, белые волокна переключаются с аэробного метаболизма на **анаэробный гликолиз**. В этом случае клетки получают АТФ главным образом путем превращения **гликогена** в лактат, вовлекая свои запасы гликогена в производство глюкозо-6-фосфата для гликолиза (с. 146). Для продолжения расщепления глюкозы и, следовательно, получения АТФ образующийся в ходе гликолиза NADH должен вновь окисляться до NAD^+. При недостатке O_2 это происходит через восстановление пирувата до **лактата**, который высвобождается в кровь, а затем вновь используется для синтеза глюкозы в печени (**цикл Кори**, с. 326).

Еще одну реакцию в мышечных клетках, сопровождающуюся образованием АТФ, катализирует *аденилаткиназа* (*миокиназа*, не показано). В этой реакции диспропорционирования из двух молекул АДФ образуются АТФ и АМФ. АМФ далее дезаминируется до ИМФ, что смещает равновесие обратимой реакции аденилаткиназы в сторону образования АТФ. Повышение концентрации АМФ — важнейший сигнал исчерпания субстратов для производства энергии (с. 134).

Б. Миоглобин

Красный цвет мышечных волокон объясняется наличием связанного с кислородом гемсодержащего белка **миоглобина**. Оксимиоглобин является формой запасания кислорода. Как показано на рисунке, миоглобин обладает гораздо более высоким сродством к кислороду, чем гемоглобин (с. 296), и поэтому высвобождает связанный кислород только при значительном снижении парциального давления O_2. Миоглобин принимает кислород от гемоглобина и запасает его для дальнейшего использования в дыхательной цепи. Миоглобин является мономерным белком (слева) и не проявляет аллостерических свойств, хотя по структуре напоминает тетрамерный гемоглобин (справа).

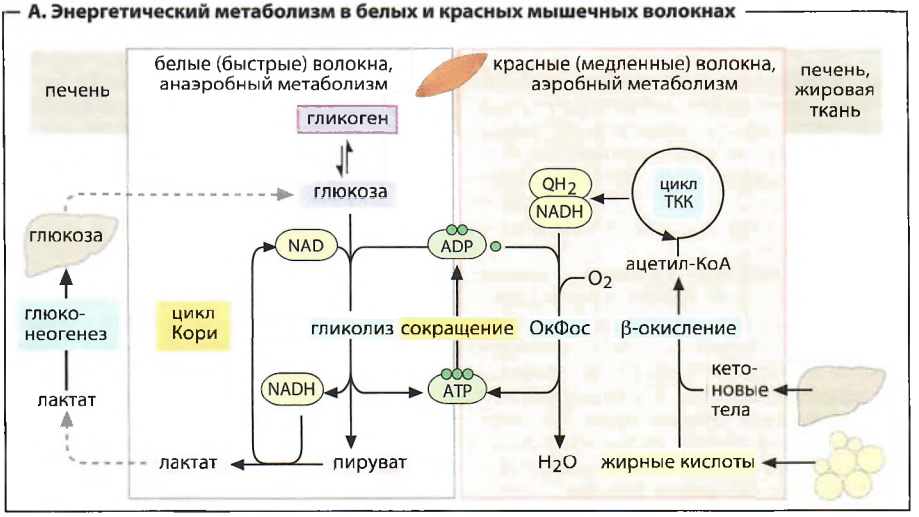
В. Креатинфосфат

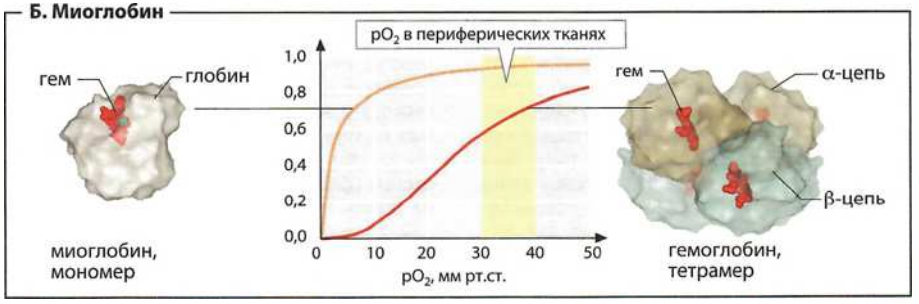
Креатинфосфат — самый важный буфер, способный недолго поддерживать уровень АТФ в клетках мышц. Его запасов в клетках достаточно для активной работы мышц в течение ~ 9 с. При избытке АТФ (в покоящихся мышцах) креатинфосфат образуется путем фосфорилирования **креатина** (N-метилгуанидинуксусной кислоты) под действием *креатинкиназы*. Фосфатная группа в креатинфосфате имеет такой же высокий химический потенциал, как и в молекуле АТФ, и при необходимости (в работающих мышцах) легко переносится на АДФ.

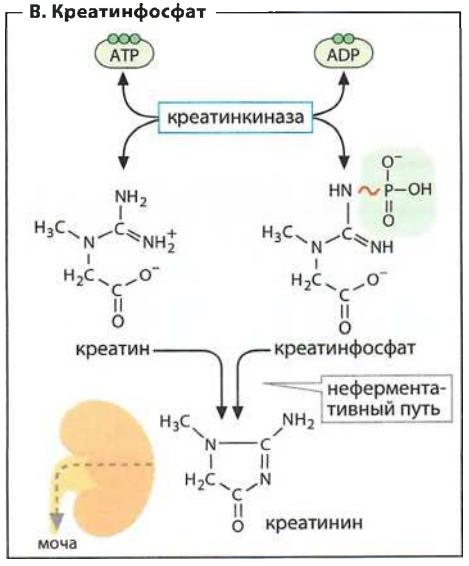
Креатин и креатинфосфат — химически нестабильные вещества. Без участия ферментов они медленно циклизуются с образованием **креатинина**, который не может подвергаться фосфорилированию. Креатинин выходит в кровь и выводится из организма с мочой. Скорость его выведения зависит только от мышечной массы (~ 15 мг/кг массы тела в сутки). Поэтому выведение креатинина используется в качестве контрольного параметра при анализе мочи.

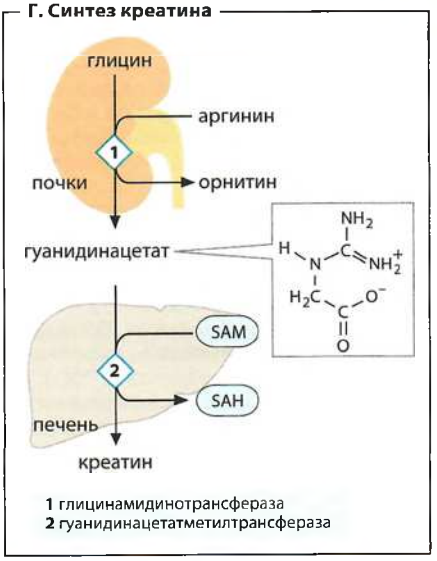
Г. Синтез креатина

Креатин образуется не в мышцах, а в печени и в почках в два этапа. Сначала в почках гуанидиновая группа аргинина переносится на глицин, в результате чего образуется **гуанидинацетат** [**1**]. Далее в печени N-метилирование гуанидинацетата приводит к образованию креатина [**2**]. Кофактором в этой реакции служит S-аденозилметионин (**SAM**, с. 98).


А. Энергетический метаболизм в белых и красных мышечных волокнах
печень
белые (быстрые) волокна, анаэробный метаболизм
красные (медленные) волокна, аэробный метаболизм
печень, жировая ткань
гликоген
глюкоза
глюкоза
глюко-неогенез
лактат
цикл Кори
NAD
ADP
NADH
ATP
QH2
NADH
цикл ТКК
ацетил-КоА
O2
гликолиз
сокращение
ОкФос
β-окисление
кето-новые тела
лактат
пируват
H2O
жирные кислоты


Б. Миоглобин
pO2 в периферических тканях
гем
глобин
миоглобин, мономер
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
10
20
30
40
50
pO2, мм рт.ст.
гем
α-цепь
β-цепь
гемоглобин, тетрамер


В. Креатинфосфат
ATP
ADP
креатинкиназа
креатин
креатинфосфат
неферментативный путь
креатинин
моча


Г. Синтез креатина
глицин
аргинин
1
почки
орнитин
гуанидинацетат
SAM
2
SAH
печень
креатин
1 глицинамидинотрансфераза
2 гуанидинацетатметилтрансфераза

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

А. Мышечные заболевания

Среди *врожденных* мышечных заболеваний преобладают генетические дефекты структурных белков (например, при *дистрофиях Дюшенна и Беккера*), ионных каналов (*миотония*) или ферментов (например, *синдром МакАрдля*). Заболевания сердечной мышцы, особенно инфаркт миокарда, относятся к *приобретенным* мышечным заболеваниям.

Мышечная дистрофия Дюшенна — пример врожденной патологии. Болезнь вызвана дефектом мышечного белка **дистрофина** — структурного белка, связывающего актин с белками сарколеммы (клеточной мембраны, окружающей мышечное волокно). Болезнь приводит к прогрессирующей атрофии мышц. Причиной дефекта на генетическом уровне является делеция значительного фрагмента гена дистрофина. **Мышечная дистрофия Беккера** — более мягкая форма того же заболевания, вызванная точечной мутацией гена дистрофина.

При **синдроме МакАрдля** имеет место дефицит мышечной *гликогенфосфорилазы*. У пациентов с этим заболеванием в мышечных клетках гликоген не расщепляется (с. 146), а накапливается. Фосфорилаза печени работает нормально. Врожденные миопатии, кроме того, могут быть вызваны мутациями митохондриальных генов (как при **синдроме MELAS**, при котором мутирован ген митохондриальной *тРНК* для лейцина, с. 118).

Причина **инфаркта миокарда — ишемия** сердечной мышцы при ее недостаточном снабжении кислородом. В такой ситуации кардиомиоциты, которые получают АТФ в основном за счет окислительного метаболизма, вынуждены переключаться на анаэробный гликолиз (с. 118). В результате концентрация лактата и протонов возрастает так сильно, что прекращаются регулярные сокращения мышцы. Это заканчивается гибелью (*некрозом*) клеток.

Клетки мышц и головного мозга содержат значительное количество *креатинкиназы* (с. 354). Когда клетки повреждаются или погибают, этот фермент попадает в кровь. Появление сердечной изоформы креатинкиназы (КК-2) в крови характерно для инфаркта миокарда. Поэтому для диагностики инфаркта миокарда определяют содержание в крови этого фермента (с. 104, 310).

Мышечные боли, часто продолжающиеся несколько дней, обычно возникают в результате неудачных движений рабочей мышцы под воздействием внешней силы. Это приводит к разрывам саркомеров, особенно в области Z-линии. Боль является вторичным проявлением нарушения и, возможно, объясняется автолизом поврежденного волокна или отеком. По-видимому, образование лактата не играет в этом процессе никакой роли. Мышечные боли обычно кратковременны и устраняются без последствий с помощью массажа и легкой физической нагрузки на мышцу. Эффективного медикаментозного лечения для таких случаев не существует.

Б. Источники энергии в мышечных клетках

Основным источником энергии для клеток скелетных и гладких мышц являются **глюкоза**, **жирные кислоты** и **аминокислоты с разветвленной боковой цепью**.

В отличие от других мышц, **сердечная мышца** работает постоянно и получает необходимый АТФ почти исключительно за счет окисления жирных кислот из крови. Глюкоза используется только при ее высоком содержании в крови и при инсулиновой стимуляции транспорта глюкозы в кардиомиоциты при участии Glut-4.

В покоящихся скелетных мышцах для производства энергии красные волокна также в основном используют жирные кислоты. При этом глюкоза и аминокислоты с разветвленной цепью по большей части превращаются в гликоген (с. 146). При интенсивной работе скелетные мышцы используют свои запасы гликогена (уже на первой минуте работы) и далее получают АТФ в основном за счет анаэробного гликолиза, пока содержание кислорода не вырастет опять и можно будет переключиться на окислительный метаболизм. При максимальной нагрузке, когда скелетные мышцы нуждаются в получении дополнительного АТФ путем анаэробного гликолиза, pH в мышцах быстро снижается, что ограничивает производительность мышц и вызывает усталость.

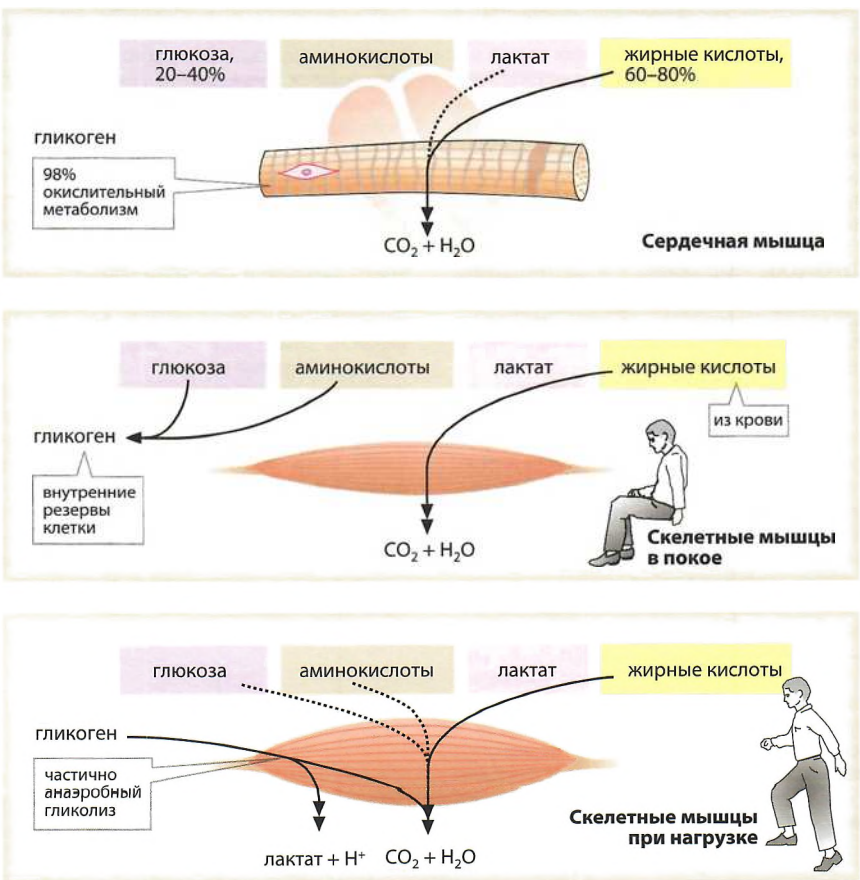
Длительная **тренировка мышц** приводит к изменению соотношения волокон 1-го и 2-го типов и, кроме того, к увеличению запасов гликогена в мышцах и росту числа и размера митохондрий.

А. Мышечные заболевания

Врожденные заболевания	Причины
Дистрофия Дюшенна	отсутствие дистрофина
Дистрофия Беккера	дефицит дистрофина
Синдром МакАрдля	дефицит гликогенфосфорилазы
Синдром MELAS	мутация мтРНК^{Leu}

Приобретенные заболевания	Причины
Инфаркт миокарда	недостаток кислорода
Мышечные боли	микроповреждения саркомеров

Б. Источники энергии в мышечных клетках



КОСТИ И ЗУБЫ

Клетки соединительной ткани происходят из мезенхимальных стволовых клеток. К ним относятся *фибробласты*, *хондроциты* (клетки хрящей) и *остеобласты* (клетки костной ткани), а также эндотелиальные и тучные клетки. Клетки соединительной ткани специализируются на секреции внеклеточных белков, особенно коллагенов, которые они используют для построения внеклеточного матрикса (с. 362). Так формируются кости, хрящи и связки. Перестройка и расщепление этих структур также осуществляются клетками соединительной ткани.

А. Кости

Кости — чрезвычайно плотная, специализированная форма соединительной ткани. Кости выполняют опорную функцию, а также служат хранилищем кальция и фосфата. Кроме того, в костном мозге созревают клетки крови. Самым важным минеральным компонентом костей является **апатит**, форма кристаллического *фосфата кальция*, на долю которого приходится примерно 70% костной массы.

Апатиты представляют собой катионные комплексы из трех ионов Ca^{2+} и трех ионов $(PO_4)^{3-}$, окруженные анионами HPO_4^{2-}, CO_3^{2-}, OH^- или F^-. В зависимости от состава противоионов апатит может находиться в форме *карбонатапатита* $Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$, *гидроксиапатита* $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ или *фторапатита* $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$. Кроме того, в составе костей содержатся карбонаты щелочноземельных металлов. В костях взрослого человека содержится более 1 кг кальция.

Функция **остеокластов** и **остеобластов** состоит в постоянном включении Ca^{2+} в состав костей и его выведении оттуда. Эти процессы регулируются несколькими гормонами: **кальцитонин** усиливает отложение кальция в костной ткани, **паратиреоидный гормон** (ПТГ) стимулирует мобилизацию Ca^{2+}, а **кальцитриол** способствует процессу минерализации (с. 396).

Наиболее важными *органическими компонентами* костей являются **коллаген** (главным образом I типа, с. 360) и **протеогликаны** (с. 364). Они образуют внеклеточный матрикс, в котором откладываются кристаллы апатита (*биоминерализация*). В образовании костной ткани участвует несколько белков, включая коллаген и фосфатазы. *Щелочная фосфатаза* содержится в основном в остеобластах, а *кислая фосфатаза* — в остеокластах. Оба фермента являются *маркерами* клеток костной ткани (с. 311).

Б. Зубы

На рисунке представлен продольный разрез резца — одного из 32 зубов взрослого человека. Основную массу зубов составляет **дентин**. Выступающая над десной часть зуба, коронка, покрыта зубной **эмалью**, а корень покрыт зубным **цементом**.

Цемент, эмаль и дентин напоминают по структуре костную ткань. Их характерная твердость объясняется высоким содержанием минеральных компонентов (до 97% в зубной эмали). Органические компоненты цемента, дентина и эмали представлены в основном **коллагеном** и **протеогликанами**; основным минеральным компонентом, как и в костях, является **апатит** (см. выше).

Распространенное заболевание зубов, **кариес**, связано с растворением минеральных компонентов зубов под действием кислот, которые нейтрализуют отрицательно заряженные противоионы в апатитных комплексах. Кислоты содержатся в пище или производятся микроорганизмами, живущими на поверхности зубов (например, *Streptococcus mutans*).

Основным продуктом анаэробного расщепления сахаров этими микробами является **молочная кислота**. Кроме того, при расщеплении углеводов бактерии образуют внеклеточные **декстраны** (с. 42) — нерастворимые полимеры глюкозы, защищающие бактерии от внешних воздействий. Бактерии и декстраны образуют **зубной налет**, возникающий на поверхности зубов при недостаточной гигиене полости рта. При отложении на зубах солей Ca^{2+} и других минералов образуется **зубной камень**.

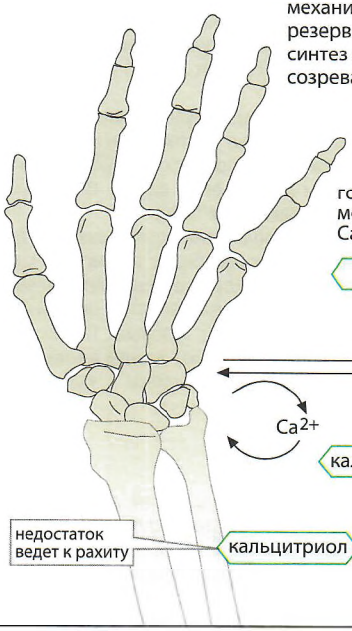
Наилучший способ защиты от кариеса — избегать употребления сладостей (продуктов, содержащих сахарозу, глюкозу и фруктозу). Особенно важно ограничивать употребление маленькими детьми сладких напитков. Также важно регулярно чистить зубы, чтобы удалять зубной налет и укреплять эмаль с помощью фторированной зубной пасты. Защитное действие фтора объясняется высокой устойчивостью фторапатита (**А**) к действию кислот.

А. Кости

Функции:
механическая опора,
резерв Ca^{2+} и фосфатов,
синтез клеток крови,
созревание В-клеток

Компоненты:
неорганические
апатит,
карбонат,
вода

органические
коллаген I типа,
протеогликаны,
фосфатазы



гормоны метаболизма Ca^{2+}

ПТГ

Ca^{2+} в плазме

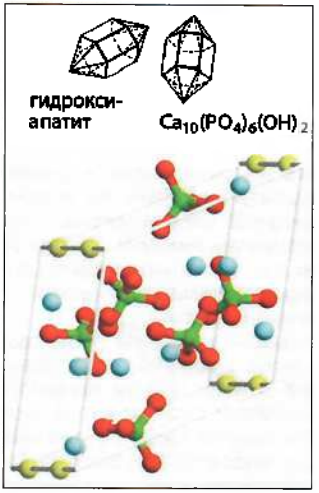
Ca^{2+}

кальцитонин

недостаток ведет к рахиту

кальцитриол

O
Ca
P
OH^-



Б. Зубы

самое твердое вещество в организме

зубная эмаль	97%
дентин	70%
цемент	65%
челюстные кости	45%

коронка

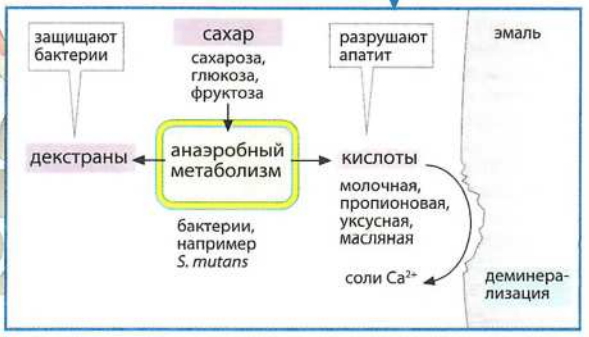
зубной налет

неорганические компоненты

корень

шейка





КОЛЛАГЕНЫ

Коллагены — преобладающие белки в организме животных; они составляют 25% общего количества белка. Их структура описана на с. 68. Эти фибриллярные белки являются характерным компонентом **внеклеточного матрикса** (с. 362) и обеспечивают прочность тканей. Их название, которое буквально означает «делающие клей», происходит от *желатины*, образующейся при вываривании костной или хрящевой ткани.

А. Структура коллагена I типа

Коллагены синтезируются в основном клетками соединительной ткани. На сегодняшний день известно 28 типов коллагенов, которые принято обозначать римскими цифрами. Для структур всех этих белков характерна правозакрученная **тройная спираль**, образованная тремя очень длинными α-цепями (с. 68).

В спиральных участках последовательностей коллагенов постоянно повторяется триплет **Gly-X-Y**. Таким образом, каждым третьим аминокислотным остатком в этой последовательности является *глицин*. В положениях X или Y часто находится аминокислота *пролин* (Pro), а в положении Y иногда стоит *4-гидроксипролин* (4Hyp), реже *3-гидроксипролин* (3Hyp) или *5-гидроксилизин* (5Hyl). Эти аминокислоты — характерные компоненты коллагена. Они образуются уже после биосинтеза белка в результате **гидроксилирования** аминокислотных остатков (с. 72).

Образование этих аминокислотных остатков катализируют железосодержащие *оксигеназы* (пролин- и лизингидроксилазы), функцию которых поддерживает аскорбиновая кислота (витамин С), выступающая в роли восстановителя. Многие симптомы недостаточности витамина С при *цинге* (с. 404) объясняются нарушением биосинтеза коллагена.

Остатки гидроксипролина стабилизируют тройную спираль за счет образования водородных связей между α-цепями, тогда как некоторые гидроксильные группы гидроксилизина **гликозилированы** дисахаридом Glc-Gal.

Разные типы коллагена по-разному распределены в тканях и содержат разные сочетания α-цепей (от α1 до α3, а также их подтипы). Примерно 90% всех коллагенов относятся к **типам I** (в основном в коже и костях), **II** (в хрящах), **III** (в волокнах ретикулума) и **IV** (в базальных мембранах).

Коллагены можно классифицировать на основании их свойств.

- Фибриллярные: типы I, II, III, V и XI.
- Сетевидные: IV, VIII и X.
- Связанные с фибриллами: IX, XII, XIV и XXII.
- Нитевидные: VI.
- Образующие якорные фибриллы: VII.
- Трансмембранные: XIII, XVII, XXIII и XXV.

Изображенная на рисунке **тройная спираль** коллагена **типа I** состоит из двух α1(I)- и одной α2(I)-цепей.

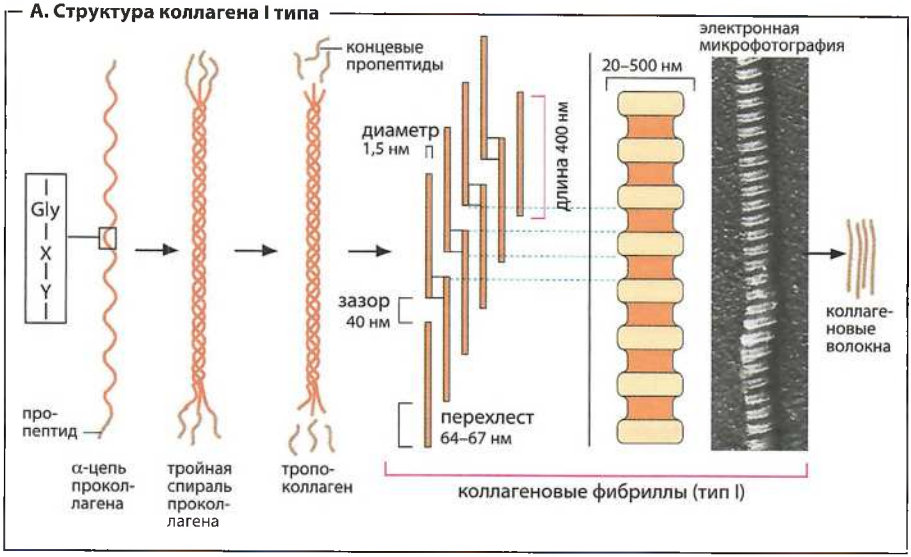
Многочисленные молекулы **тропоколлагена** (масса 285 кДа) вне клеток агрегируют с образованием цилиндрических фибрилл. Под электронным микроскопом видно, что эти нити состоят из характерных полос.

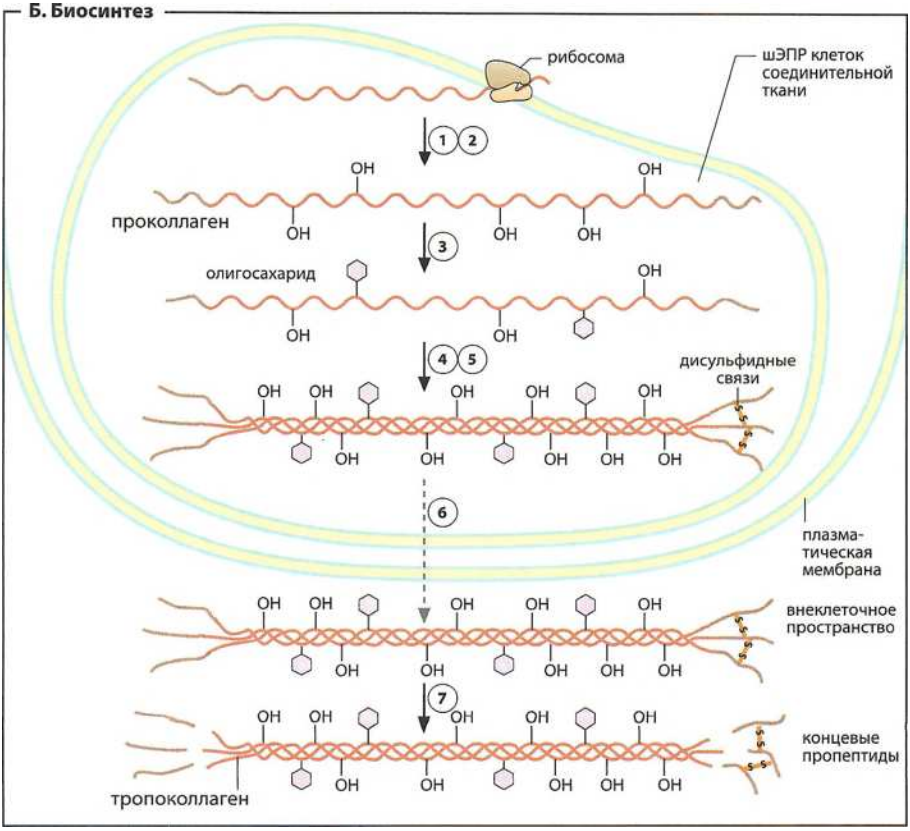
Молекулы тропоколлагена прочно связаны друг с другом, особенно на концах, с помощью ковалентных связей между измененными боковыми цепями лизина. Количество этих связей увеличивается с возрастом человека. На каком-то этапе фибриллы образуют **коллагеновые волокна** и перекрестные сшивки с клеточными мембранами (с. 364).

Б. Биосинтез

Предшественник коллагена (*препроколлаген*) образуется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме (шЭПР) и здесь же подвергается значительным посттрансляционным модификациям (с. 72).

Отщепление сигнального пептида (с. 230) приводит к образованию **проколлагена**, на каждом конце которого по-прежнему содержатся протяженные дополнительные сегменты (пропептиды) (1). Далее происходит гидроксилирование большинства остатков пролина и некоторых остатков лизина проколлагена (2), а затем — гликозилирование остатков гидроксилизина (3). Между пропептидами образуются внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи (4), благодаря чему пептидные последовательности располагаются так, что образуется тройная спираль (5). Только после этого проколлаген переносится в аппарат Гольджи, где упаковывается, а затем путем экзоцитоза выводится во внеклеточное пространство (6). Далее происходит протеолитическое отщепление N- и С-концевых последовательностей (7), в результате чего образуется **тропоколлаген**, который агрегирует и образует фибриллы (см. **А**). Наконец, некоторые ε-аминогруппы в остатках лизина окисляются до альдегидных групп, и в результате реакций конденсации между молекулами образуются ковалентные связи (не показано). Так формируется окончательная структура коллагена, характеризующаяся *высокой прочностью* и *устойчивостью к действию протеиназ*.


А. Структура коллагена I типа
концевые пропептиды
электронная микрофотография
20–500 нм
диаметр 1,5 нм
длина 400 нм
Gly
X
Y
зазор 40 нм
про-пептид
перехлест 64–67 нм
коллаге-новые волокна
α-цепь проколлагена
тройная спираль проколлагена
тропо-коллаген
коллагеновые фибриллы (тип I)


Б. Биосинтез
рибосома
шЭПР клеток соединительной ткани
проколлаген
олигосахарид
дисульфидные связи
плазма-тическая мембрана
внеклеточное пространство
концевые пропептиды
тропоколлаген
OH
1
2
3
4
5
6
7

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС I

Клетки внутри тканей удерживаются вместе за счет межклеточных контактов, опосредованных такими молекулами адгезии, как *кадхерины*, а также с помощью **внеклеточного матрикса** (ВКМ). Во многих тканях, например в мышцах и печени, ВКМ представляет собой лишь тонкую прослойку между клетками, тогда как в других тканях он занимает гораздо больший объем. Характерные особенности многих тканей (кожи, мышц, почечных клубочков) определяются свойствами их внеклеточного матрикса. Наибольшей прочностью отличается внеклеточный матрикс таких типов соединительной ткани, как кости, связки и сухожилия.

А. Внеклеточный матрикс

Внеклеточный матрикс выполняет множество функций. Он осуществляет механическую связь между клетками, обеспечивает структуру (прочность, эластичность, форму) костей, хрящей, сухожилий и суставов, составляет основу фильтрующих мембран (например, базальной мембраны почечных телец), разделяет ткани и клетки (что, например, позволяет осуществлять движение суставов), а также обеспечивает пути миграции клеток (например, при эмбриональном развитии). Химический состав ВКМ так же разнообразен, как и его функции.

ВКМ состоит в основном из белков и полисахаридов, секретируемых близлежащими клетками и образующих сложную сеть, связанную с поверхностью клеток. На рисунке схематично обозначены основные компоненты ВКМ. Здесь есть стабилизирующие *фибриллярные белки*, *адгезионные белки* перекрестных сшивок, уплотняющие *протеогликаны* и *рецепторы* клеточной поверхности.

Самую важную группу **фибриллярных белков** составляют **коллагены**. Они присутствуют в ВКМ в самой разной форме — в виде волокон, фибрилл, сетей и связок. Характерными свойствами этих белков являются прочность и гибкость. Эластичность ВКМ обеспечивает еще один фибриллярный белок — **эластин**.

Адгезионные белки осуществляют связь между различными компонентами матрикса. Важными представителями этой группы являются **ламинин**, **фибриллин** и **фибронектин** (**В**). Эти многофункциональные белки связываются с другими компонентами матрикса. С их помощью клетки взаимодействуют с рецепторами на поверхности других клеток.

Рецепторы ВКМ локализованы на клеточной поверхности. Самыми важными представителями группы являются интегрины (**Б**).

Полярные и отрицательно заряженные молекулы **гликозаминогликанов** (с. 364) связывают молекулы воды и катионы, включая белки ВКМ. Они, как цемент, заполняют пространство между белками матрикса.

Б. Интегрины

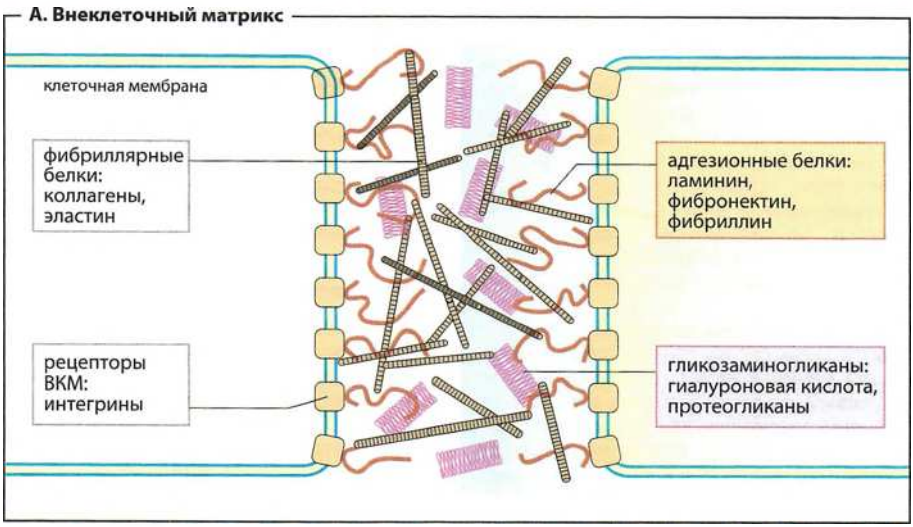
Интегрины — семейство димерных мембранных белков, соединяющих клетки с ВКМ или с другими клетками. Интегрины обратимо связывают белки, имеющие общую аминокислотную последовательность -Arg-Gly-Asp- (**последовательность RGD**), например **ламинин** и **фибронектин**. Внутри клеток активированные интегрины связываются с **актиновыми филаментами** цитоскелета через **талин** и некоторые другие адгезионные белки, такие, как **винкулин**.

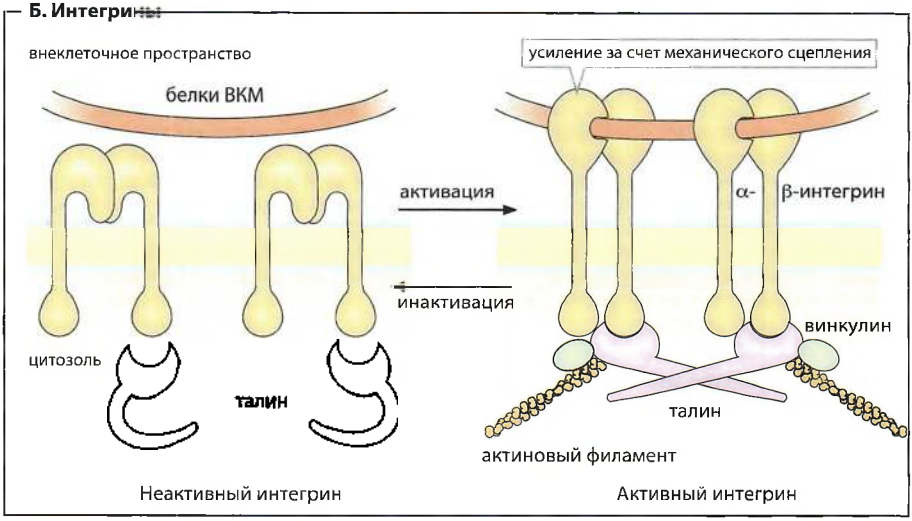
Взаимодействие с белками матрикса приводит к передаче соответствующего сигнала внутрь клетки (*снаружи внутрь*). И наоборот, сигнал о состоянии внутриклеточной среды передается наружу (*изнутри наружу*) и регулирует связывание с лигандами. При связывании с лигандами интегрины переходят из активной, *связывающей*, формы в неактивную, *несвязывающую*, форму. Взаимодействие между белками матрикса усиливает механическое сцепление.

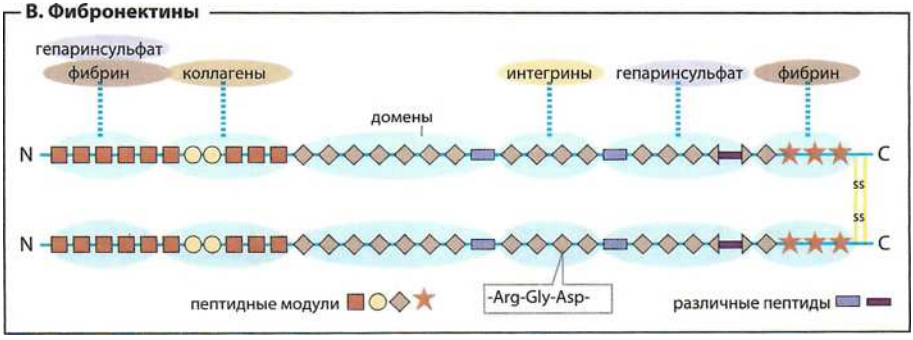
В. Фибронектины

Фибронектины — типичные представители адгезионных белков. Эти фибриллярные димеры состоят из двух родственных пептидных цепей (масса каждой 250 кДа), связанных дисульфидными связями. Молекулы фибронектинов состоят из нескольких доменов, которые отвечают за взаимодействие с интегринами на поверхности клеток, коллагенами, фибрином и различными протеогликанами. В этом смысле фибронектины играют роль *«молекулярного клея»*.

Доменную структуру фибронектинов объясняет наличие повторяющихся *пептидных модулей* нескольких типов. Каждый из 50 модулей кодируется одним экзоном в гене фибронектина. В результате *альтернативного сплайсинга* (с. 254) транскрипта гена фибронектина образуются молекулы разного состава.


А. Внеклеточный матрикс
клеточная мембрана
фибриллярные белки: коллагены, эластин
адгезионные белки: ламинин, фибронектин, фибриллин
рецепторы ВКМ: интегрины
гликозаминогликаны: гиалуроновая кислота, протеогликаны


Б. Интегрины
внеклеточное пространство
усиление за счет механического сцепления
белки ВКМ
активация
инактивация
α- β-интегрин
винкулин
цитозоль
талин
талин
актиновый филамент
Неактивный интегрин
Активный интегрин


В. Фибронектины
гепаринсульфат
фибрин
коллагены
интегрины
гепаринсульфат
фибрин
домены
N
C
ss
ss
N
C
пептидные модули
-Arg-Gly-Asp-
различные пептиды

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС II

А. Протеогликаны

Протеогликаны — это гигантские молекулярные комплексы, состоящие из углеводов (около 95%) и белков (около 5%); масса таких комплексов может составлять 2×10^6 Да и более. Они имеют форму «ершика», ось которого состоит из **гиалуроната**. К этому вытянутому полисахариду (с. 42) присоединены белки, от которых отходят другие полисахаридные цепи. Эти полисахариды относятся к группе гликозаминогликанов (с. 44).

Гликозаминогликаны построены из повторяющихся дисахаридных звеньев, состоящих из остатка *уроновой кислоты* (глюкуроновой или идуроновой кислоты) и остатка *аминосахара* (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина) (с. 40). Многие остатки аминосахаров образуют эфиры с серной кислотой, что еще больше повышает полярность этих соединений. Пять наиболее важных гликозаминогликанов — **гиалуронат**, **дерматансульфат**, **гепарин**, **кератансульфат** и **хондроитинсульфат**.

Благодаря наличию множества карбоксильных и сульфатных групп протеогликаны несут на себе большой отрицательный заряд. Поэтому они способны связывать многочисленные ионы, которые, в свою очередь, связывают воду. Гидратированные протеогликаны заполняют свободное пространство между фибриллярными компонентами внеклеточного матрикса (образуют гидрогели). Но протеогликаны выполняют не только механическую (структурную) функцию, но еще и связывают секретируемые белки, тем самым регулируя их активность.

Б. Базальная мембрана

Базальная мембрана — специализированная форма ВКМ. Она образует тонкий слой под всеми эпителиальными клетками, а также окружает клетки некоторых других типов, включая клетки мышц и жировой ткани. Базальная мембрана отделяет эти клетки от соединительной ткани и механически связывает их с окружающим пространством. Базальная мембрана выполняет функцию фильтра (в почках), контролирует полярность клеток, организует белки соседней плазматической мембраны, определяет выживание, пролиферацию и дифференцировку клеток, а также способствует перемещению клеток. Основными компонентами базальной мембраны являются **коллаген IV типа**, **ламинин**, **нидоген** (не показан) и протеогликан **перлекан**. Кроме того, в базальной мембране некоторых тканей содержатся и другие белки, включая коллагены и фибронектины.

За структуру базальной мембраны отвечает белок ВКМ **ламинин**. Его длинные крестовидные молекулы состоят из трех пептидных цепей, которые удерживаются вместе дисульфидными мостиками. Молекулы ламинина способны агрегировать, образуя на поверхности клеток плоскую сеть, которая взаимодействует с другими компонентами матрикса. Нидоген и перлекан выполняют функцию связки, в частности между сетями ламинина и коллагена.

В. Расщепление белков матрикса

Компоненты ВКМ отличаются очень медленным метаболизмом. Синтез и расщепление матрикса ускоряется только при определенных условиях, например при росте организма и делении клеток, а также при перемещении клеток, воспалении и повреждении тканей.

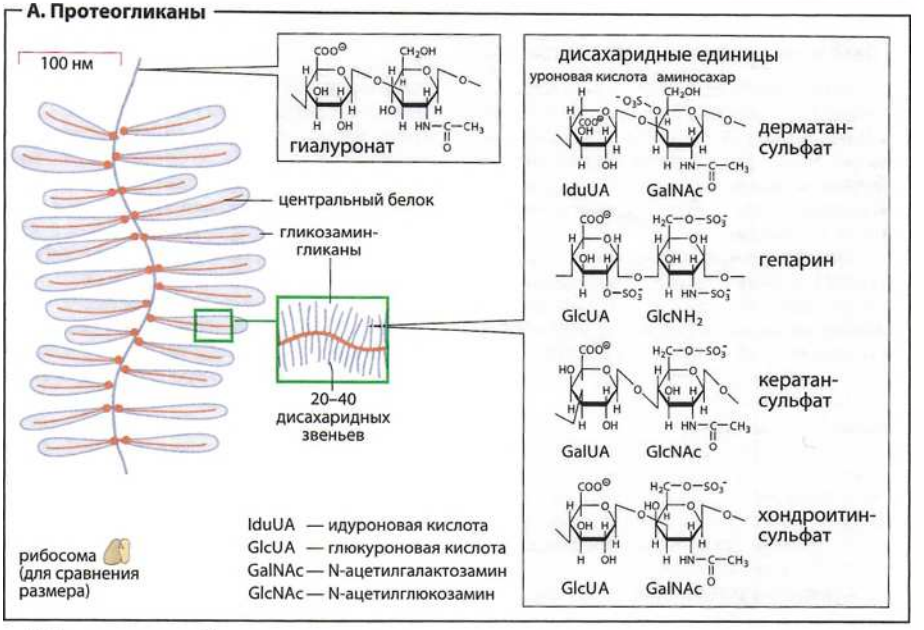
В расщеплении белков ВКМ участвуют специфические протеиназы. Среди них важнейшую роль играют *матриксные металлопротеиназы* (ММП). Представители этого семейства содержат в активном центре ионы Zn^{2+}. Отдельные ММП специализируются на расщеплении различных белков матрикса.

При расщеплении белков матрикс теряет свою структуру. В результате высвобождаются *тканевые факторы роста*, что стимулирует восстановление ВКМ и рост ткани. Метастазирующие опухоли используют ММП для высвобождения и миграции.

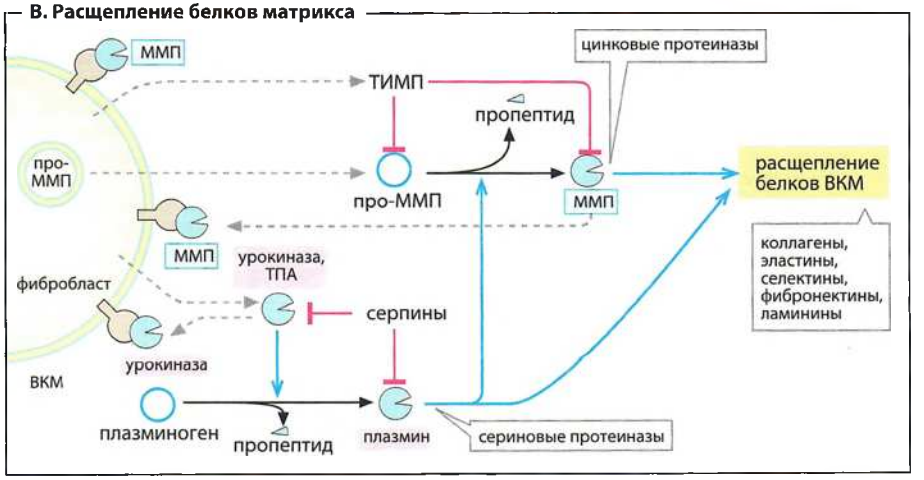
В расщеплении белков матрикса кроме ММП принимают участие еще и *сериновые протеиназы*. В их активном центре содержится остаток серина (с. 172). К таким ферментам относятся, например, *плазмин*, *тканевый активатор плазминогена* (ТПА) и *урокиназа*. Эти же ферменты участвуют в растворении сгустков крови (с. 306).

Активность протеиназ матрикса строго регулируется. Существует несколько механизмов регуляции.

1. Ферменты секретируются в виде неактивных предшественников, активируемых в процессе *ограниченного протеолиза*. Именно так про-ММП превращаются в ММП, а плазминоген превращается в плазмин.
2. Действие протеолитических ферментов *ограничено в пространстве* за счет их связывания с мембранными рецепторами; это относится, например, к ММП и урокиназе.
3. *Специфические ингибиторы*: тканевые ингибиторы металлопротеиназ (**ТИМП**) ингибируют ММП, а **серпины** (с. 306) ингибируют сериновые протеиназы.


А. Протеогликаны
100 нм
гиалуронат
центральный белок
гликозамин-гликаны
20–40 дисахаридных звеньев
рибосома (для сравнения размера)
IduUA — идуроновая кислота
GlcUA — глюкуроновая кислота
GalNAc — N-ацетилгалактозамин
GlcNAc — N-ацетилглюкозамин
дисахаридные единицы
уроновая кислота
аминосахар
дерматан-сульфат
IduUA
GalNAc
гепарин
GlcUA
GlcNH2
кератан-сульфат
GalUA
GlcNAc
хондроитин-сульфат
GlcUA
GalNAc


Б. Базальная мембрана
коллаген типа IV
перлекан
ламинин


В. Расщепление белков матрикса
ММП
ТИМП
цинковые протеиназы
пропептид
про-ММП
про-ММП
ММП
расщепление белков ВКМ
коллагены, эластины, селектины, фибронектины, ламинины
ММП
урокиназа, ТПА
фибробласт
серпины
урокиназа
ВКМ
плазминоген
пропептид
плазмин
сериновые протеиназы

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

А. Патологии внеклеточного матрикса

Существует множество заболеваний, связанных с патологиями внеклеточного матрикса (ВКМ). Наиболее часто они поражают кожу, соединительную ткань, хрящи и кости. Формально эти заболевания можно подразделить на *врожденные* и *приобретенные*. В таблице представлены некоторые примеры.

При **несовершенном остеогенезе** нарушен биосинтез *коллагена I*. Могут поражаться все органы с высоким содержанием коллагена, но наиболее выражена патология развития костей. Образование тройной спирали коллагена нарушается из-за замены глицина другими аминокислотными остатками.

Синдром Элерса–Данлоса тоже вызван нарушением биосинтеза коллагена. Болезнь связана с недостаточностью ферментов, ответственных за модификацию коллагена, таких, как *лизилоксидаза* (тип V) или *лизилгидроксилаза* (тип VI), а также *протеиназы*, превращающей проколлаген в коллаген (тип VII).

При **мукополисахаридозах** нарушено расщепление *гликозаминогликанов*, что приводит к накоплению промежуточных продуктов их расщепления.

При **буллезном эпидермолизе**, существующем во множестве форм, нарушается связывание кератиноцитов с базальной мембраной. Причиной могут быть дефекты кератинов, коллагенов, ламининов, плектина, интегрина или десмосом. Характерным проявлением заболевания является образование пузырей на коже.

Синдром Марфана связан с дефектом гена *фибриллина-1*. Это вызывает повышенную растяжимость и дряблость кожи.

Болезнь Гланцманна (тромбастения Гланцманна) вызвана дефектом *интегрина* — рецептора фибриногена на мембранах тромбоцитов. Это нарушение приводит к длительным кровотечениям.

Врожденная мышечная дистрофия может быть связана с дефектом гена α2-цепи *ламинина* (с. 364). Изменения в β2-цепи приводят к блокированию нейромышечного сигнала. Ламинины являются гетеротримерами, состоящими из α-, β- и γ-цепей и их изоформ, комбинации которых приводят к образованию разных вариантов белка. Экспрессия этих вариантов зависит от стадии развития и тканевой принадлежности.

Остеопороз (**Б**), **цинга** и **ревматоидный артрит** — примеры приобретенных патологий ВКМ.

Б. Остеопороз

Остеопороз — заболевание костей, при котором нарушается равновесие (гомеостаз) между синтезом и разрушением костной ткани (с. 396). Уменьшение костной массы в результате *деминерализации* приводит к болям, сокращению роста и внезапным переломам.

Незначительное снижение костной массы и изменение архитектуры костной ткани с возрастом — это нормальные физиологические процессы. *Первичный остеопороз* чаще всего возникает у женщин после наступления менопаузы, что связано с ослаблением выработки эстрогенов, а также может возникать у пожилых мужчин из-за нехватки *андрогенов*. Андрогены и эстрогены предотвращают повышенную активность остеокластов, образуя *цитокины*, контролирующие синтез и активность остеобластов (с. 396, **Б**). Ослабление синтеза стероидных гормонов уменьшает это ингибирующее воздействие, что и приводит к усиленному расщеплению костной ткани. Примерно у половины людей, достигших 70-летнего возраста, наблюдаются признаки острого остеопороза.

Кроме генетической предрасположенности, к *вторичному остеопорозу* могут привести *отсутствие физической активности*, снижение уровня *холекальциферола* (что связано с недостаточным пребыванием на солнце или низким уровнем витамина D), недостаток *кальция в рационе питания*, а также повышение уровня *кортикостероидов* при *болезни Кушинга* или при лечении некоторыми лекарственными препаратами.

Для лечения больных с первичным остеопорозом, вызванным недостатком половых гормонов, можно использовать **стероидные гормоны** или модуляторы стероидных рецепторов (селективные модуляторы рецепторов эстрогена, **СМРЭ**). Также используются препараты на основе **бисфосфонатов**. Эти вещества захватываются остеокластами и ингибируют их активность. Бисфосфонаты (последовательность связей –P–C–P–) являются аналогами дифосфатов (–P–O–P–), но не расщепляются *щелочной фосфатазой*.

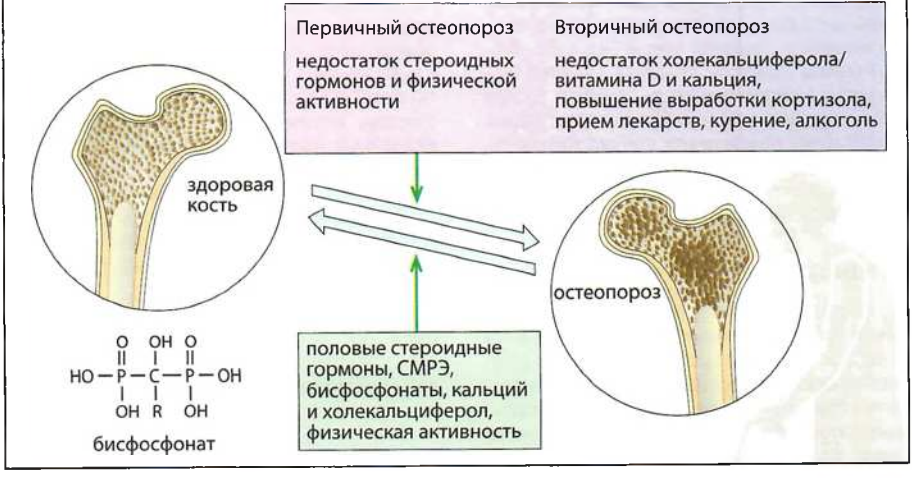
При любом варианте остеопороза важен адекватный прием кальция и витамина D (или эндогенный синтез холекальциферола), а также физические упражнения.

А. Патологии внеклеточного матрикса

Врожденные нарушения (примеры)		
Заболевание	**Молекулярная причина**	**Клинические проявления**
Несовершенный остеогенез	дефекты гена коллагена I	нарушение формирования костей, хрупкость костей
Синдром Элерса–Данлоса	нарушения биосинтеза коллагена из-за дефектов модифицирующих ферментов	эластичная кожа, повышенная гибкость суставов, деформация позвоночника, патологии кровеносных сосудов
Мукополисахаридозы, тип A-VII	нарушение расщепления протеогликанов из-за дефектов многих ферментов	нарушение роста, деформация скелета, нарушение развития головного мозга
Буллезный эпидермолиз	дефекты адгезионных белков ВКМ	пузыри на коже после механического повреждения
Синдром Марфана	дефект гена фибриллина-1	вытянутая фигура, паучьи пальцы, изменения хрусталика, аневризмы, разрывы аорты
Болезнь Гланцманна	генетический дефект рецептора фибриногена интегрина на тромбоцитах	нарушение свертывания крови, кровотечения
Врожденная мышечная дистрофия	дефект ламинина 2, нарушение связи между цитоскелетом мышечных клеток и ВКМ	мышечная слабость

Приобретенные нарушения (примеры)		
Остеопороз	сокращение костной массы и структуры костной ткани	ослабление костей, боли, переломы
Цинга	дефицит аскорбиновой кислоты, нарушение гидроксилирования коллагена	патологии соединительной ткани, кровотечения, выпадение зубов
Ревматоидный артрит	воспаления суставов (иммунные реакции), усиление синтеза цитокинов	воспаление и отек суставов

Б. Остеопороз



ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ (ЦНС)

А. Структура нервных клеток

Нервные клетки (нейроны) — это возбудимые клетки, которые вырабатывают электрические сигналы и реагируют на них. По структуре нервные клетки заметно отличаются от клеток всех других типов. От тела клетки (**сомы**) отходит множество отростков. **Дендриты** служат для восприятия, а **аксоны** — для передачи сигналов. Аксоны могут достигать в длину 1 м и обычно окружены *шванновскими клетками*, которые покрывают аксоны богатой липидами миелиновой оболочкой, что улучшает электрическую изоляцию.

Передача сигналов осуществляется в **синапсах**, которые связывают между собой отдельные нейроны, а также нейроны и мышечные волокна. В окончаниях аксонов хранятся *нейромедиаторы* (нейротрансмиттеры, с. 372). Эти сигнальные вещества высвобождаются в ответ на электрические сигналы и возбуждают соседние нейроны (или клетки мышц). Приблизительно каждый из 10^{11} или даже большего числа нейронов головного мозга контактирует через синапсы с 10^3 другими нейронами, а всего в организме человека насчитывается примерно 10^{15} синапсов.

Нервные клетки отличаются высоким содержанием липидов — до 50% их сухого веса. Особенно много в них сфинголипидов (с. 52).

Б. Нейромедиаторы и нейрогормоны

Секретируемые нервными клетками вещества подразделяют на две категории. **Нейромедиаторы** высвобождаются в *синаптическую щель* под влиянием соседних клеток (**В**). Они обладают малым радиусом действия и быстро разрушаются. **Нейрогормоны** выделяются в кровь и могут перемещаться на большие расстояния. Однако точно разграничить эти две группы соединений очень трудно, поскольку некоторые нейромедиаторы одновременно являются и нейрогормонами.

В. Передача сигнала в синапсах

Все химические синапсы функционируют по одному и тому же принципу. В области синапса поверхность передающей сигнал клетки (*пресинаптическая мембрана*) отделена от поверхности получающей сигнал клетки (*постсинаптической мембраны*) лишь узкой *синаптической щелью*. Когда **потенциал действия** (с. 370) достигает пресинаптической мембраны (1), в мембране открываются *потенциал-управляемые кальциевые каналы* (2), вызывая **экзоцитоз** нейромедиаторов из пресинаптической клетки (3; см. также с. 224).

Каждый нейрон обычно выделяет **нейромедиаторы** *лишь одного типа* (4). Например, нейроны, выделяющие допамин, называются допаминэргическими, а те, что выделяют ацетилхолин — холинэргическими. Выделяемые медиаторы диффундируют через синаптическую щель и на другой стороне связываются с **рецепторами** на постсинаптической мембране. Эти рецепторы представляют собой интегральные мембранные белки, имеющие на внеклеточных участках центры для связывания нейромедиаторов (с. 374).

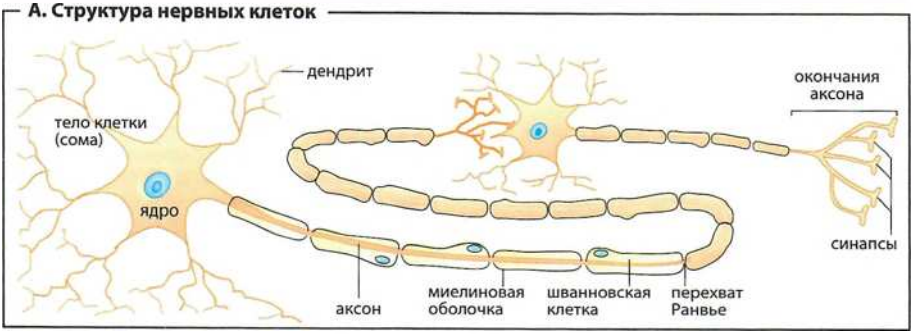
В зависимости от эффекта, к которому приводит связывание нейромедиатора, все рецепторы подразделяют на две большие группы (с. 374).

Ионотропные рецепторы (слева) представляют собой *лигандзависимые ионные каналы*. Когда они открываются под влиянием медиаторов, ионы начинают проникать в клетку в соответствии с мембранным потенциалом (с. 118). Если в клетку поступают катионы (например, Na^+, K^+, Ca^{2+}), происходит **деполяризация** мембраны, и на поверхности постсинаптической клетки возникает потенциал действия (5). Так работают возбуждающие нейромедиаторы (такие, как ацетилхолин и глутамат). Напротив, приток анионов (в основном, Cl^-) приводит к **гиперполяризации** постсинаптической мембраны, что затрудняет формирование потенциала действия (6). В этом состоит принцип действия ингибирующих нейромедиаторов, таких, как глицин или ГАМК.

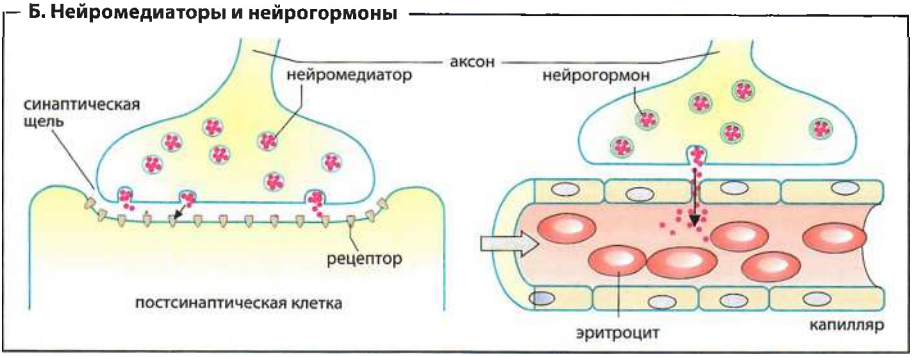
Совершенно иначе работают **метаботропные рецепторы** (справа). После связывания нейромедиатора эти рецепторы взаимодействуют с *G-белками* на внутренней стороне постсинаптической мембраны (с. 414), которые, в свою очередь, активируют или ингибируют синтез **вторичных посредников** (вторичных мессенджеров). Наконец, вторичные посредники (ВП) активируют или ингибируют **протеинкиназы**, которые фосфорилируют клеточные белки и тем самым изменяют поведение постсинаптических клеток (7, *передача сигнала*, или сигнальная трансдукция, с. 408).

Действие нейромедиаторов заканчивается очень быстро после их высвобождения; они либо расщепляются, либо вновь поглощаются пресинаптическими клетками (с. 373, **Б**).

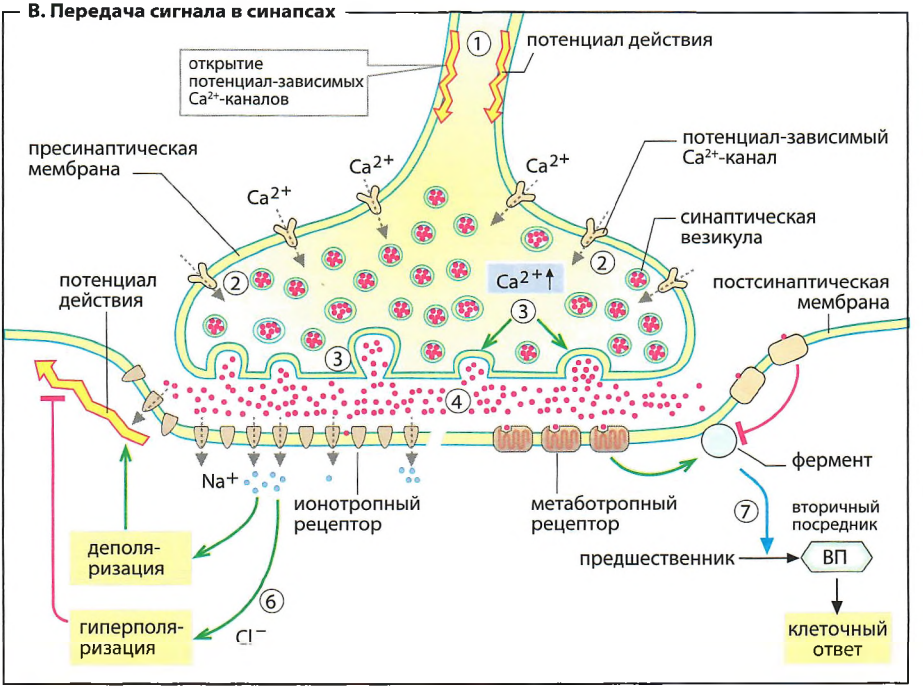
А. Структура нервных клеток



Б. Нейромедиаторы и нейрогормоны



В. Передача сигнала в синапсах



ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ И ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ

А. Потенциал покоя

Характерной особенностью живых клеток является неодинаковое распределение положительных и отрицательных зарядов на внешней и внутренней поверхности плазматической мембраны, что служит причиной возникновения **мембранного потенциала** (с. 118). Это означает, что между двумя сторонами мембраны устанавливается электрическое напряжение, которое исчезает только при открытии *ионных каналов*, позволяющих ионам перемещаться.

В состоянии покоя мембранный потенциал (точнее, мембранное напряжение) большинства клеток находится в диапазоне от −60 до −90 мВ. Основной причиной его возникновения является активность *Na^+/K^+ транспортирующей АТФазы* (Na^+/K^+-АТФазы), которая содержится практически во всех животных клетках. За счет использования АТФ эта АТФаза P-типа (с. 222) выкачивает из клетки три иона Na^+ в обмен на два иона K^+. Некоторые ионы K^+, следуя градиенту концентрации, вновь выходят из клетки через *калиевые каналы*. Поскольку анионы белков, преобладающие во внутриклеточном пространстве, не могут перемещаться за ними следом, а приток ионов Cl^- снаружи невозможен, снаружи образуется избыток положительных зарядов, а внутри преобладают отрицательно заряженные ионы.

Для каждого иона существует так называемый **равновесный потенциал** (с. 118). Он соответствует значению мембранного потенциала, при котором не происходит суммарного притока или оттока ионов данного типа. В частности, равновесный потенциал для ионов K^+ близок к значению потенциала покоя, тогда как для ионов Na^+ он намного выше и может достигать +70 мВ. Поэтому при первой возможности ионы Na^+ начинают проникать в клетку. На этом и основано возникновение потенциала действия (**Б**).

В мембранах нервных клеток есть **ионные каналы** для ионов Na^+, K^+, Cl^- и Ca^{2+} (с. 412). Обычно эти каналы закрыты и открываются лишь на короткое время для перемещения ионов. Некоторые каналы регулируются мембранным потенциалом (*«потенциал-зависимые»*, например, быстрые Na^+-каналы), а другие регулируются лигандами (*«лиганд-зависимые»*, например, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, с. 374, 412).

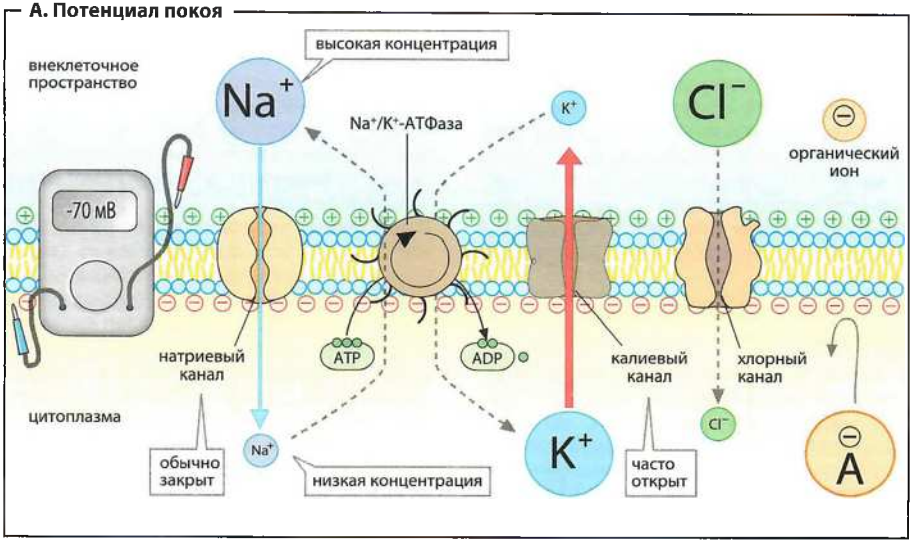
Б. Потенциал действия

Потенциал действия — это специализированная форма сигнала для передачи информации в нервной системе. Он запускается химическими (реже электрическими) стимулами. Связывание нейромедиатора с ионотропным рецептором (с. 368) приводит к краткосрочному локальному повышению мембранного потенциала от −70 примерно до +30 мВ. Хотя в месте своего возникновения мембранный потенциал быстро (за несколько миллисекунд) возвращается к исходному значению, из-за активации соседних областей происходит распространение деполяризации вдоль мембраны.

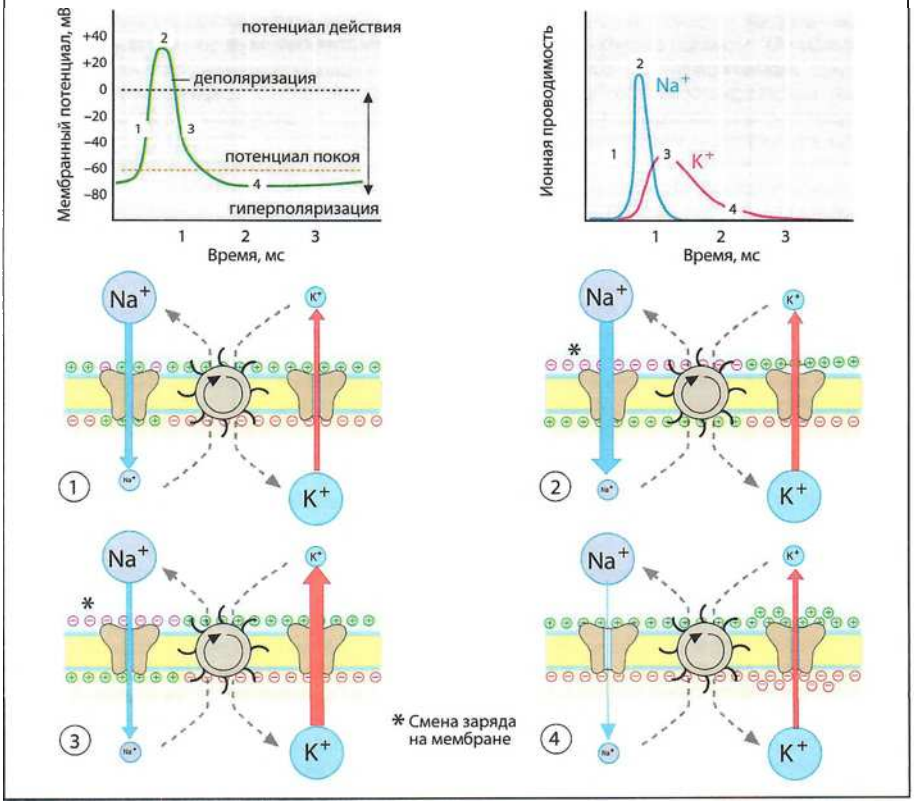
1. Процесс начинается с открытия потенциал-зависимых Na^+-каналов (с. 412). Благодаря высокому равновесному потенциалу (**А**) ионы Na^+ проникают в клетку и приводят к локальному обращению мембранного потенциала (**деполяризация**).
2. Na^+-каналы очень быстро закрываются, так что приток положительных зарядов в клетку длится очень короткий промежуток времени.
3. В результате увеличения мембранного потенциала открываются потенциал-зависимые K^+-каналы, и ионы K^+ начинают выходить из клетки. Кроме того, Na^+/K^+-АТФаза выкачивает ионы Na^+, проникшие в клетку. Все это ведет к **реполяризации** мембраны.
4. Оба процесса быстро приводят к падению заряда ниже уровня потенциала покоя (**гиперполяризация**). Калиевые каналы тоже закрываются через несколько миллисекунд. Нервная клетка готова воспринять следующий стимул.

Обычно во время **потенциала действия** деполяризуется лишь малая часть мембраны. Поэтому этот процесс может повторяться при следующей стимуляции нервной клетки. Продвижение потенциала действия по поверхности нервной клетки основано на том, что локальное повышение мембранного потенциала заставляет открываться соседние потенциал-зависимые ионные каналы, так что распространение стимула по мембране имеет вид *волны деполяризации*.

А. Потенциал покоя



Б. Потенциал действия



НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Нейромедиаторы образуются в нервных клетках, запасаются в синапсах и выделяются в синаптическую щель в ответ на различные стимулы. Затем они связываются со специфическими рецепторами на постсинаптической мембране и влияют на активность клеток (с. 368). *Комедиаторы* (котрансмиттеры) — это сигнальные вещества, которые действуют одновременно с нейромедиаторами и модулируют их действие.

А. Важные нейромедиаторы и комедиаторы

В таблице перечислены важнейшие из сотни веществ, которые в организме выполняют функцию медиаторов и комедиаторов. Это могут быть аминокислоты и их производные, пептиды, а также ацетилхолин и производные пуринов.

Ацетилхолин (АХ) — эфир уксусной кислоты и катионного спирта холина (с. 50); он действует в зонах нейромышечного контакта, где вызывает мышечное сокращение (с. 352), в ганглиях вегетативной нервной системы, а также в холинергических нейронах головного и спинного мозга. Метаболизму АХ посвящен следующий раздел.

Некоторые **аминокислоты** (с. 60) выполняют функцию нейромедиаторов. Особенно важную роль играет *глутамин*, который является одним из основных возбуждающих медиаторов в ЦНС. Более половины синапсов в головном мозге являются глутаминергическими. Метаболизм глутамина и синтезируемой на его основе ГАМК (см. ниже) обсуждается на с. 376. Напротив, *глицин* выступает в роли ингибирующего нейромедиатора в спинном мозге и в некоторых участках головного мозга.

Биогенные амины образуются из аминокислот в результате декарбоксилирования (с. 62). К этой группе веществ относится γ-аминобензойная кислота (ГАМК), которая образуется из глутамина и является самым важным ингибирующим медиатором в ЦНС. *Катехоламины* допамин, норадреналин и адреналин (с. 444) образуются из тирозина, *серотонин* и *мелатонин* — из триптофана, а *гистамин* — из гистидина. Эти сигнальные молекулы являются нейромедиаторами, а некоторые из них, кроме того, выполняют функцию гормонов.

Пептиды составляют группу самых крупных молекул с медиаторной функцией, секретируемых нервными клетками. Некоторые из них одновременно являются еще и гормонами (например, тиреолиберин и ангиотензин II). Большинство нейропептидов имеют малый размер (от 3 до 30 аминокислотных остатков). На N-конце многие из них несут остаток глутамата, находящийся в форме циклического *пироглутамата* (5-оксопролина), а на С-конце — незаряженную аминогруппу ($-CONH_2$), которая защищает пептид от расщепления пептидазами.

Эндорфины, *динорфины* и *адреналины* составляют наиболее интересную группу нейропептидов. Они действуют в качестве «эндогенных опиоидов», вызывая обезболивающее, седативное и эйфорическое действие в экстремальных ситуациях. Морфин и героин активируют рецепторы этих пептидов.

Производные пурина обладают комедиаторной функцией. Все они образуются из аденинсодержащих нуклеотидов или нуклеозидов. Наряду с выделением в синапс ацетилхолина и других нейромедиаторов происходит выделение АТФ, который, кроме прочего, регулирует выведение нейромедиаторов из синапса. Стимулирующий эффект *кофеина* (1,3,7-триметилксантина) основан главным образом на связывании и блокировании рецепторов аденозина.

Б. Образование и действие нейромедиаторов

Судьбу нейромедиаторов можно представить в виде следующей последовательности событий:

1. Их **биосинтез** происходит в цитоплазме пресинаптических нервных окончаний из доступных предшественников (часто из аминокислот) под действием специфических ферментов.
2. Далее они **активным образом включаются в запасные везикулы** с помощью H^+-зависимого транспорта и иногда хранятся вместе с комедиаторами.
3. **Высвобождение** содержимого везикул в синаптическую щель осуществляется путем Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза (с. 224, 368).
4. Нейромедиаторы **действуют** путем связывания со специфическими рецепторами на постсинаптической мембране (с. 374).
5. Действие нейромедиаторов **быстро прекращается** в результате обратного захвата пресинаптическими нервными окончаниями и глиальными клетками, диффузии или ферментативного расщепления в синаптической щели (АХ, нейропептиды).
6. **Расщепление** ферментами (с. 444).

Лекарственные средства могут внедряться в эту последовательность событий на разных этапах:

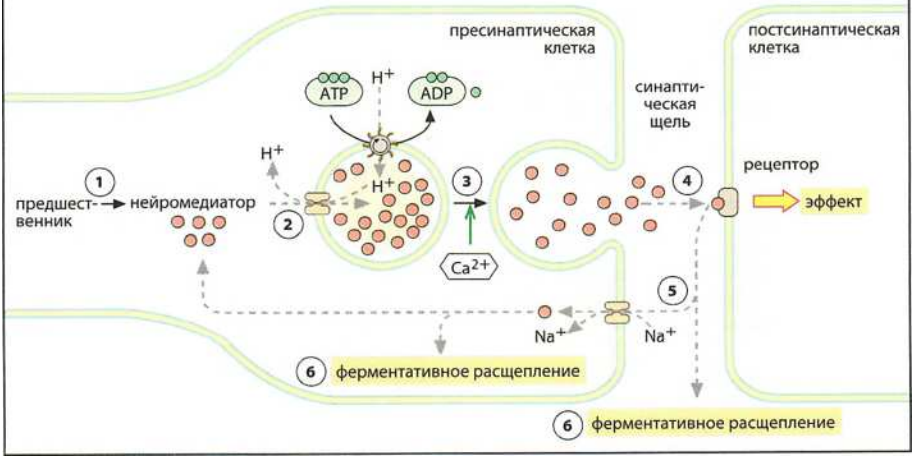
- на уровне формирования **предшественников** (1);
- в качестве **агонистов**, имитирующих действие медиаторов на рецепторы (4);
- в качестве **антагонистов**, конкурирующих с нейромедиаторами за связывание с рецепторами (4);
- в качестве **ингибиторов обратного захвата** (5);
- в качестве **ингибиторов ферментативного расщепления** (6).

А. Важные нейромедиаторы и комедиаторы

Медиатор	Предшественник	Функция	Механизм инактивации
ацетилхолин	ацетил-КоА + + холин	возбуждающий НМ, регуляция нейронов, желез и мышечных сокращений	АХ-эстераза, обратный захват холина (с. 375)
Аминокислоты			
глутамат	—	главный возбуждающий НМ	обратный захват
аспартат	—	редкий возбуждающий НМ	обратный захват
глицин	—	тормозной НМ	обратный захват
Биогенные амины			
ГАМК	глутамат	главный тормозной НМ	обратный захват, ГАМК-шунт (с. 376)
допамин	тирозин	ингибирование нейронов	обратный захват, МАО, КОМТ (с. 445)
норадреналин	тирозин	НМ, адаптация к стрессу, повышение кровяного давления	обратный захват, МАО, КОМТ, образование конъюгатов (с. 445)
адреналин	тирозин	адаптация к стрессу, повышение кровяного давления, контроль метаболизма, НМ	обратный захват, МАО, КОМТ, образование конъюгатов (с. 445)
серотонин	триптофан	НМ и посредник (с. 447)	обратный захват, КОМТ, МАО
мелатонин	триптофан/ серотонин	гормон и НМ, регуляция циркадного ритма	обратный захват, гидроксилирование, образование конъюгатов
гистамин	гистидин	НМ и посредник (с. 447)	обратный захват, КОМТ, МАО, ДАО
Пептиды			
эндорфины, динорфины, адреналины	проопио-меланокортин	гормоны и НМ, эндогенные опиоиды	расщепление
другие пептиды	аминокислоты	комедиаторы, специфические функции	расщепление
Пурины			
АТФ, аденозин	нуклеотиды	комедиаторы	гидролиз, обратный захват

КОМТ: катехол-О-метилтрансфераза, ДАО: диаминоксидаза, МАО: моноаминоксидаза, НМ: нейромедиатор

Б. Образование и действие нейромедиаторов



РЕЦЕПТОРЫ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ

Рецепторами нейромедиаторов служат белки, интегрированные в мембраны постсинаптических клеток, где они регулируют поток ионов или передачу сигнала (с. 408).

А. Рецепторы нейромедиаторов

На сегодняшний день известно достаточно много рецепторов нейромедиаторов. В таблице перечислены лишь некоторые примеры. В зависимости от механизма действия эти рецепторы подразделяют на две группы.

Ионотропные рецепторы — это лиганд-зависимые (лиганд-управляемые) ионные каналы (левая часть таблицы; см. также с. 412). Рецепторы стимулирующих (возбуждающих) медиаторов обозначены плюсом. Они опосредуют приток в клетку катионов, особенно Na^+. Когда после связывания медиатора каналы открываются, происходит локальная *деполяризация* постсинаптической мембраны. Напротив, ингибирующие (тормозные) нейромедиаторы, такие, как ГАМК и глицин, позволяют входить в клетки ионам Cl^-. Это повышает отрицательный потенциал покоя мембраны, и возникающая *гиперполяризация* тормозит действие стимулирующих медиаторов. Проведение сигнала посредством ионотропных рецепторов осуществляется быстро, а вот **метаботропные рецепторы** (справа в таблице) действуют медленнее. Эти рецепторы связаны с G-белками (с. 414), посредством которых они влияют на *синтез вторичных посредников*. Рецепторы, связанные с белками типа G_s, повышают содержание цАМФ в постсинаптической клетке, а связанные с белками типа G_i, его понижают. При участии белков типа G_q другие рецепторы повышают внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+}. Глутамат, ГАМК, ацетилхолин, серотонин и АТФ могут активировать как ионотропные, так и метаботропные рецепторы.

Для большинства нейромедиаторов существует несколько **подтипов рецепторов**. Их обозначают порядковым номером (например, от D_1 до D_5) или называют в зависимости от их агонистов (т. е. молекул, которые, как экспериментально установлено, активируют рецепторы). Например, один специфический подтип глутаматных рецепторов также взаимодействует с НМДА (N-метил-D-аспартатом), другой подтип — с АМПК (α-амино-3-гидрокси-5 метилизоксазол-4-пропионовой кислотой) и т. д.

Б. Рецепторы ацетилхолина

Ацетилхолин (АХ) связывается с рецепторами двух типов. **Никотиновый ацетилхолиновый рецептор** реагирует также на алкалоид никотин, содержащийся в табаке. Этим взаимодействием объясняются различные физиологические эффекты никотина. Никотиновый рецептор относится к классу ионотропных рецепторов. При связывании рецептора с ацетилхолином открывается ионный канал, через который ионы Na^+ проникают в постсинаптическую клетку, а ионы K^+ из нее выходят (**А**).

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (существует не менее пяти подтипов) относятся к метаботропным рецепторам. Их название происходит от названия алкалоида *мускарина*, который содержится, например, в красных мухоморах (*Amanita muscaria*). Мускарин тоже связывается с рецептором, но, в отличие от АХ, не расщепляется и поэтому вызывает длительное возбуждение мышцы.

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы влияют на уровень цАМФ в постсинаптических клетках. Подтипы M_1, M_3 и M_5 его повышают, а M_2 и M_4 понижают (**А**).

В. Метаболизм ацетилхолина

Ацетилхолин синтезируется ферментативно из ацетил-КоА и холина в цитоплазме пресинаптического аксона [**1**] и накапливается в **синаптических везикулах**, в каждой из которых содержится от 1000 до 10 000 молекул АХ. После высвобождения в процессе экзоцитоза (с. 224) молекулы нейромедиатора путем диффузии достигают рецепторов на постсинаптической мембране.

В синаптической щели немедленно начинается гидролиз АХ до ацетата и холина. Эту реакцию катализирует *ацетилхолинэстераза* [**2**], расщепляющая АХ за несколько миллисекунд после его выделения. Продукт расщепления холин захватывается пресинаптическим нейроном и глиальными клетками и вновь используется для синтеза АХ [**3**].

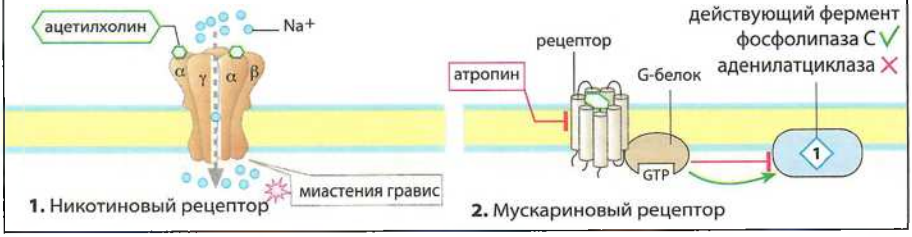
Ингибиторы. Вещества, блокирующие остаток серина в активном центре ацетилхолинэстеразы [**2**] (например, нейротоксин Е605 и другие фосфорорганические соединения), предотвращают расщепление АХ и тем самым вызывают спастическую стимуляцию постсинаптических мышечных клеток. В отличие от них, яд *кураре*, которым южноамериканские индейцы обмазывали наконечники стрел, является конкурентным ингибитором связывания АХ с никотиновыми рецепторами, а *атропин* ингибирует связывание АХ с мускариновыми рецепторами. В результате действия этих ингибиторов происходит расслабление мышц.

А. Рецепторы нейромедиаторов

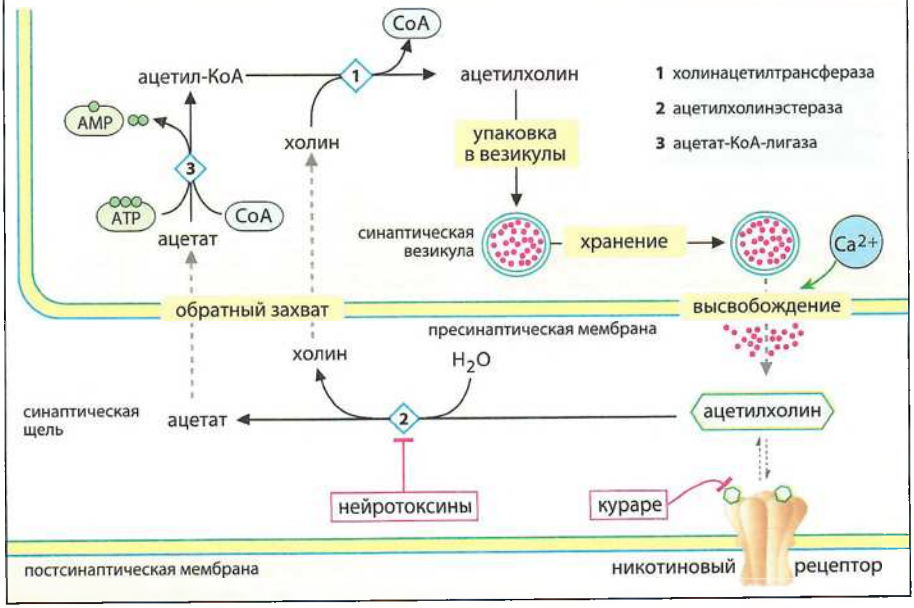
Ионотропные			Эффект
Медиатор	**Рецептор**	**Ионы**	
ацетилхолин	АХ (никотиновый)	Na^+	+
серотонин	$5HT_3$	Na^+	+
глутамат	АМПК НМДА каиновая кислота	Na^+, K^+ Na^+, K^+, Ca^{2+} Na^+, K^+	+ + +
ГАМК	ГАМКа	Cl^-	−
глицин	глицин	Cl^-	−

Метаботропные			Эффект
Медиатор	**Рецептор**	**Вторичный посредник**	
ацетилхолин	АХ (мускариновый) M1, M3, M5, M2, M4	$[Ca^{2+}]$ цАМФ	+ −
серотонин " "	$5HT_1$ $5HT_2$ $5HT_4$	цАМФ цАМФ цАМФ	+ + −
норадреналин " "	α_1 α_2 β_1, β_2, β_3	$[Ca^{2+}]$ цАМФ цАМФ	+ + −
допамин "	D_1, D_5 D_2, D_3, D_4	цАМФ цАМФ	+ −
опиоидные пептиды	δ, κ, μ	цАМФ	−

Б. Рецепторы ацетилхолина



В. Метаболизм ацетилхолина



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Масса головного мозга составляет лишь 2% от массы тела, но он использует около 20% всего потребляемого организмом кислорода и около 60% глюкозы. Большой расход энергии в нейронах связан главным образом с активностью АТФ-зависимых ионных каналов (в частности, Na^+/K^+-АТФазы) и другими активными транспортными процессами, необходимыми для передачи нервных сигналов.

А. Энергетический метаболизм мозга

Необходимое количество АТФ головной мозг получает почти исключительно за счет расщепления **глюкозы**. Липиды не могут проникать через **гематоэнцефалический барьер**, а аминокислоты попадают в головной мозг лишь в ограниченном количестве (**Б**). Глюкоза расщепляется в процессе гликолиза сначала до пирувата и лактата, а затем окончательно окисляется до CO_2 и H_2O. Глиальные клетки образуют из глюкозы лактат и снабжают им соседние нейроны.

Поскольку собственные резервы гликогена в клетках головного мозга невелики, мозг нуждается в постоянном поступлении глюкозы с кровью. Сильное падение уровня глюкозы в крови (гипогликемия), например у диабетиков при передозировке инсулина, быстро приводит к исчерпанию резерва АТФ в мозге. Это может привести к потере сознания и другим неврологическим расстройствам и закончиться смертью.

Активные области мозга можно идентифицировать с помощью специальных методов визуализации после введения *фтордезоксиглюкозы* (ФДГ).

При голодании через несколько дней мозг начинает использовать для производства АТФ не только глюкозу, но и **кетоновые тела** (с. 328). В первые недели голодания резко повышается активность ферментов, расщепляющих кетоновые тела.

Использование кетоновых тел позволяет до некоторой степени сохранить глюкозу (которая расщепляется только до лактата) и сократить расщепление мышечных белков, поддерживающих глюконеогенез в печени. Поэтому через несколько недель голодания скорость расщепления мышечного белка снижается до одной трети от начального значения (с. 388). Однако для ЦНС кетоновые тела не могут полностью заменить глюкозу. Новорожденные гораздо эффективнее используют кетоновые тела, поэтому они выживают при более низком содержании глюкозы в крови.

От недостатка кислорода (*гипоксии*, с. 136) тоже в первую очередь страдает головной мозг. Эффекты краткосрочной гипоксии обратимы, но чем дольше длится это состояние, тем серьезнее происходящие изменения, которые в конечном итоге приводят к полной потере функции мозга (*«смерть мозга»*).

Б. Глутамат, глутамин и ГАМК

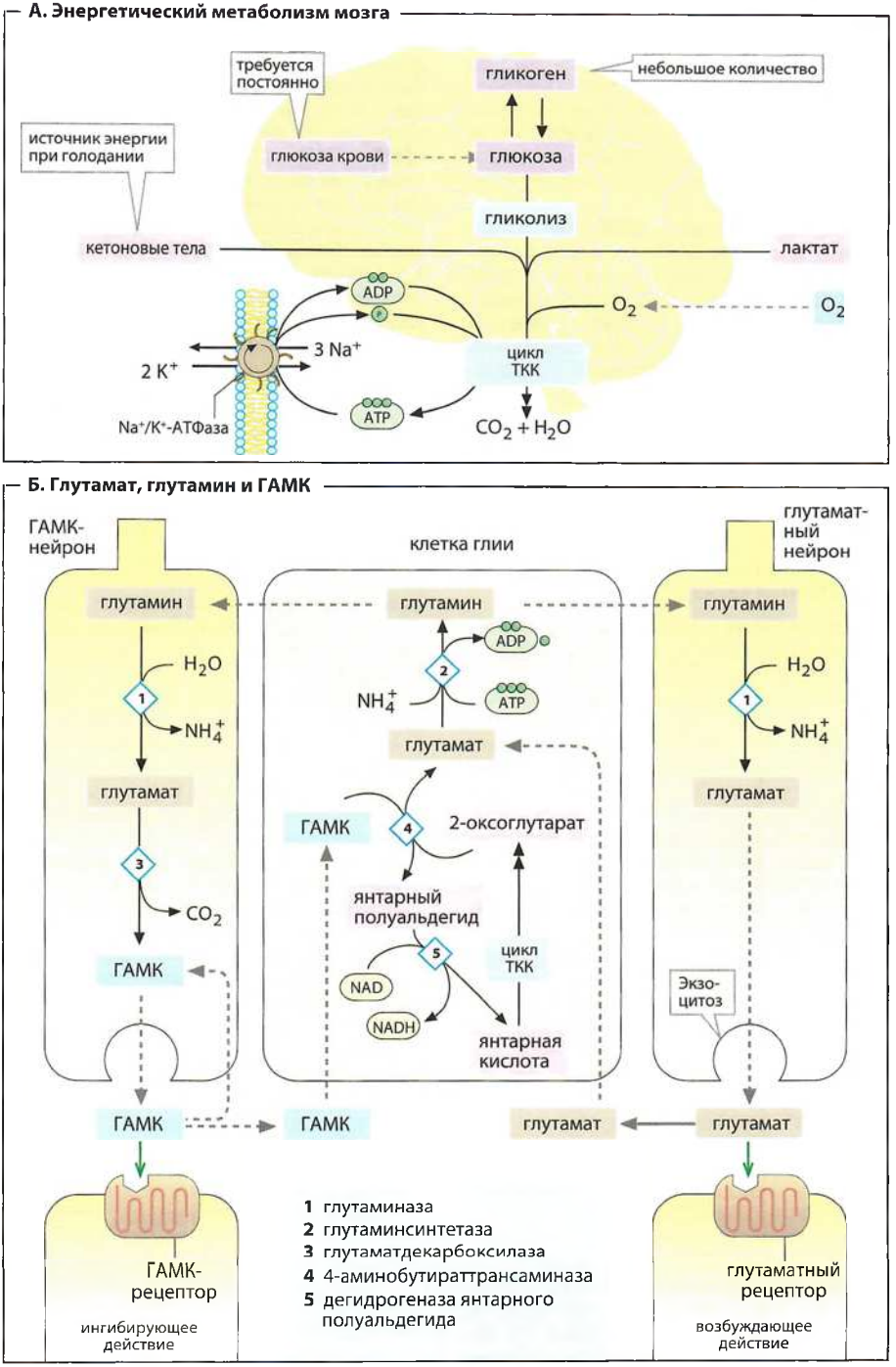
Протеиногенная аминокислота **глутамат** (Glu) и образующийся из нее биогенный амин **4-аминобутират** (γ-аминомасляная кислота, ГАМК) являются важнейшими **нейромедиаторами** в головном мозге (с. 372), где они и синтезируются. **Нейроны** используют Glu и ГАМК в качестве медиаторов, а **глиальные клетки** участвуют в их метаболизме. Будучи нейромедиаторами, эти вещества не должны появляться во внеклеточном пространстве в неположенное время, поэтому клетки нейроглии (в центре) снабжают «глутаминергические» и «ГАМКергические» нейроны их предшественником, **глутамином** (Gln), который они образуют из глутамата с помощью *глутаминсинтазы* [**1**].

ГАМК-нейроны (слева) и глутаматные нейроны (справа) сначала гидролизуют глутамин с помощью *глутаминазы* [**2**], вновь образуя глутамат. Глутаминергические нейроны запасают его в везикулах и высвобождают при стимуляции. ГАМКергические нейроны продолжают расщепление с помощью *глутаматдекарбоксилазы* [**3**], превращая глутамат в ГАМК.

Оба типа нейронов после стимуляции забирают свои медиаторы обратно. Некоторое количество медиаторов также попадает в нейроглию, где глутамат вновь превращается в глутамин. Кроме того, глутамат получается из ГАМК. Соответствующую последовательность реакций называют **ГАМК-шунтом**, и она является характерной особенностью ЦНС. Сначала *трансаминаза* [**4**] превращает ГАМК и 2-оксоглутарат в глутамат и янтарный полуальдегид ($-OOC-CH_2-CH_2-CHO$). В NAD^+-зависимой реакции альдегид окисляется до янтарной кислоты [**5**], из которой через реакции цикла трикарбоновых кислот регенерируется 2-оксоглутарат.

Функция глутамата в качестве стимулирующего медиатора головного мозга является причиной так называемого «синдрома китайского ресторана»*, поскольку глутамат часто используют в качестве усилителя вкуса.

* «Синдром китайского ресторана» — набор симптомов (головная боль, покраснение лица, усиленное потоотделение, чувство тяжести во рту), который будто бы вызывает добавляемый в пищу глутамат натрия. Многие научные исследования, в том числе клинические испытания, опровергают связь этих симптомов с употреблением глутамата. — *Прим. перев.*


А. Энергетический метаболизм мозга
требуется постоянно
гликоген
небольшое количество
источник энергии при голодании
глюкоза крови
глюкоза
гликолиз
кетоновые тела
лактат
ADP
P
O_2
O_2
3 Na^+
2 K^+
цикл ТКК
ATP
Na^+/K^+-АТФаза
$CO_2 + H_2O$
Б. Глутамат, глутамин и ГАМК
ГАМК-нейрон
клетка глии
глутаматный нейрон
глутамин
глутамин
глутамин
H_2O
1
NH_4^+
ADP
2
NH_4^+
ATP
глутамат
глутамат
глутамат
ГАМК
4
2-оксоглутарат
3
CO_2
янтарный полуальдегид
5
цикл ТКК
ГАМК
NAD
NADH
Экзо-цитоз
янтарная кислота
ГАМК
ГАМК
глутамат
глутамат
ГАМК-рецептор
ингибирующее действие
1 глутаминаза
2 глутаминсинтетаза
3 глутаматдекарбоксилаза
4 4-аминобутираттрансаминаза
5 дегидрогеназа янтарного полуальдегида
глутаматный рецептор
возбуждающее действие

ЗРЕНИЕ

В сетчатке человеческого глаза есть два типа фоторецепторных клеток — палочки и колбочки. Палочки (примерно $1{,}2 \cdot 10^8$ клеток) воспринимают свет даже с низкой интенсивностью, тогда как колбочки (примерно $6 \cdot 10^6$ клеток) отвечают за восприятие цвета при более высокой интенсивности света.

В процессе зрительного восприятия задействовано множество сигнальных молекул и различных белков. Сначала под действием света происходит *цис-транс*-изомеризация ретиналя в пигментном эпителии сетчатки, приводящая к конформационным изменениям мембранного белка родопсина. Через связанный с родопсином G-белок *трансдуцин* происходит активация фермента, расщепляющего вторичный посредник *цГМФ* (cGMP). Наконец, дефицит цГМФ приводит к *гиперполяризации* светочувствительных клеток, что следующие нейроны регистрируют по *снижению выброса нейромедиаторов*.

А. Индуцируемый светом сигнальный каскад

Структуру **палочек** определяют мембранные диски, в которые встроен состоящий из семи спиралей рецептор **родопсин** (с. 410). В отличие от других семиспиральных рецепторов, родопсин является светочувствительным *хромопротеином*. Кроме белковой части (**опсина**), молекула содержит альдегид **ретиналь** (с. 402) — изопреноид, связанный с ε-аминогруппой остатка лизина (*альдимин*).

Родопсин поглощает свет в видимой части спектра с максимумом поглощения при ~ 500 нм. Таким образом, поглощение света зрительным пигментом оптимальным образом настроено на видимую часть солнечного спектра.

Поглощение родопсином фотона света приводит к изомеризации связанного ретиналя, который переходит из **11-*цис*-формы** в полностью ***транс*-форму** (вверху). За миллисекунды этот *фотохимический процесс* вызывает аллостерические конформационные изменения в молекуле родопсина. Образующаяся активная форма, **родопсин*** (метародопсин II), связывается с G-белком **трансдуцином** (с. 414) и активирует его. Начавшийся *сигнальный каскад* заставляет палочки уменьшить выброс нейромедиатора (глутамата) в синапсы. Связанные со зрительными клетками биполярные нейроны посылают в мозг сигнал, воспринимаемый как свет.

В **колбочках** имеется несколько видов родопсинов. Все они в качестве светочувствительных элементов содержат ретиналь, однако его поглощающая способность модулируется разными опсинами, что и позволяет нам воспринимать различные цвета.

В темноте (внизу слева)

Пока палочки не подвергаются воздействию света, в них содержится довольно высокая концентрация (70 мкМ) циклического нуклеотида **цГМФ** (с. 416), который синтезируется под действием *гуанилатциклазы* [**2**]. Молекула цГМФ связывается с ионным каналом на мембране клетки (внизу слева), так что канал остается открытым. Приток катионов (Na^+, Ca^{2+}) приводит к деполяризации мембраны и высвобождению глутамата в синапсе.

На свету (внизу справа)

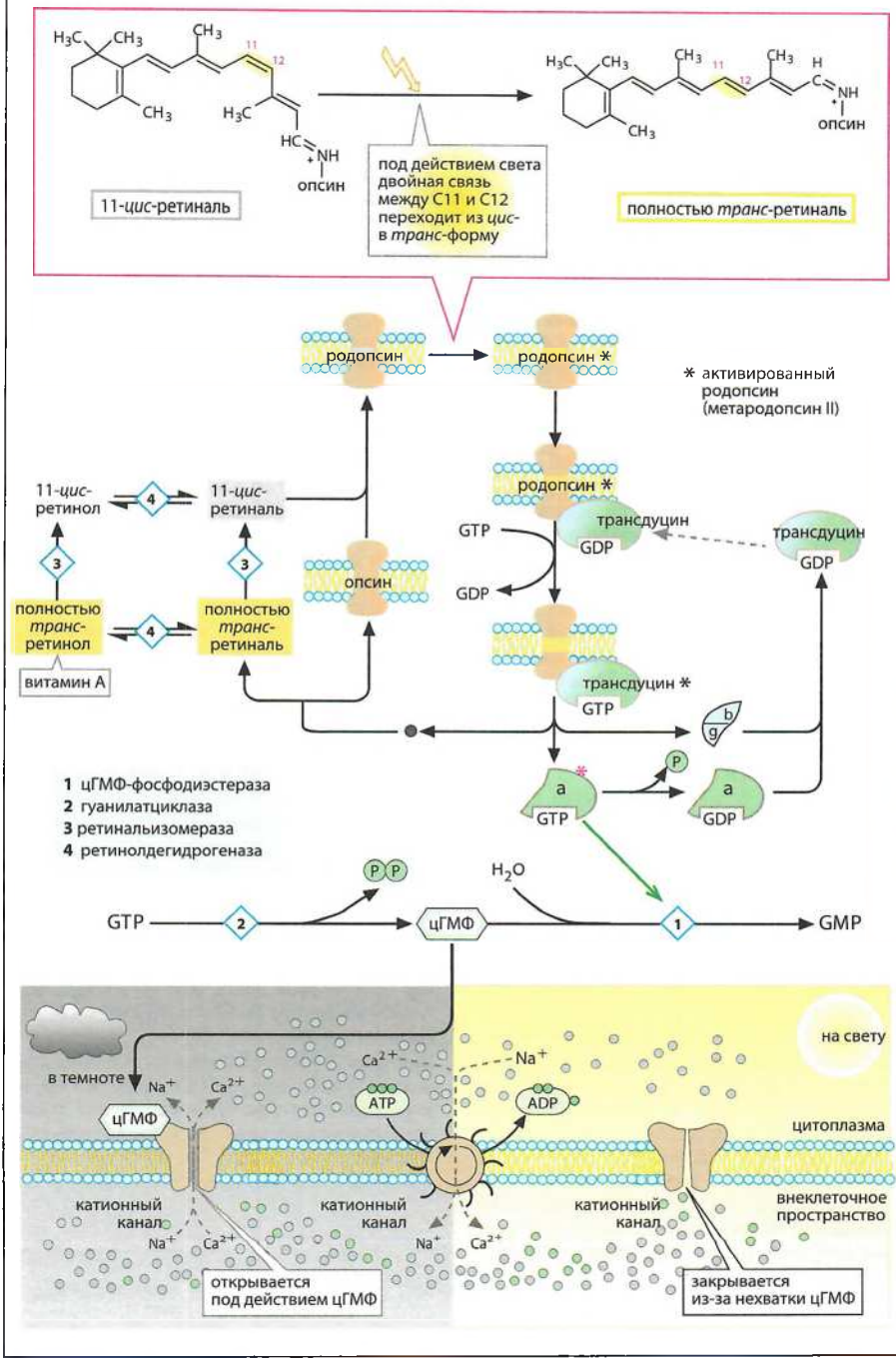
Когда G-белок трансдуцин связывается с активированным светом родопсином*, происходит обмен ГДФ на ГТФ. Образуется активированный трансдуцин*, от которого отсоединяется ГТФ-содержащая α-субъединица, активирующая мембранную *цГМФ-фосфодиэстеразу* [**1**]. Этот фермент быстро гидролизует цГМФ до ГМФ, за миллисекунды понижая концентрацию цГМФ в клетках. В результате от катионных каналов отделяются молекулы цГМФ, и каналы закрываются. Поскольку катионы постоянно выкачиваются из клетки, мембранный потенциал падает, и происходит **гиперполяризация**, останавливающая выброс глутамата.

Регенерация

Возвращение к исходному состоянию происходит в результате нескольких процессов.

1. Альфа-субъединица трансдуцина* инактивирует саму себя за счет гидролиза ГТФ и вновь воссоединяется с βγ-субъединицей (с. 414). Это останавливает активацию цГМФ-фосфодиэстеразы [**1**].
2. Снижение концентрации Ca^{2+} вызывает активацию гуанилатциклазы, которая повышает уровень цГМФ до тех пор, пока вновь не откроются катионные каналы.
3. Опсин фосфорилируется под действием родопсинкиназы и связывается с белком аррестином. Высвобождается полностью *транс*-ретиналь и вновь превращается в 11-*цис*-ретиналь. Этот процесс происходит либо напрямую под действием *изомеразы* [**3**], либо путем восстановления полностью *транс*-ретиналя до *транс*-ретинола [**4**], перехода в 11-*цис*-форму и последующего окисления до 11-*цис*-ретиналя. Последний может вновь связываться с опсином и использоваться в следующем цикле возбуждения.

А. Индуцируемый светом сигнальный каскад



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

А. Заболевания нервной системы

В таблице представлено несколько примеров заболеваний, затрагивающих нейроны и механизм передачи сигнала. *Болезнь Паркинсона* обсуждается на с. 444 в разделе, посвященном метаболизму катехоламинов.

Б. Болезнь Альцгеймера

Характерным гистологическим признаком этого нейродегенеративного заболевания является образование в головном мозге **бляшек** — отложений внеклеточных фибриллярных белков. Они состоят из **β-амилоида** (Aβ) — маленького пептида (~ 40 аминокислотных остатков), образующего более крупные агрегаты с β-слоистой структурой. Бляшки мешают функционированию нервных клеток и вызывают воспаление.

За образование Aβ отвечает фермент, расщепляющий трансмембранный белок, называемый **предшественником β-амилоида** (ПБА, или APP, от англ. amyloid precursor protein), функция которого неизвестна. В норме расщепление ПБА последовательно осуществляют две протеиназы, α- и γ-секретазы, отщепляющие от нерастворимого мембранного белка растворимые пептиды. Однако при болезни Альцгеймера в расщеплении ПБА принимает участие не α-, а β-секретаза, которая расщепляет белок в других местах, что и приводит к появлению предшественников нерастворимого Aβ.

Кроме того, при болезни Альцгеймера в межклеточном пространстве тканей головного мозга откладываются нити гиперфосфорилированного **тау-белка** (не показано). В норме этот белок стабилизирует микротрубочки нейронов, но в фибриллярной форме он мешает внутриклеточному транспорту. Связь между тау-белком и β-амилоидом остается неясной. Однако в обоих случаях причиной патологии является *аномальный фолдинг белков*.

Первопричина болезни Альцгеймера до сих пор неизвестна, хотя существует несколько гипотез (нарушение транспорта, нарушение метаболизма кальция, участие ионов Cu^{2+} или Al^{3+}). Это медленно прогрессирующее, но смертельное заболевание обычно начинается в преклонном возрасте; вероятность его возникновения возрастает от 2 до 20% в возрастном диапазоне от 65 до 85 лет. На настоящий момент единственными методами диагностики являются нейропсихологические тесты.

В. Прионные заболевания

Эта группа заболеваний также связана с нарушением фолдинга белка. Сюда относится **болезнь Кройтцфельдта–Якоба** (у человека), **скрепи** (почесуха, у овец и коз) и **бычья губчатая энцефалопатия** («болезнь коровьего бешенства», у крупного рогатого скота). Все эти болезни вызваны инфекционными белками, **прионами** (PrP), которые могут существовать в двух конформациях. Неинфекционные прионы (**PrP^c**, от *cellular* — клеточный) содержатся в цитоплазме или связаны с мембраной нервных клеток. Белок PrP^c спонтанным образом может переходить в более устойчивую к действию протеиназ и менее растворимую форму **PrP^{Sc}** (Sc — от *scrapie* — скрепи). Обе формы имеют одинаковую первичную структуру, но различаются вторичной и третичной структурами: PrP^c содержит больше *α-спиральных участков*, тогда как в PrP^{Sc} преобладают *β-слои*. Особым свойством прионов является то, что молекулы PrP^{Sc} могут служить центрами конформационных превращений PrP^c в PrP^{Sc} («развитие инфекции»). В этом и состоит патогенность формы PrP^{Sc}. Процесс превращения PrP^c в PrP^{Sc} протекает медленно, несколько лет, но постепенно белки PrP^{Sc} образуют агрегаты волокон (амилоиды) и вызывают смерть инфицированных клеток через апоптоз. В результате нарушается функция нервной системы.

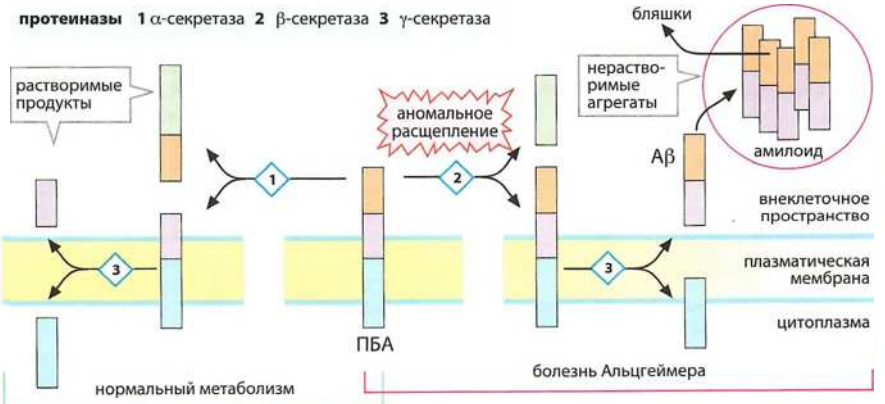
Миастения гравис — **аутоиммунное заболевание**, вызванное образованием антител против никотиновых **ацетилхолиновых рецепторов** (с. 374) в скелетных мышцах. Антитела связываются с рецепторами, вызывая их эндоцитоз и расщепление в лизосомах. Поэтому у людей с этим заболеванием меньше функциональных рецепторов для АХ. Это приводит к неспособности мышц адекватно реагировать на повторную стимуляцию ацетилхолином. Обычно в покое к мышцам возвращается способность возбуждения. Для лечения применяют *ингибиторы ацетилхолинэстеразы* (с. 374) и *иммуносупрессорные препараты*.

Синдром Ламберта–Итона — похожее аутоиммунное заболевание. В этом случае поражаются потенциал-зависимые кальциевые каналы пресинаптических мембран моторных концевых пластинок.

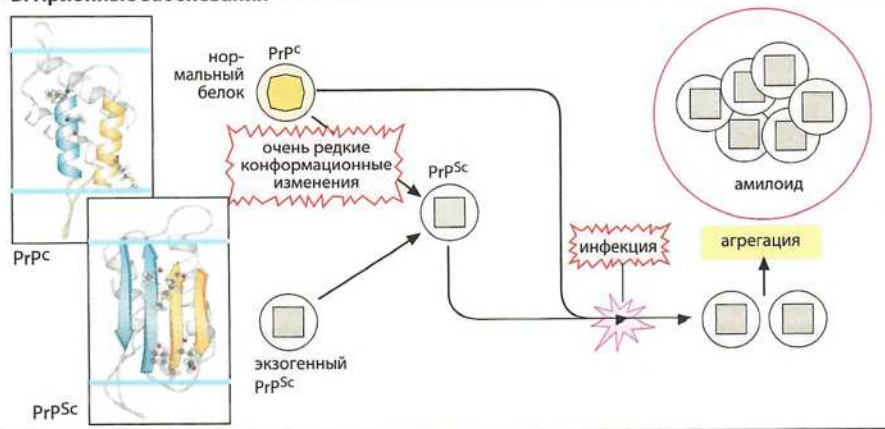
А. Заболевания нервной системы

Болезнь	Причина	Проявления
Керниктерус	гипербилирубинемия у новорожденных с несформировавшимся гематоэнцефалическим барьером	повреждение ствола мозга билирубином
Рассеянный склероз	демиелинизация волокон белого вещества в результате локального аутоиммунного повреждения миелиновых оболочек	нарушение восприятия, изменения психики, мышечная слабость
«Болезни ионных каналов»	редкие генетические патологии ионных каналов	эпилепсия, атаксия, паралич, семейные формы мигрени
Миастения гравис	выработка антител против никотинового рецептора АХ в нейромышечных синапсах	инактивация скелетных мышц при нагрузке
Болезнь Альцгеймера	нейродегенеративное заболевание (**Б**)	забывчивость, нарушение ориентации, ухудшение физического состояния
Прионные заболевания	нейродегенеративные заболевания (**В**)	нарушение нервной деятельности
Болезнь Паркинсона	нейродегенеративное заболевание (с. 445)	акинезия, ригидность, тремор

Б. Болезнь Альцгеймера



В. Прионные заболевания



ИНТЕГРАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА I

Центральное место в метаболизме углеводов занимает глюкоза (**Б**). Это единственный источник энергии, который могут использовать абсолютно все клетки и который доступен для тканей в практически постоянной концентрации в виде «сахара крови».

Роль **системы регуляции уровня сахара в крови** заключается в том, чтобы обеспечить весьма разнообразные потребности тканей в сахаре (**В**), не допуская при этом слишком сильного понижения уровня глюкозы в крови. Наиболее высокой чувствительностью к снижению уровня глюкозы отличается головной мозг. В фазе всасывания в организме появляется большое количество глюкозы (с. 386), которую нужно быстро превратить в запасные вещества, чтобы уровень глюкозы в крови не поднялся слишком высоко. Скорость обратного всасывания глюкозы в почках ограниченна (с. 344), поэтому при очень высоком уровне глюкозы неизбежны ее потери. Кроме того, постоянно высокая концентрация глюкозы пагубно действует на стенки кровеносных сосудов, что может в будущем стать причиной заболевания (с. 440).

Описанные здесь процессы регулируются несколькими гормонами, функции которых суммированы в разделе **В**.

А. Энергетические резервы взрослого человека

В организме человека имеются значительные «топливные» резервы — метаболиты, которые могут быть использованы для образования АТФ. Долгосрочным резервом энергии служат **триацилглицерины**, запасенные в жировой ткани; их энергетическая ценность близка к 500 МДж (1 мегаДжоуль = 1000 кДж), что составляет свыше 80% всех энергетических ресурсов организма (с. 342). Жиры — идеальные запасные вещества. Они хранятся в виде нерастворимых и, следовательно, осмотрически неактивных частиц. Кроме того, они отличаются самой высокой энергетической плотностью метаболитов (39 кДж/кг). Вторым важным хранилищем доступной энергии являются **мышечные белки**. При голодании образующиеся в результате протеолиза глюкогенные аминокислоты (с. 178) служат предшественниками для глюконеогенеза и, в отличие от жирных кислот, могут поддерживать необходимый уровень сахара в крови на протяжении длительного времени. Запасенный в мышцах и печени **гликоген** является легкодоступным источником глюкозы. Однако его вклад в общие энергетические запасы организма не превышает 2%.

Б. Уровень глюкозы в крови

В промежутках между приемами пищи концентрация глюкозы в крови составляет около 5 ммоль/л (0,9 мг/мл). Сразу после приема пищи концентрация глюкозы поднимается до 7–8 ммоль/л (с. 386), а при достаточно длительном голодании снижается до 4 ммоль/л (с. 388). В отличие от гипергликемии, *гипогликемия* (резкое снижение концентрации глюкозы) гораздо опаснее для организма. В организме лишь один гормон (*инсулин*) отвечает за снижение концентрации глюкозы, тогда как за ее повышение отвечает несколько гормонов (*глюкагон*, *адреналин*, *кортизол* и др., см. **Г**).

В. Оборот глюкозы в организме

В среднем расход глюкозы в организме взрослого человека составляет 10 г/ч. *Головной мозг* потребляет 60% этого количества, еще 10–15% забирают *эритроциты*. И мозг, и эритроциты нуждаются в глюкозе как в источнике энергии и получают ее *вне зависимости от действия инсулина*. Другие важные потребители глюкозы — *мышцы* и *жировая ткань*, но их потребности не постоянны. Захват глюкозы обеими тканями стимулируется *инсулином* и осуществляется с помощью переносчика *Glut-4* (с. 438). Поскольку мышцы не способны высвобождать глюкозу, образующуюся из гликогена (с. 146), самым важным поставщиком глюкозы в организме является *печень*. В норме она выделяет как раз то количество, которое покрывает основные запросы организма (10 г/ч), однако под действием глюкагона или адреналина на короткое время печень может в несколько раз увеличить выход глюкозы.

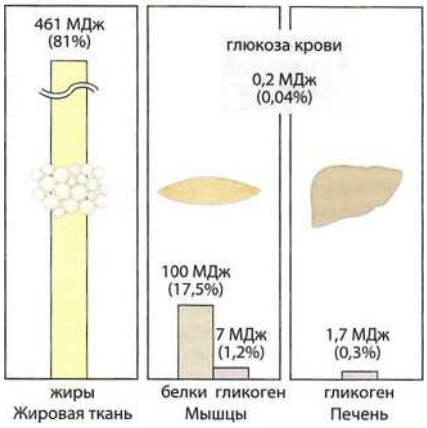
Г. Влияние гормонов на метаболизм

В таблице представлен общий обзор влияния важных метаболических гормонов на активность печени, мышц и жировой ткани.

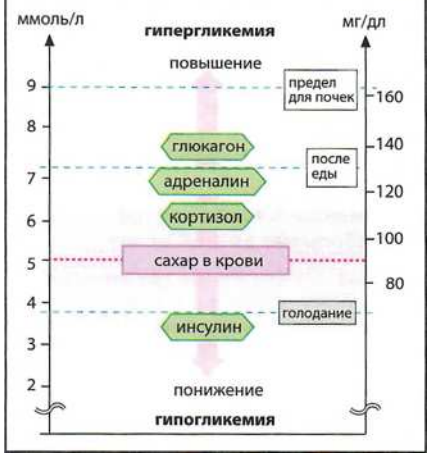
Инсулин, главный **гормон анаболизма**, стимулирует те метаболические пути и транспортные процессы, которые сопровождаются *снижением* уровня сахара в крови, ингибирует липолиз и способствует синтезу запасных жиров и мышечных белков.

Гормоны катаболизма *глюкагон*, *адреналин* и *кортизол* действуют как антагонисты инсулина. Они способствуют выделению глюкозы и жирных кислот и стимулируют глюконеогенез. *Тироксин* и гормон роста *соматотропин* (не показан) также повышают уровень глюкозы в крови, поскольку активируют глюконеогенез.

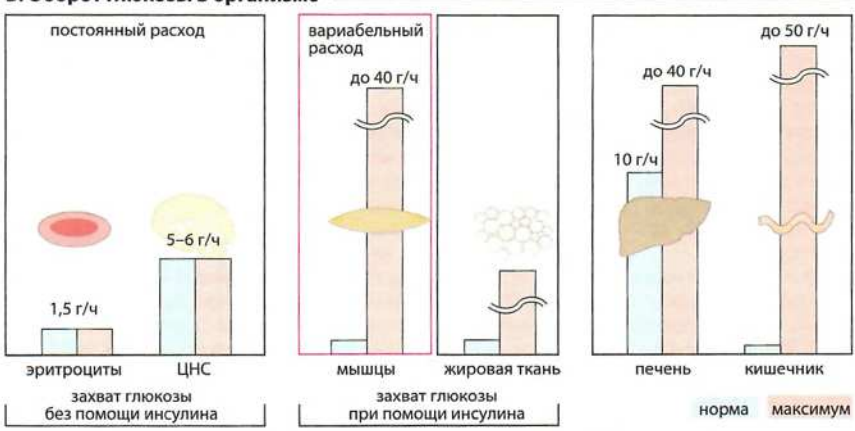
А. Энергетические резервы взрослого человека



Б. Уровень глюкозы в крови



В. Оборот глюкозы в организме



Г. Влияние гормонов на метаболизм

Гормон	Печень				Мышцы		Жировая ткань		
	захват глюкозы	глюконеогенез	синтез гликогена	распад гликогена	захват глюкозы	синтез белка	захват глюкозы	липогенез	липолиз
Инсулин	↑ а)	⊥	↑	⊥	↑ б)	↑	↑ б)	↑	⊥
Глюкагон	—	↑	⊥	↑	—	—	—	–	↑
Адреналин	—	↑	—	↑	—	—	—	–	↑
Кортизол	—	↑	↑	—	⊥	⊥ в)	—	–	↑
Тироксин	—	↑	—	—	—	↑	—	–	—

а) с глюкокиназой б) через Glut-4 в) вне печени

ИНТЕГРАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА II

Вклад отдельных тканей в метаболизм аминокислот и липидов весьма различен. Кровь снабжает ткани предшественниками метаболических процессов, распределяет их продукты по телу, а конечные продукты направляет в печень и почки для окончательного выведения.

А. Взаимодействие органов в метаболизме аминокислот

Ненужные для синтеза белков аминокислоты расщепляются органами для получения энергии или превращаются в **глутамин** или **аланин** для выделения в кровь. *Глутамин* является главной формой переноса азота аминогрупп, так что его концентрация в крови может достигать 0,8 мМ. Кроме того, глутамин — наиболее предпочтительный энергетический субстрат для клеток, расходующих много энергии, например энтероцитов, лейкоцитов и клеток почечных канальцев. Для образования глутамина аминогруппа расщепляемой аминокислоты сначала переносится на 2-оксоглутарат (2-ОГ), в результате чего получается *глутамат* [**4**]. Затем γ-карбоксильная группа глутамата подвергается амидированию под действием *глутаминсинтетазы* [**5**] (с. 116); донором азота служит NH_4^+. *Аланин* образуется из пирувата в одну стадию под действием *аланинтрансаминазы* [**3**]; донором аминогруппы является глутамат.

В печени и почках аланин и глутамин используются главным образом для глюконеогенеза (с. 144). Глутамин сначала дезаминируется *глутаминазой* до глутамата [**2**], окислительное дезаминирование которого под действием *глутаматдегидрогеназы* [**1**] вновь приводит к 2-оксоглутарату (с. 182). Аланин превращается обратно в пируват путем трансаминирования (с. 182).

Мышцы специализируются на расщеплении *аминокислот с разветвленной цепью*. Как сказано выше, азот их аминогрупп включается в глутамин и аланин через глутамат. Некоторое количество *лактата*, образующегося в мышцах в анаэробных условиях, тоже поступает в печень в виде аланина (после окисления до пирувата и трансаминирования). В печени он вновь превращается в глюкозу. Функционально этот *«аланиновый цикл»* аналогичен циклу Кори (с. 354).

Печень — единственный орган, способный включать азот аминогрупп в *мочевину* для последующего выведения (*цикл мочевины*, с. 182). Кроме того, печень использует избыточные аминокислоты для глюконеогенеза (самым важным предшественником является *аланин*) или расщепляет их.

Почки в качестве исходного соединения для глюконеогенеза предпочитают использовать *глутамин*. В то же время расщепление глутамина приводит к выделению аммиака (NH_3), который служит буфером для ионов H^+ в моче (с. 348). Кроме того, почки снабжают другие органы *аргинином* и *серином* (с. 348).

Энтероциты **кишечника** удовлетворяют свои потребности в энергии в основном за счет расщепления глутамина и глутамата, азот из которых они выделяют в кровь в составе аланина.

Б. Транспорт липидов

В транспорте липидов участвуют комплексы двух типов: *белки с центрами связывания липидов* (например, альбумин, переносящий свободные жирные кислоты) и *липопротеины*. Синтез и функции липопротеинов описаны на с. 292.

Клетки кишечника всасывают моноацилглицерины и свободные жирные кислоты и синтезируют из них триацилглицерины, которые упаковываются в *хиломикроны* и выделяются в лимфу (с. 284). В периферических тканях они расщепляются на жирные кислоты и глицерин с помощью *липопротеинлипазы* [**6**].

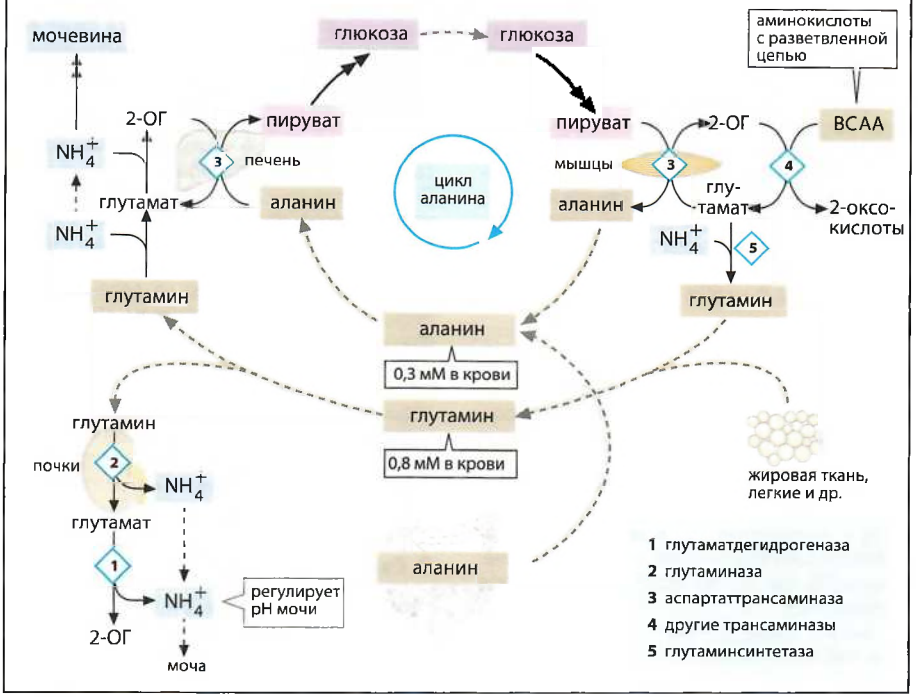
Печень превращает жирные кислоты в жиры и экспортирует их в виде ЛПОНП (с. 292). При обилии жирных кислот печень образует *кетоновые тела* (**В**) и снабжает ими другие органы (мышцы, ЦНС, с. 388).

В жировой ткани происходит выделение жирных кислот из хиломикронов и ЛПОНП и их превращение в запасные жиры. При необходимости из жиров под действием *гормонзависимой липазы* [**7**] вновь высвобождаются жирные кислоты, которые используются мышцами, печенью и другими органами.

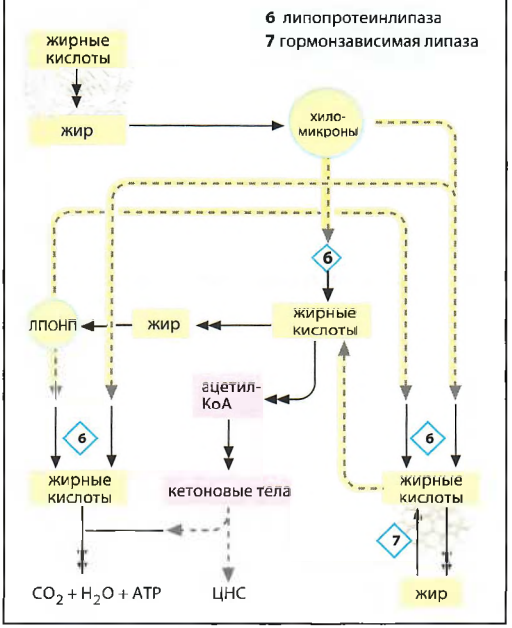
В. Расщепление кетоновых тел

В количественном отношении самым главным компонентом кетоновых тел является *3-гидроксибутират* (с. 388). Для включения в метаболизм он сначала окисляется до *ацетоуксусной кислоты* [**8**]. Затем эта кислота активируется путем переноса КоА от сукцинил-КоА с образованием *ацетоацетил-КоА* [9], который далее в реакции β-окисления расщепляется до *ацетил-КоА*.

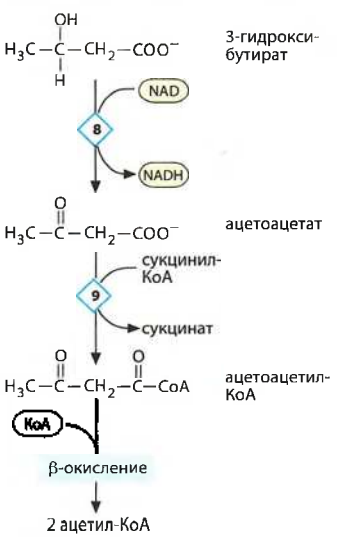
А. Взаимодействие органов в метаболизме аминокислот



Б. Транспорт липидов



В. Расщепление кетоновых тел



8 3-гидроксибутиратдегидрогеназа
9 сукцинил-КоА-ацетоацетат-КоА-трансфераза

ИНТЕГРАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА III

Время приема пищи и непосредственно после него составляет *фазу всасывания* (резорбции). В этот период в метаболизме доминируют транспортные процессы и метаболические пути, направленные на включение поступивших из кишечника метаболитов в запасные вещества (гликоген, белки, жиры). Важнейшим метаболическим гормоном этой фазы является *инсулин*, секреция которого поджелудочной железой после приема пищи усиливается в 5–10 раз (**В**). Секреция антагониста инсулина *глюкагона* снижается примерно на 50% (**Б**).

А. Фаза всасывания

На схеме отражены метаболические процессы, преобладающие в фазе всасывания. Процессы, активируемые инсулином, помечены зеленым кружком с буквой «I» в центре.

В фазе всасывания из **кишечника** (вверху) в кровь поступают *сахара* (главным образом глюкоза) и *аминокислоты*. Большая часть этих соединений достигает печени по воротной вене. Жиры попадают в кровь через лимфу в составе *хиломикронов*.

В реакциях промежуточного метаболизма **печень** работает в контакте с жировой тканью и выполняет регулирующую, *буферную* и *накопительную функцию*. Сначала печень запасает поступающую глюкозу в форме *гликогена*. Когда запасы гликогена восполнены, глюкоза включается в гликолиз и расщепляется до ацетил-КоА. Из него через образование жирных кислот синтезируются *жиры*, которые экспортируются в виде ЛПОНП. *Инсулин* стимулирует синтез гликогена и превращение глюкозы в жиры. Как только уровень инсулина вновь снижается, печень начинает превращать *аминокислоты* в глюкозу, главным образом путем глюконеогенеза.

Жировая ткань при помощи *липопротеинлипазы* (ЛПЛ) высвобождает из липопротеинов (хиломикронов и ЛПОНП) жирные кислоты и запасает их в виде триацилглицеринов. Необходимый для синтеза глицерин является продуктом расщепления глюкозы (с. 340). *Инсулин* усиливает захват глюкозы с помощью переносчика Glut-4 (с. 222, 440) и способствует расщеплению липопротеинов и синтезу запасных жиров путем активации ЛПЛ.

В этой фазе под влиянием инсулина **мышцы** тоже поглощают больше глюкозы и включают ее в состав *гликогена*. Кроме того, из аминокислот в мышечной ткани синтезируются *белки*. Этому процессу также способствует инсулин.

Потребление глюкозы **эритроцитами** и **ЦНС** не зависит от метаболической ситуации и не изменяется даже в фазе всасывания (с. 382).

Б. Сахар крови после приема пищи

У здорового человека концентрация глюкозы в крови после приема пищи повышается примерно на 50% (с. 382). Буквально через несколько минут поджелудочная железа начинает выделять запасной *инсулин* и снижать выделение *глюкагона*. Примерно через 30 мин начинается секреция вновь синтезированного инсулина. Синтезу инсулина в β-клетках поджелудочной железы способствуют тканевые гормоны кишечника: гастрин, секретин и пептидный гормон *GLP-1* (ГПП-1, глюкагоноподобный пептид-1).

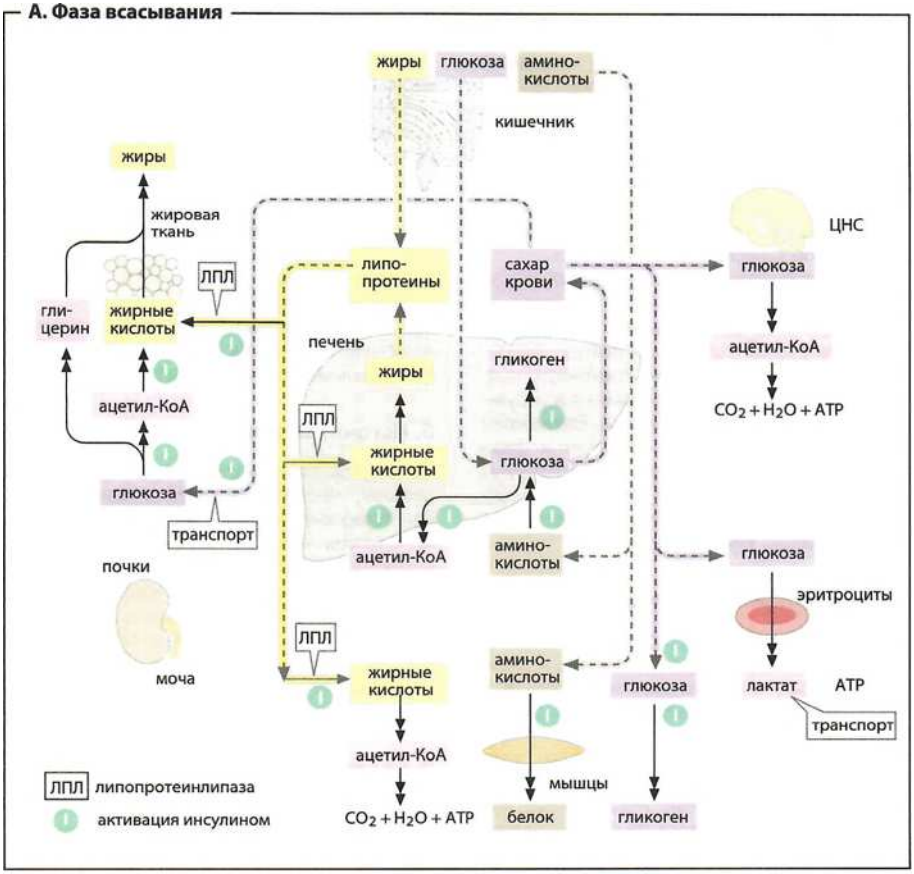
Экспериментальные *тесты на переносимость перорально принятой глюкозы* (OGTT, oral glucose tolerance test) показывают, что у здоровых людей после приема 100 г легко расщепляемых углеводов уровень сахара в крови повышается, а через 2–3 ч вновь снижается до исходного уровня. У больных *сахарным диабетом* (с. 440) уровень глюкозы после приема пищи повышается сильнее, а снижается гораздо медленнее.

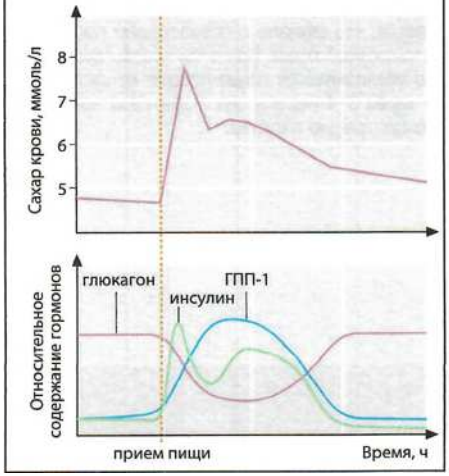
В. Регуляция секреции инсулина

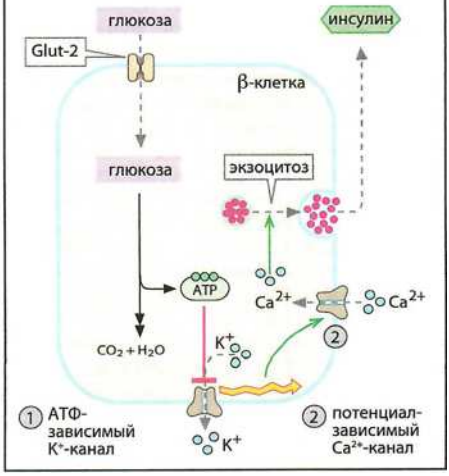
Самым важным сигналом для секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы (с. 440) является *повышение концентрации глюкозы в крови*. Низкоаффинный переносчик *Glut-2* (с. 222) усиливает захват глюкозы, что стимулирует ее расщепление. Образующийся в результате АТФ закрывает K^+-каналы в плазматической мембране (1), что приводит к *деполяризации* мембраны (с. 370). Это, в свою очередь, приводит к открытию *потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов* (2) и через приток ионов Ca^{2+} способствует экзоцитозу (с. 224) запасного инсулина.

Секреции инсулина также способствуют *гормоны желудочно-кишечного тракта* (**Б**) и некоторые *аминокислоты* (с. 438).

Секреция инсулина усиливается под действием таких *пероральных противодиабетических средств*, как *производные сульфонилмочевины*.


А. Фаза всасывания
жиры
глюкоза
амино-кислоты
кишечник
жиры
жировая ткань
ЦНС
ЛПЛ
липо-протеины
сахар крови
глюкоза
гли-церин
жирные кислоты
печень
гликоген
ацетил-КоА
$CO_2 + H_2O + ATP$
жиры
ацетил-КоА
ЛПЛ
жирные кислоты
глюкоза
глюкоза
транспорт
ацетил-КоА
амино-кислоты
глюкоза
почки
эритроциты
ЛПЛ
моча
амино-кислоты
жирные кислоты
глюкоза
лактат
ATP
транспорт
ацетил-КоА
мышцы
ЛПЛ липопротеинлипаза
активация инсулином
$CO_2 + H_2O + ATP$
белок
гликоген


Б. Сахар крови после приема пищи
Сахар крови, ммоль/л
8
7
6
5
Относительное содержание гормонов
глюкагон
ГПП-1
инсулин
прием пищи
Время, ч


В. Регуляция секреции инсулина
глюкоза
инсулин
Glut-2
β-клетка
глюкоза
экзоцитоз
ATP
Ca^{2+}
Ca^{2+}
$CO_2 + H_2O$
K^+
2
1 АТФ-зависимый K^+-канал
K^+
2 потенциал-зависимый Ca^{2+}-канал

ИНТЕГРАЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА IV

Спустя несколько часов после еды начинается *пострезорбционная фаза* пищеварения, которая постепенно переходит в *фазу голодания*. В промежуточном метаболизме происходят серьезнейшие изменения, направленные главным образом на поддержание уровня глюкозы в крови. Это необходимо для поддержания функций мозга, эритроцитов и других тканей, нуждающихся в постоянном притоке глюкозы (с. 382).

В пострезорбционной фазе основным источником сахара в крови является расщепление гликогена, а позднее — *глюконеогенез* (**Б**). При более длительном голодании глюкоза образуется исключительно за счет глюконеогенеза, метаболиты для которого появляются в результате расщепления белков и жиров. Важнейшим гормоном пострезорбционной фазы и фазы голодания является *глюкагон*, секретируемый α-клетками поджелудочной железы. Его концентрация в крови удваивается, а концентрация инсулина сильно уменьшается.

А. Метаболизм при голодании

На иллюстрации показано состояние метаболизма после нескольких недель голодания. К этому времени запасы гликогена давно исчерпаны (**Б**) и мозг полностью перестроился на использование кетоновых тел (см. ниже). Процессы, активируемые *глюкагоном* и *кортизолом*, помечены зелеными кружками с буквами «G» и «C».

В **жировой ткани** активно идет *липолиз* под действием *гормончувствительной липазы* (с. 340), стимулируемой глюкагоном. При этом расщепляется примерно 180 г жира в сутки. Около 20% высвобождаемых жирных кислот используется мышцами и другими тканями для получения энергии, а 80% в печени превращаются в кетоновые тела. Образующийся при липолизе глицерин направляется на глюконеогенез.

В период голодания **печень** служит самым главным источником глюкозы, которую она синтезирует из аминокислот, лактата и глицерина в процессе глюконеогенеза. За сутки в организме человека образуется около 80 г глюкозы, что составляет лишь небольшую часть того количества, которое поступает в метаболизм при нормальном питании или в фазе пострезорбции (10 г/ч × 24 ч = 240 г/сут; с. 382). С другой стороны, в печени очень сильно активируется образование кетоновых тел. Из образовавшихся 150 г/сут одна треть используется мышцами, а две трети расходуются на нужды мозга (см. ниже).

В начале фазы пострезорбции происходит активное расщепление **мышечного белка**, что обеспечивает печень исходными веществами для глюконеогенеза. Такой интенсивный протеолиз в течение долгого времени приводит к нарушению функции мышц, при переходе головного мозга на использование кетоновых тел этот процесс существенно замедляется.

При голодании **головной мозг** получает необходимую глюкозу в основном за счет расщепления кетоновых тел (**А**, нижняя врезка). После длительного голодания мозг снижает потребление глюкозы на две трети и использует только 3-гидроксибутират и некоторое количество ацетоацетата (с. 384).

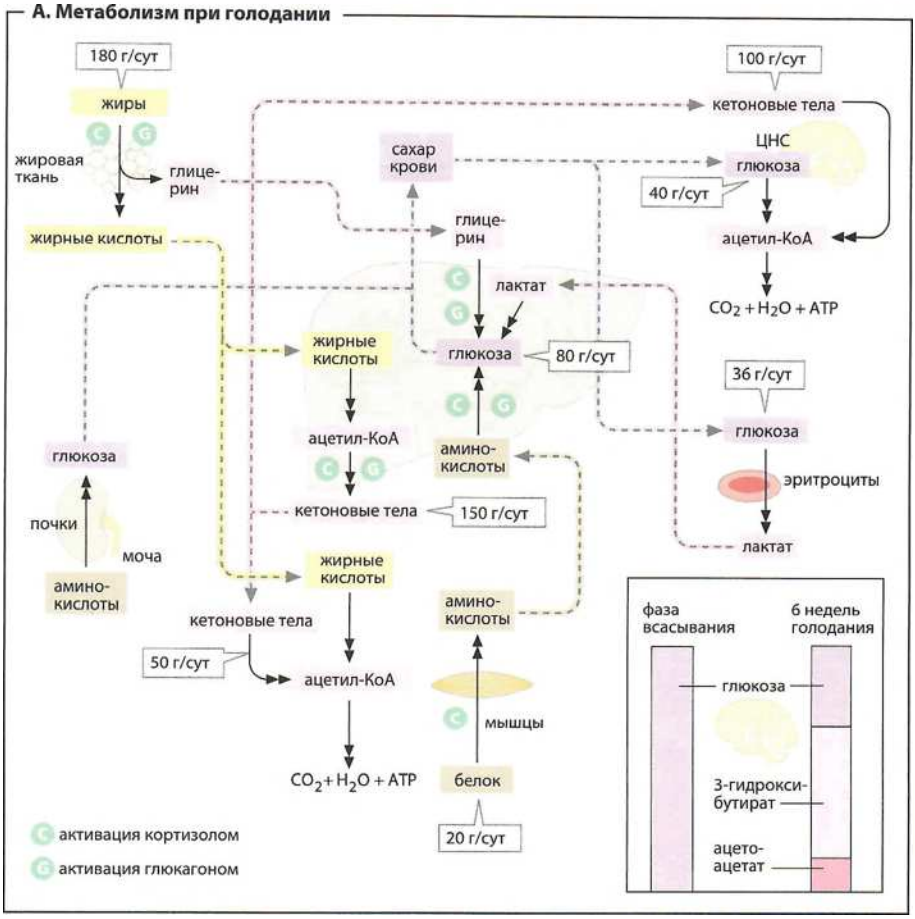
При голодании **почки** тоже участвуют в глюконеогенезе, однако здесь глюкоза синтезируется в основном из глутамина и лактата.

Б. Источники глюкозы

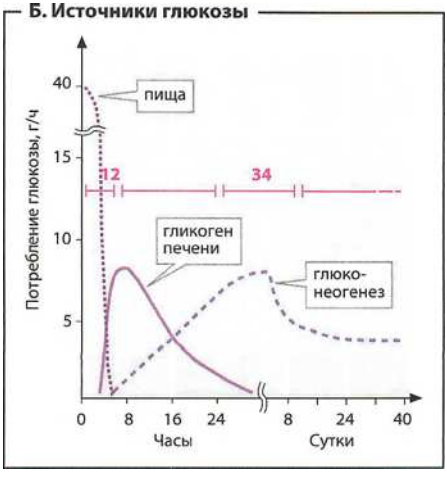
На рисунке представлен график потребления глюкозы, начиная с последнего приема пищи. При исчерпании глюкозы, извлеченной из пищи, на протяжении 8–12 ч источником глюкозы в организме служит гликоген. В это же время начинается активация глюконеогенеза, который через 1–2 дня становится единственным источником глюкозы. Как было сказано выше, примерно через неделю после начала голодания глюконеогенез ослабевает, чтобы сохранить мышечные белки.

В. Содержание метаболитов

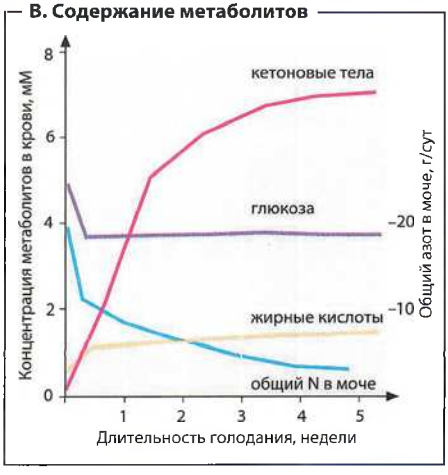
Характер изменения метаболизма при голодании виден из зависимости концентрации метаболитов в крови от времени. В первые дни голодания уровень глюкозы в крови снижается до постоянного значения 3,5–4 ммоль/л. Выведение азота с мочой (синяя кривая) тоже замедляется, что связано с ослаблением протеолиза в мышечной ткани. При этом чрезвычайно сильно увеличивается концентрация кетоновых тел, и через 3–4 недели она в два раза превышает концентрацию глюкозы.



Б. Источники глюкозы



В. Содержание метаболитов



Питание

ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Сбалансированная диета должна содержать множество различных компонентов, включая *белки*, *углеводы*, *жиры*, *минеральные вещества*, *воду* и *витамины*. В зависимости от рациона питания эти компоненты могут содержаться в самых разных пропорциях. Но поскольку некоторые компоненты пищи *незаменимы* и необходимы человеку для жизни, они обязательно должны употребляться регулярно. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и национальные экспертные комиссии некоторых стран публикуют рекомендуемые суточные нормы потребления питательных веществ.

А. Энергетические потребности организма

Необходимое человеку количество энергии теперь принято выражать в килоджоулях в сутки (кДж/сут), а раньше выражали в килокалориях (ккал/сут; 1 ккал = 4,187 кДж). Представленные на рисунке значения соответствуют суточным нормам для здорового взрослого человека с нормальной массой тела. Однако реальные требования организма зависят от возраста, пола, массы тела и, что очень важно, физической активности человека. Например, энергетические потребности спортсменов могут составлять 12 000–17 000 кДж/сут.

В соответствии с рекомендованными нормами половину потребляемой энергии человек должен получать из углеводов, не больше трети — из жиров, а остальное — из белков. При правильном подсчете энергетического содержания суточного рациона выясняется, что значительная доля калорий может поступать в организм с *алкогольными напитками*, о чем часто забывают. Энергетическая ценность этилового спирта составляет около 30 кДж/г (с. 336).

При положительном балансе энергии (при избыточном питании) питательные компоненты превращаются в запасные вещества (гликоген, жиры и белки), которые организм может расходовать при отрицательном энергетическом балансе.

Б. Питательные вещества

Из пищевых **белков** организм получает аминокислоты для эндогенного биосинтеза белка. Избыток аминокислот расщепляется для получения энергии (с. 170). Многие аминокислоты являются *гликогенными*, т. е. могут быть превращены в глюкозу (с. 178).

Белки — необходимый компонент питания, поскольку они являются источником **незаменимых аминокислот**, которые организм человека не способен синтезировать самостоятельно (с. 184). Но некоторые аминокислоты могут заменять друг друга. Например, человек может синтезировать тирозин, который является незаменимой аминокислотой, путем гидроксилирования фенилаланина, а цистеин получать из метионина.

Минимальная суточная потребность в белке составляет 37 г для мужчин и 29 г для женщин, но рекомендованная суточная норма превышает эти значения примерно в два раза. Нормы для беременных и кормящих женщин еще выше. Но важно не только количество, но и биологическое качество продуктов. Белки, не содержащие незаменимых аминокислот или содержащие их только в небольшом количестве, обладают низкой питательной ценностью, и поэтому для пополнения баланса их требуется больше. Например, бобовые растения содержат очень мало метионина, а белки пшеницы и кукурузы бедны лизином. В отличие от растительных белков, белки животного происхождения обычно обладают высокой питательной ценностью (за исключением коллагенов и желатины).

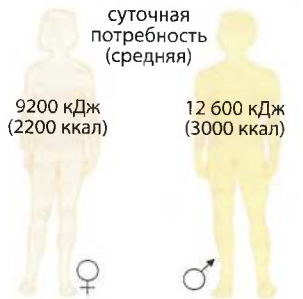
Углеводы — распространенный и легкоусваиваемый источник энергии, но не незаменимый. В пищевых продуктах они находятся в виде *моносахаридов* (в меде и фруктах) или *дисахаридов* (в молоке — в виде лактозы, в подслащенных продуктах — в виде сахарозы). Расщепляемые *полисахариды* содержатся в продуктах как растительного, так и животного происхождения (соответственно крахмал и гликоген). Обычно углеводы вносят значительный вклад в пополнение энергетических ресурсов организма, но, как уже было сказано, не являются незаменимыми.

Жиры — главный пищевой источник энергии. В пересчете на граммы они обеспечивают примерно вдвое больше энергии, чем белки или углеводы. Жиры — незаменимый источник *жирорастворимых витаминов* (с. 402) и *полиненасыщенных жирных кислот* (с. 48), необходимых для синтеза мембранных липидов и эйкозаноидов (с. 448). Кроме жиров, существуют и другие пищевые липиды (с. 46), в том числе холестерин.

Минеральные вещества и микроэлементы образуют весьма разнородную группу незаменимых веществ. Их принято подразделять на *макроэлементы* и *микроэлементы* (с. 394).

Витамины — еще один незаменимый компонент пищи. Животным и человеку они требуются в очень малом количестве для синтеза коферментов и сигнальных молекул (с. 402).

А. Энергетические потребности организма





Б. Питательные вещества



Состав тела



Энергетическое содержание

	Количество в организме, кг	Энергетическое содержание, кДж/г (ккал/г)	Суточная потребность, г а	б	в	Основная функция	Незаменимые компоненты
Белки	10	17 (4,1)	♂ 37	55	92	источник аминокислот и энергии	незаменимые аминокислоты: Val, Leu, Ile, Lys, Phe, Trp, Met, Thr, His
			♀ 29	45	75		
Углеводы	1	17 (4,1)	0	390	240–310	источник энергии (глюкоза), энергетический резерв (гликоген), пищевые волокна (целлюлоза), структурные компоненты (кости, хрящи, слизь)	не содержат
Жиры	10–15	38 (9,3)	10	80	130	источник энергии, главный энергетический резерв, растворитель для витаминов, источник незаменимых жирных кислот	полиненасыщенные жирные кислоты, 10 г/сут: линолевая, линоленовая, арахидоновая
Вода	35–40	0	2400	–	–	растворитель, структурный элемент клеток, диэлектрик, реакционный компонент, регулятор температуры	
Минеральные вещества	3	0				структурные компоненты, электролиты, кофакторы ферментов	макро- и микроэлементы
Витамины	–	–				компоненты ферментов, предшественники сигнальных молекул, окислительно-восстановительный баланс	жирорастворимые и водорастворимые витамины

а — минимальная суточная норма; б — рекомендуемая суточная норма;
в — реальное потребление в развитых странах

МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И СЛЕДОВЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

A. Минеральные вещества

В количественном отношении главным незаменимым неорганическим компонентом пищи является **вода**. Организму взрослого человека в сутки требуется 2–3 л воды, которую он получает в виде напитков и компонентов твердой пищи; кроме того, некоторое количество воды выделяется в реакциях *дыхательной цепи* (с. 130). Особая роль воды в обеспечении процессов жизнедеятельности подробно обсуждалась ранее (с. 32).

Необходимые для жизни минеральные вещества подразделяют на **макроэлементы** (суточная потребность > 100 мг) и **микроэлементы** (*следовые элементы*, суточная потребность < 100 мг). К макроэлементам относятся такие **электролиты**, как *натрий* (Na), *калий* (K), *кальций* (Ca) и *магний* (Mg), а также неметаллы *хлор* (Cl), *фосфор* (P) и *сера* (S).

Незаменимые для организма микроэлементы требуются лишь в очень небольшом количестве (с. 12). К этой группе веществ относятся *железо* (Fe), *цинк* (Zn), *марганец* (Mn), *медь* (Cu), *кобальт* (Co), *хром* (Cr), *селен* (Se), *молибден* (Mo) и *йод* (I). Фтор (F) не является незаменимым элементом, но способствует формированию здоровых костей и зубов (с. 358). Возможно, в список незаменимых элементов следовало бы включить *олово* и *ванадий*. Роль *никеля*, *брома*, *мышьяка*, *кадмия*, *бария*, *стронция* и *кремния* в процессах жизнедеятельности все еще однозначно не установлена.

Во второй колонке таблицы приведено усредненное **количество** минеральных компонентов в теле взрослого человека массой 65 кг. В четвертой колонке указаны *средние* **рекомендованные нормы** потребления этих элементов также для взрослого человека. Обычно детям, беременным и кормящим женщинам, а также больным людям требуется больше минеральных веществ в пересчете на килограмм массы тела, чем здоровым мужчинам.

Поскольку человеческий организм способен запасать многие минеральные вещества, отклонения от суточной нормы с течением времени могут выравниваться. В организме запасаются такие минеральные вещества, как *вода*, которая распределяется по всему телу, *кальций* в виде апатита в костях (с. 358), *йод* в составе тиреоглобулина в щитовидной железе (с. 436) и *железо* в составе ферритина и гемосидерина в костном мозге, селезенке и печени (с. 398). Местом хранения большинства микроэлементов является печень. Метаболизм многих минеральных веществ регулируется *гормонами*, в частности, это касается всасывания и выведения H_2O, Na^+, Ca^{2+} и фосфатов (с. 344), а также запасания Fe^{2+} и I^-.

Всасывание минеральных компонентов из пищи обычно происходит в соответствии с нуждами организма, а иногда зависит от рациона питания. Важный пример касается всасывания *кальция* (с. 396). Лактат и цитрат способствуют всасыванию кальция, тогда как фосфаты, щавелевая кислота и фитол ингибируют этот процесс, образуя комплексы и нерастворимые соли.

Недостаточность минеральных компонентов в организме — довольно распространенное явление и может иметь множество причин, включая несбалансированное питание, нарушение всасывания и различные заболевания (с. 400). *Недостаток кальция* может приводить к рахиту, остеопорозу и другим патологиям. *Дефицит хлорида* возникает вследствие значительных потерь этого аниона при обильной рвоте. В некоторых районах Центральной Европы нередки случаи *недостаточности йода*, приводящей к развитию зоба (с. 436), что объясняется низким содержанием йода в пищевых продуктах. *Дефицит магния* может быть связан с нарушениями пищеварения или несбалансированным питанием, например при алкоголизме. Недостаточность микроэлементов часто приводит к изменениям картины крови, включая анемию.

В последней колонке таблицы названы некоторые биологические функции минеральных веществ. Следует подчеркнуть, что практически все **макроэлементы** в организме выполняют функцию *питательных веществ* или *электролитов*. Йод в составе йодтиронинов (с. 436) и кальций (с. 418) играют роль *сигнальных веществ*. Большинство **микроэлементов** выполняет функцию *кофакторов белков*, особенно ферментов. В количественном отношении наиболее важную роль играют *железосодержащие белки* — гемоглобин, миоглобин и цитохромы. Цинк входит в состав 300 различных *цинксодержащих белков*. *Медь* — компонент оксидаз, переносящих электроны на кислород. К этой группе ферментов относятся цитохром *c*-оксидаза, супероксиддисмутаза, моноаминоксидаза, тирозиназа и лизилоксидаза.

А. Минеральные вещества

Вещество	Содержание*, г	Основной источник	Суточная норма, г	Функция/тканевая принадлежность
Вода	35 000–40 000	напитки, вода в твердой пище, из метаболизма (300 г)	1200 900	растворитель, структурный элемент клеток, диэлектрик, охладитель, транспортная среда, реагент
Макроэлементы (суточная норма > 100 мг)				
Na	100	столовая соль	1,1–3,3	регуляция осмоса, мембранного потенциала, метаболизм минеральных веществ
K	150	овощи, фрукты, злаки	1,9–5,6	мембранный потенциал, метаболизм минеральных веществ
Ca	1300	молоко, молочные продукты	0,8	образование костей, свертывание крови, сигнальная молекула
Mg	20	зеленые овощи	0,35	образование костей, кофактор ферментов
Cl	100	столовая соль	1,7–5,1	метаболизм минеральных веществ
P	650	мясо, молоко, злаки, овощи	0,8	образование костей, энергетический метаболизм, метаболизм нуклеиновых кислот
S	200	S-содержащие аминокислоты (Cys, Met)	0,2	метаболизм липидов и углеводов, образование конъюгатов
Микроэлементы			мг	
Fe	4–5	мясо, печень, яйца, овощи, картофель, злаки	10	гемоглобин, миоглобин, цитохромы, Fe/S-кластеры
Zn	2–3	мясо, печень, злаки	15	белки «цинковые пальцы», запасание инсулина, ферменты
Mn	0,02	во многих продуктах	2–5	ферменты
Cu	0,1–0,2	мясо, овощи, фрукты, рыба	2–3	оксидазы
Co	<0,01	мясо	следы	витамин B_{12}
Cr	<0,01		0,05–0,2	неизвестно
Mo	0,02	злаки, орехи, овощи	0,15–0,5	окислительно-восстановительные системы
Se		овощи, мясо	0,05–0,2	селеновые ферменты
I	0,03	морепродукты, йодированная соль, питьевая вода	0,15	тироксин
Требования точно неизвестны				металлы неметаллы
F		питьевая вода (фторированная), чай, молоко	0,0015–0,004	кости, зубная эмаль

*Содержание в теле взрослого человека массой 65 кг

МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ

А. Функции кальция

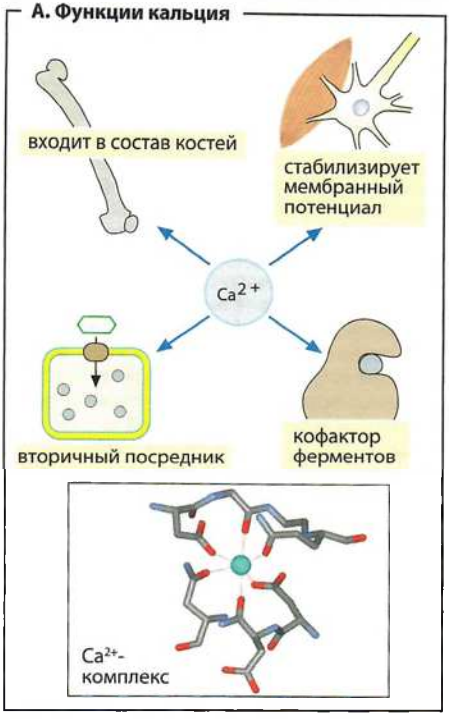
В теле человека содержится 1–1,5 кг Ca^{2+}, большая часть которого (~99%) локализована в минеральном веществе костей и зубов (с. 358).
Кроме того что кальций является **неорганическим компонентом костей**, он еще выполняет функцию **вторичного посредника** в сигнальных путях (с. 418). Например, ионы Ca^{2+} регулируют такие клеточные функции, как *экзоцитоз* нейромедиаторов или *мышечные сокращения* (с. 224, 352, 368). В качестве кофакторов ферментов ионы Ca^{2+} играют важнейшую роль в системе *свертывания крови* (Ca^{2+} — фактор IV, с. 304). Ионы Ca^{2+} активируют многие метаболические ферменты, например *изоцитратдегидрогеназу*, *2-оксоглутаратдегидрогеназу* и *ПДГ-фосфатазу*. Кроме того, внеклеточный кальций выступает в роли **стабилизатора мембранного потенциала**. Внеклеточная и внутриклеточная концентрация Ca^{2+} строго регулируется (**В** и с. 418).
Белки связывают ионы Ca^{2+} в виде комплексов через кислородсодержащие лиганды, особенно карбоксильные группы и карбонильные группы пептидных связей.

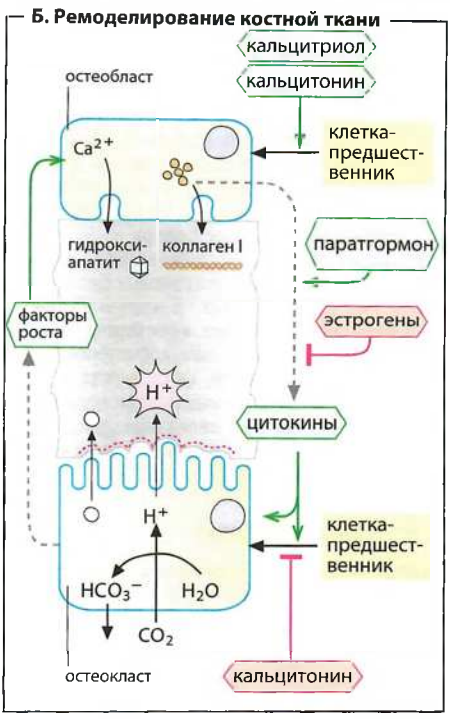
Б. Ремоделирование костной ткани

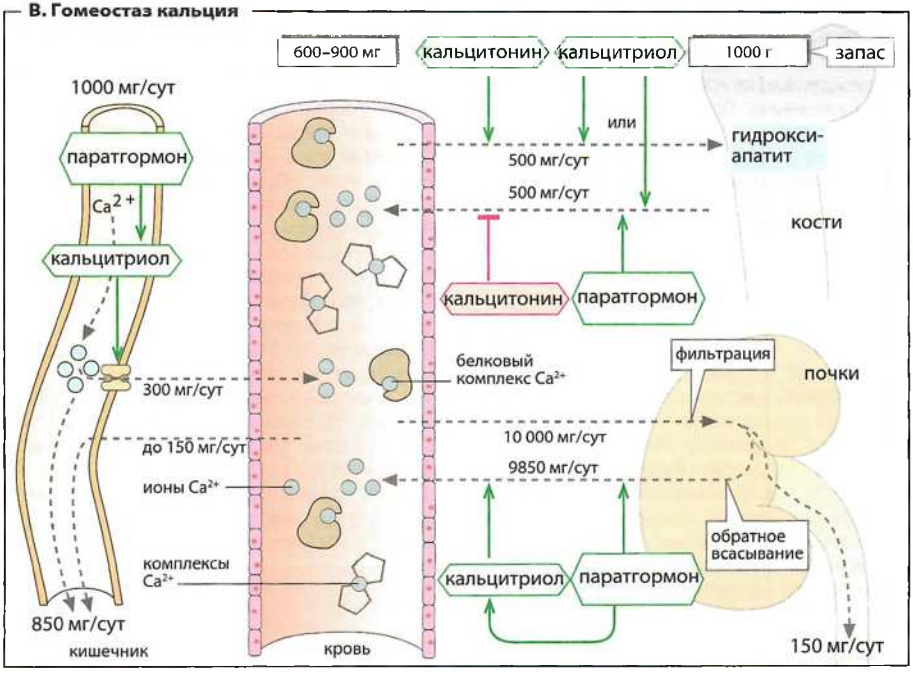
В регуляции отложения Ca^{2+} в костях (*минерализация*) и его *мобилизации* из костей участвуют как минимум 15 гормонов и гормоноподобных сигнальных молекул. Они оказывают значительное влияние на созревание и активность костных клеток.
Остеобласты откладывают коллаген, а также ионы Ca^{2+} и фосфаты, тем самым создавая новое вещество костей, тогда как **остеокласты**, которые образуются из макрофагов, секретируют ионы H^+ и коллагеназы, растворяющие кости (*ремоделирование костей*). Остеокласты и остеобласты взаимно активируют друг друга, секретируя **цитокины** (с. 450) и **факторы роста** (с. 446). Это позволяет поддерживать равновесие в формировании и растворении костной ткани.
За поддержание уровня кальция в организме отвечают гормоны кальцитриол, паратиреоидный гормон и кальцитонин. **Паратиреоидный гормон** (паратгормон) способствует высвобождению Ca^{2+}, индуцируя выделение цитокинов остеобластами. Цитокины стимулируют развитие зрелых остеокластов из клеток-предшественников (внизу). **Кальцитонин** ингибирует этот процесс. В то же время он способствует развитию остеобластов (вверху). Эстрогены в норме ингибируют стимуляцию дифференцировки остеокластов остеобластами. Если действие эстрогена ослабевает, остеокласты начинают преобладать, и происходит усиленное растворение костной ткани (остеопороз, с. 366). Влияние стероидного гормона **кальцитриола** (с. 56) на костную ткань является комплексным. С одной стороны, он способствует образованию костей, стимулируя дифференцировку остеобластов (вверху). Этот процесс особенно важен для маленьких детей, у которых недостаточность кальцитриола может приводить к нарушению минерализации (**рахит**, с. 400). С другой стороны, кальцитриол повышает содержание Ca^{2+} в крови, мобилизуя его из костной ткани. Поэтому *гипервитаминоз* (с. 402) — передозировка витамина D (холекальциферола, предшественника кальцитриола) может приводить к таким же нежелательным последствиям для развития скелета, как и дефицит этого витамина.

В. Гомеостаз кальция

Метаболизм ионов Ca^{2+} в организме здорового взрослого человека находится в равновесном состоянии. Примерно 1 г Ca^{2+} в сутки человек получает с пищей, из этого количества усваивается около 300 мг. Примерно такое же количество выводится. Количество отложенного в костях и вымытого из них кальция составляет около 500 мг в сутки. Детям в период быстрого роста, а также беременным и кормящим женщинам кальция нужно больше. Наибольшее количество кальция содержится в молоке и молочных продуктах, особенно сыре.
Кальцитриол и паратиреоидный гормон, с одной стороны, и кальцитонин — с другой обеспечивают более или менее постоянное содержание Ca^{2+} в плазме крови и во внеклеточном пространстве (80–110 мг/л, 2,0–2,6 мМ). Меньше половины этого количества представлено биохимически активными свободными ионами Ca^{2+}. Пептидный **паратиреоидный гормон** (ПТГ, 84 аминокислотных остатка) и стероид **кальцитриол** (с. 56) прямо или косвенно способствуют процессам, повышающим содержание кальция в крови. Кальцитриол усиливает всасывание Ca^{2+} в кишечнике и почках, индуцируя транспортные системы. ПТГ поддерживает эти процессы, стимулируя биосинтез кальцитриола в почках. Кроме того, он напрямую стимулирует всасывание Ca^{2+} почками (с. 344) и высвобождение Ca^{2+}из костей (**Б**). Антагонист ПТГ **кальцитонин** (32 аминокислотных остатка) препятствует этим процессам.


А. Функции кальция
входит в состав костей
стабилизирует мембранный потенциал
Ca2+
вторичный посредник
кофактор ферментов
Ca2+-комплекс


Б. Ремоделирование костной ткани
кальцитриол
кальцитонин
остеобласт
Ca2+
клетка-предшественник
гидроксиапатит
коллаген I
паратгормон
факторы роста
эстрогены
H+
цитокины
HCO3−
H2O
CO2
остеокласт
кальцитонин


В. Гомеостаз кальция
600–900 мг
кальцитонин
кальцитриол
1000 г
запас
1000 мг/сут
паратгормон
Ca2+
кальцитриол
или
500 мг/сут
гидроксиапатит
500 мг/сут
кости
кальцитонин
паратгормон
белковый комплекс Ca2+
фильтрация
почки
300 мг/сут
до 150 мг/сут
10 000 мг/сут
9850 мг/сут
ионы Ca2+
обратное всасывание
комплексы Ca2+
кальцитриол
паратгормон
850 мг/сут
кишечник
кровь
150 мг/сут

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

А. Формы железа в организме

Железо (Fe) в количественном отношении — самый важный микроэлемент в организме (с. 394). В теле человека содержится 4–5 г железа — примерно как в обычном гвозде. В организме железо существует почти исключительно в виде комплексов с белками. Около 73% железа содержится в **гемовых белках** (с. 96, 198), главным образом в гемоглобине (66%, вверху слева), миоглобине (6%) и в гемовых ферментах (всего 1%). Еще примерно 1% железа находится в виде **железосерных кластеров** (вверху справа), которые играют роль кофакторов в реакциях дыхательной цепи, фотосинтеза и других окислительно-восстановительных процессов (с. 132). Остальные 26% железа находятся в составе **транспортных** и **запасных белков** (таких, как трансферрин и ферритин, **Б**).

Б. Метаболизм железа

Всасывание. Метаболизм железа регулируется на уровне всасывания (с. 400). В пище железо содержится либо в виде белковых комплексов, либо в виде свободных ионов Fe^{3+}. Рекомендованная суточная норма потребления железа составляет 10 мг (15 мг для женщин до наступления менопаузы), но лишь 10–15% этого количества всасывается в организме. Всасываться могут только свободные ионы Fe^{2+}. Восстановление Fe^{3+} до Fe^{2+} происходит под действием *ферриредуктазы* на поверхности эпителиальных клеток кишечника. Поэтому такие восстанавливающие агенты в составе пищи, как аскорбиновая кислота (с. 404), способствуют всасыванию железа. В энтероцитах ионы Fe^{2+} связываются с *мобилферрином* и **ферритином** (подробности на с. 400). Далее с помощью переносчиков ионы Fe^{2+} попадают в кровь, где окисляются до Fe^{3+} под действием *ферроксидазы* (церулоплазмина) и связываются с *трансферрином*.

Железо в составе гема тоже может полностью всасываться в тонкой кишке, что вносит заметный вклад в процесс всасывания железа в целом. Однако некоторые пищевые компоненты связывают железо необратимо.

Транспорт. За транспорт железа в плазме крови отвечает белок **трансферрин** — β-глобулин с массой 80 кДа. Мономерный белок состоит из двух похожих доменов, каждый из которых способен очень прочно связывать ион Fe^{3+}. Обычно железом занята только половина всех центров связывания на молекуле трансферрина.

В таких секретах организма, как слюна, слезы и молоко, содержатся похожие транспортные белки, называемые *лактоферринами* (внизу справа). Трансферрин и лактоферрины поддерживают низкую концентрацию *свободного* железа в жидкостях организма (менее 10^{-10} моль/л), и это очень важно, поскольку в более высокой концентрации железо становится токсичным (с. 298). Кроме того, низкая концентрация железа предотвращает размножение бактерий, для которых железо является фактором роста.

Подобно ЛПНП (с. 292), трансферрин и лактоферрины связываются клетками с помощью *рецепторов трансферрина* в процессе *опосредованного рецепторами эндоцитоза* (с. 224).

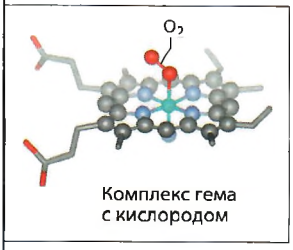
Эритропоэз. Значительная доля железа после всасывания используется в костном мозге для образования красных кровяных клеток. *Феррохелатаза* встраивает ионы Fe^{2+} в ранее синтезированные тетрапиррольные структуры на самом последнем этапе биосинтеза гема (с. 198).

Рецикл. От 2,5 до 3 г железа циркулирует в организме в комплексе с гемоглобином (*гемовое железо*). Однако со временем эритроциты стареют, их мембранные липиды и цитоскелет повреждаются. Примерно после 120 дней жизни эти старые эритроциты поглощаются макрофагами и расщепляются в селезенке и других органах. Органическая часть гема окисляется до билирубина (с. 200), а железо опять попадает в плазму крови. Количество железа, образующееся за сутки в результате распада гема, намного превышает поступившее за такое же время из кишечника.

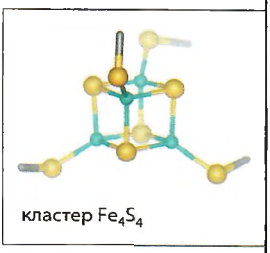
Хранение. Избыточное железо включается в ферритин и хранится в такой форме в печени, селезенке и костном мозге. Молекула апоферритина состоит из 24 субъединиц и имеет форму полой сферы. Апоферритин (внизу слева) связывает ионы Fe^{2+}, которые окисляются до Fe^{3+}, а затем откладываются внутри сферы в виде *ферригидрита*. Каждая молекула ферритина может содержать несколько тысяч ионов железа. Оставшийся избыток железа передается ферритином **гемосидерину** — еще одной молекуле, способной запасать железо, из которой железо извлекается с большим трудом.

Выведение (не показано). Железо выводится из организма с экскрементами (вместе с желчью и клетками кишечника), а также с потом, мочой и отшелушивающимися клетками кожи. При открытых ранах организм теряет около 0,6 мг железа с каждым миллилитром крови. По этой же причине потребность в железе у женщин репродуктивного возраста выше, чем у других групп населения.

А. Формы железа в организме



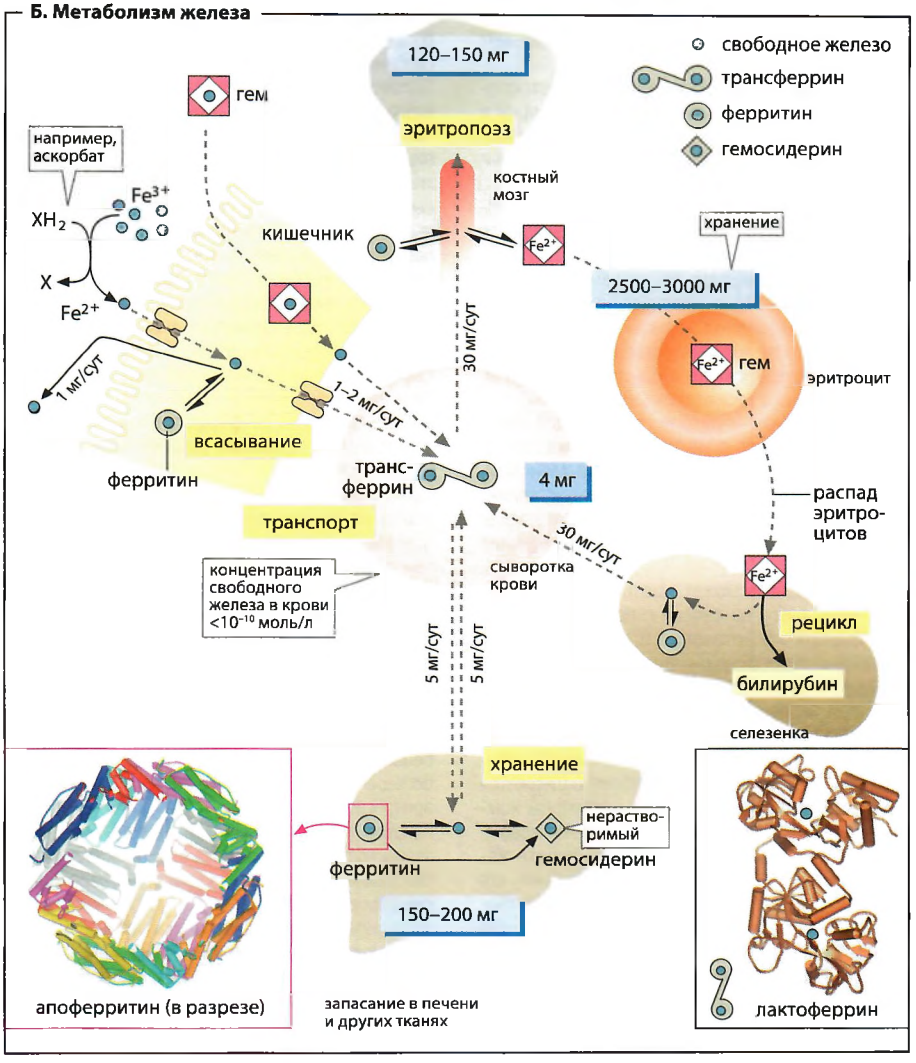




1. Гемовое железо

2. Негемовое железо

Б. Метаболизм железа



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Болезни, связанные с *неправильным питанием*, распространены достаточно широко. *Недоедание* все еще остается глобальной проблемой человечества и причиной множества вторичных заболеваний. Однако в развитых странах, напротив, серьезной проблемой являются заболевания, связанные с *избыточным питанием* (с. 342).

А. Недостаточность минеральных веществ

Существует целый ряд заболеваний, связанных с недостаточностью в организме минеральных компонентов.

Дефицит кальция может приводить к *остеопорозу* (с. 366), *рахиту* у детей и *остеомаляции* у взрослых. Главными причинами всех трех заболеваний являются гормональные нарушения или нарушения метаболизма витаминов.

Дефицит селена приводит к различным патологическим состояниям, и все они связаны с недостатком селеноцистеина (с. 62).

Дефицит йода нередко встречается в странах Центральной Европы. Неадекватная выработка гормонов щитовидной железы (с. 436) может приводить к возникновению *зоба*.

Дефицит фтора является одним из факторов, способствующих развитию *кариеса* (с. 358).

Болезнь Менкеса — редкое генетическое заболевание, связанное с аномалиями белка, ответственного за транспорт меди (белка Менкеса), на базолатеральной мембране клеток слизистой оболочки. Это мешает выходу ионов меди в кровь, в результате чего возникает **дефицит меди**.

Дефицит железа может иметь несколько причин. Чаще всего он связан с потерями железа в результате *кровотечений* и реже — с *недостаточным потреблением* или *нарушением всасывания* железа. *Повышение потребности* в железе при активном росте и при беременности тоже могут стать причиной недостаточности. Часто от дефицита железа страдают *вегетарианцы*, поскольку в их рационе питания содержится меньше железа и, кроме того, некоторые компоненты растительной пищи затрудняют всасывание железа. При значительном дефиците железа может нарушаться синтез гемоглобина, что приводит к *железодефицитной анемии*. Эритроциты у таких людей мельче, и гемоглобина в них содержится меньше. Поскольку структура клеточных мембран тоже нарушается, эритроциты раньше подвергаются уничтожению.

Б. Всасывание железа и гемохроматозы

Реже встречаются патологии, связанные с **избытком железа** в организме. Эти заболевания, называемые гемохроматозами, либо имеют *генетическую природу*, либо вызваны многократными *переливаниями крови*. Поскольку организм не может усилить выведение железа, с годами в теле больного оно накапливается, главным образом в виде **гемосидерина** (с. 398), что приводит к нарушению функции органов (например, к *циррозу печени* или *сахарному диабету*). Самая простая форма лечения заключается в осуществлении *веносекции*, поскольку большая часть железа содержится в виде гемоглобина в эритроцитах (с. 398).

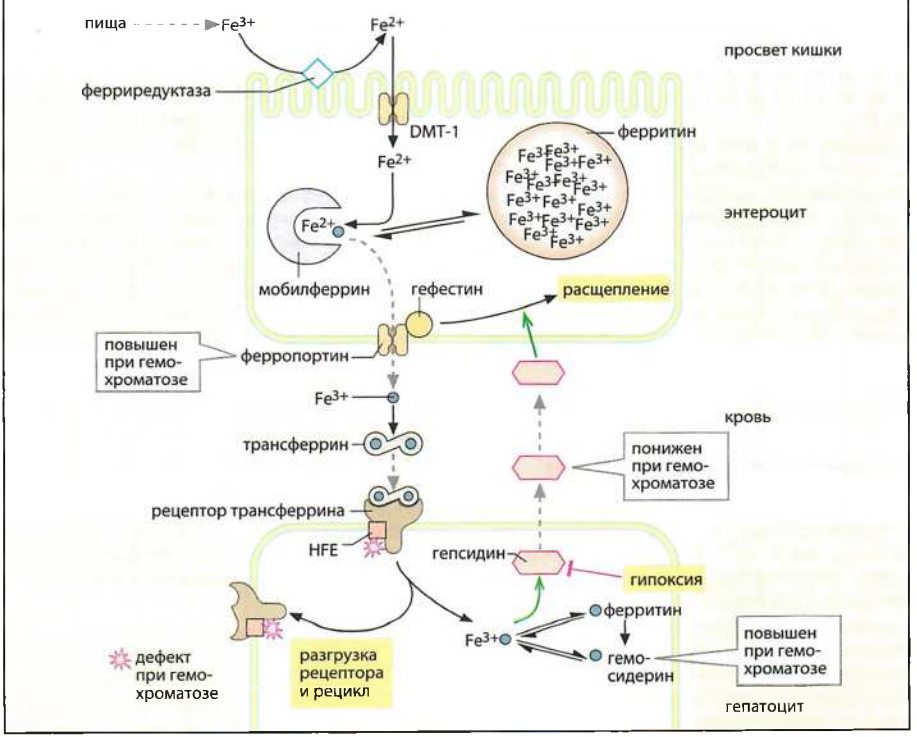
Процесс всасывания железа в кишечнике достаточно сложен. Ионы Fe^{2+}, образующиеся в результате ферментативного восстановления железа из пищи (с. 398), проникают в эпителиальные клетки кишечника с помощью *переносчика двухвалентных ионов* (**DMT-1**) и связываются с транспортным белком **мобилферрином**. При адекватном поступлении железа в организм мобилферрин переносит железо к белку **ферритину** (с. 398). Поскольку продолжительность жизни энтероцитов составляет лишь несколько дней, железо, запасенное в клетках слизистой оболочки кишечника, быстро выводится с экскрементами. Но если железа не хватает, оно из энтероцитов выводится в кровь переносчиком **ферропортином**, действующим вместе с белком **гефестином**. В крови железо связывается с **трансферрином** (с. 398). Таким образом, транспортная активность ферропортина определяет скорость всасывания железа. Количество молекул ферропортина в мембранах клеток кишечника регулируется белком **гепсидином**, который синтезируется в печени и высвобождается в кровь при наличии достаточного количества железа. Гепсидин связывается с ферропортином и вызывает его интернализацию и *расщепление* в лизосомах. Таким образом, гепсидин ослабляет всасывание железа. При *гипоксии* секреция гепсидина ослабевает. Поэтому в такой ситуации всасывается больше железа и образуются дополнительные эритроциты.

Гемохроматозы генетической природы обычно вызваны мутацией гена белка **HFE**, участвующего в связывании и интернализации трансферрина его **рецепторами**. Дефект белка HFE служит для печени сигналом недостаточности железа, что приводит к снижению секреции гепсидина. Это ослабляет связывание гепсидина с ферропортином, и в результате всасывание железа усиливается.

А. Недостаточность минеральных веществ

Заболевание	Молекулярная причина	Клиническая картина
Рахит (у детей), остеомаляция (у взрослых)	*дефицит кальция*, вызванный отсутствием витамина D (холекальциферола) или УФ света, необходимого для его эндогенного синтеза; нечувствительность к витамину D	размягчение костей, дефекты зубов, гипотония мышц и судороги
Дефицит селена	*недостаток селена* в пище, нарушение синтеза селенсодержащих белков из-за отсутствия селеноцистеина (с. 62)	ювенильная кардиомиопатия, вырождение суставов, нейродегенеративные изменения, миопатии
Зоб	гипертрофия щитовидной железы из-за *недостатка йода* (с. 436)	увеличение щитовидной железы
Болезнь Менкеса	*недостаток меди*, вызванный дефицитом транспортного белка в кишечнике; сниженная активность медьсодержащих ферментов	депигментация кожи, хрупкие закрученные волосы
Кариес	химическая лабильность зубной эмали, вызванная *недостатком фтора*	распад зубов, деминерализация дентина
Железодефицитная анемия	*недостаток железа* в результате неправильного питания, кровотечений, повышенной потребности в железе, снижения концентрации гемоглобина	слабость, утомляемость

Б. Всасывание железа и гемохроматозы



ВИТАМИНЫ I

Витамины — незаменимые органические соединения, которые не образуются в организме животных, но в малых количествах необходимы им для нормального метаболизма. Большинство витаминов являются **предшественниками коферментов**, а в некоторых случаях предшественниками **гормонов** или выступают в роли **антиоксидантов**. Потребности в витаминах различны для разных видов организмов, а также зависят от возраста, пола и физиологического состояния (беременность, грудное вскармливание, физическая активность, качество питания).

А. Источники витаминов

В сбалансированной диете обычно содержатся все необходимые витамины в достаточном количестве. Дополнительным источником витаминов служит микрофлора кишечника, однако витамины образуются в тех участках кишечника, где всасывание происходит слабо. Недоедание и неправильное питание (несбалансированная диета у пожилых людей, алкоголиков, употребление готовых продуктов и полуфабрикатов), а также нарушение всасывания могут приводить к недостаточности витаминов и **гиповитаминозу**, а в особенно тяжелых случаях — к авитаминозу. Некоторые виды лечения, уничтожающие кишечную флору, например прием антибиотиков, тоже могут приводить к недостатку витаминов (K, B_{12} и H).

Поскольку лишь некоторые витамины (A, D, E и B_{12}) могут накапливаться в организме, недостаток витаминов в рационе питания очень быстро приводит к **заболеваниям**. Часто они затрагивают кожу, клетки крови и нервную систему. Для улучшения состояния следует оптимизировать питание и принимать витамины в виде таблеток. Избыток витаминов (только в случае витаминов A, B_6 и D) приводит к **гипервитаминозу**, сопровождающемуся симптомами токсического отравления. Обычно лишние витамины быстро выводятся с мочой.

Б. Жирорастворимые витамины

Витамины подразделяют на жирорастворимые и водорастворимые. К жирорастворимым относятся витамины A, D, E и K, принадлежащие к классу изопреноидов (с. 54).

Витамин А (ретинол) — предшественник всех *ретиноидов*, к которым относятся *ретиналь* и *ретиновая кислота*. Ретиноиды также синтезируются при ферментативном расщеплении провитамина β-каротина. Ретиноиды содержатся в мясных продуктах, тогда как β-каротин присутствует во фруктах и овощах (особенно в моркови). **Ретиналь** участвует в формировании зрительного сигнала в качестве пигмента хромопротеина *родопсина* (с. 378). **Ретиноевая кислота**, подобно стероидным гормонам, влияет на транскрипцию генов в клеточном ядре (с. 429). Она играет роль фактора дифференцировки в процессах роста и развития. Дефицит витамина А может приводить к *куриной слепоте*, *ухудшению зрения* и *нарушению роста*.

Витамин D (холекальциферол) является предшественником гормона *кальцитриола* (*1α,25-дигидроксихолекальциферола*). Вместе с двумя другими гормонами (паратиреоидным гормоном и кальцитонином) кальцитриол регулирует метаболизм кальция (с. 396). Витамин D может синтезироваться в коже в ходе фотохимической реакции из 7-дегидрохолестерина — промежуточного продукта синтеза холестерина (с. 166). Дефицит витамина D возникает в тех случаях, когда кожа не получает достаточного количества ультрафиолетового света, а в пище недостаточно витамина D. Клиническими проявлениями могут быть *рахит* у детей и *остеомаляция* у взрослых. В обоих случаях происходит нарушение минерализации костей (с. 358).

Витамин Е (токоферол) и родственные соединения содержатся только в растениях (например, в проростках пшеницы). В их структуру входит так называемое *хроманольное кольцо*. Витамин Е в основном входит в состав липидной части биологических мембран, где в качестве **антиоксиданта** предохраняет ненасыщенные липиды от воздействия РФК (с. 298) и других радикалов.

Витамин К (филлохинон) и сходные соединения с модифицированными боковыми цепями участвуют в γ-карбоксилировании остатков глутамата в белках в печени и остеобластах (с. 72, 306). К этим белкам относятся *факторы свертывания крови II, VII, IX, X*, *белки С* и *S*, а также *остеокальцин*. Кофактором γ-карбоксилазы является форма витамина, образующаяся в ходе ферментативной восстановительной реакции.

Антагонисты витамина К (такие, как производные *кумарина*) ингибируют эту восстановительную реакцию и, следовательно, сам процесс карбоксилирования. Этот факт используется для ингибирования свертывания крови при *профилактике тромбозов*. Синтезируют витамин бактерии кишечника, но это происходит в толстой кишке, где его всасывание ограниченно.

А. Источники витаминов



здоровое питание

витамины в достаточном количестве

отравление витаминами

витамины A, B_6 и D

недостаточное и неправильное питание, прием антибиотиков, нарушение всасывания

прием витаминов

передозировка

гипервитаминоз

избыток витаминов

моча

болезни

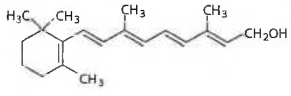
гипо-витаминоз

Б. Жирорастворимые витамины

* Суточная норма для взрослого

Провитамин	Функциональная форма	Функция
β-каротин	ретиналь	зрение
	ретинол	транспорт сахаров
	ретиноевая кислота	развитие, дифференцировка, рост
холестерин	холекальциферол	метаболизм кальция
токоферолы	токоферолы	антиоксиданты и др.
филлохиноны	филлогидрохиноны	свертывание крови (карбоксилирование белков плазмы)

A



β-каротин: фрукты и овощи

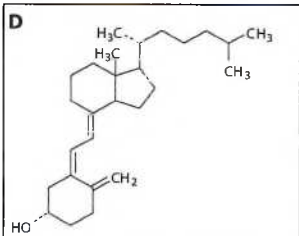
ретинол: *1 мг; молоко, печень, яичный желток

ретиналь: зрительный пигмент

ретинол: кофермент

ретиноевая кислота: сигнальная молекула

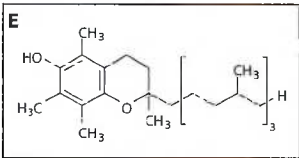
D



холестерин → УФ → холекальциферол: *0,01 мг; печень трески, молоко, яичный желток

кальцитриол: гормон

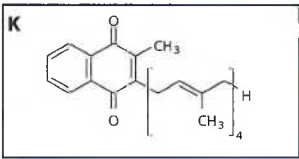
E



токоферолы: *10 мг; злаки, печень, яйца, растительное масло

токоферолы: восстановитель

K



филлохиноны: *0,08 мг; кишечные бактерии, овощи, печень

филлогидрохиноны

ВИТАМИНЫ II

А. Водорастворимые витамины

К водорастворимым витаминам относятся витамины группы В, а также витамины С и Н.

Витамин B_1 (тиамин) содержит остаток *пиримидина* и *тиазольное кольцо*, соединенные метиленовой группой. Активной формой соединения является **тиаминдифосфат** (ТДФ, с. 98), который в качестве кофермента участвует в переносе гидроксиалкильных групп («активированных альдегидов»), например в реакциях окислительного декарбоксилирования 2-оксокислот (с. 122) и в транскетолазной реакции (с. 142). Дефицит тиамина вызывает болезнь *бери-бери*, к симптомам которой относятся неврологические нарушения, сердечная недостаточность и мышечная атрофия.

Витамин B_2 представляет собой комплекс нескольких витаминов.

Рибофлавин является компонентом окислительно-восстановительных коферментов флавинмононуклеотида (ФМН, FMN) и флавинадениндинуклеотида (ФАД, FAD, с. 96). В качестве *простетических групп* **FMN** и **FAD** входят в состав различных оксидоредуктаз. Специфические заболевания, связанные с недостаточностью данного фермента, неизвестны.

Анион фолиевой кислоты **фолат** состоит из *производного птеридина*, *4-аминобензойной кислоты* и одного или нескольких остатков *глутаминовой кислоты* (с. 100). После восстановления до **тетрагидрофолата** (ТГФ, THF) это вещество в качестве кофермента участвует в переносе одноуглеродных фрагментов (C_1-метаболизм). Дефицит фолата приводит главным образом к нарушениям биосинтеза нуклеотидов и пролиферации клеток (*мегалобластная анемия*).

Никотиновая кислота (ниацин) и **никотинамид** необходимы для биосинтеза коферментов **никотинамидадениндинуклеотида** (НАД$^+$, NAD$^+$) и **никотинамидадениндинуклеотидфосфата** (НАДФ$^+$, NADP$^+$) (с. 96, 214). В организме животных никотиновая кислота может образовываться из *триптофана*, но с очень низким выходом. Недостаточность витаминов проявляется в виде заболевания кожи (*пеллагра*), нарушений пищеварения и депрессии.

Пантотеновая кислота представляет собой амид 2,4-дигидрокси-3,3′-диметилмасляной кислоты (пантоевой кислоты) и β-аланина и является предшественником кофермента А (с. 98) и ацилпереносящего белка (АПБ, с. 160). Дефицит наблюдается редко.

Витамин B_6 встречается в виде трех замещенных пиридинов — **пиридоксаля**, **пиридоксина** и **пиридоксамина**. На рисунке изображен пиридоксаль, сордержащий у атома С4 альдегидную группу (–CHO); в молекуле пиридоксина на ее месте расположена спиртовая группа ($-CH_2OH$), а в молекуле пиридоксамина — аминогруппа ($-CH_2NH_2$).

Активная форма витамина B_6, **пиридоксальфосфат** (ПЛФ), является главным коферментом в метаболизме аминокислот (с. 98, 176). *Гликогенфосфорилаза* (с. 146) содержит пиридоксальфосфат в качестве кофактора. Недостаточность витамина B_6 встречается редко.

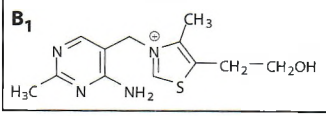
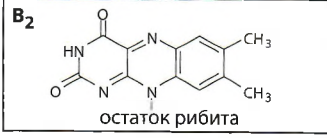
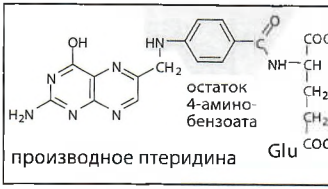
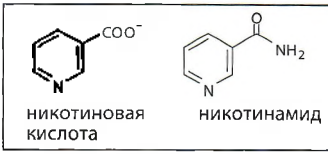
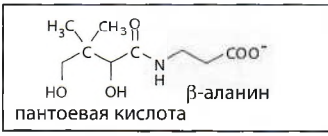
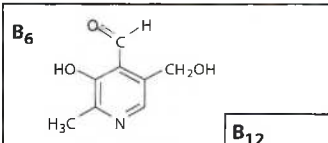
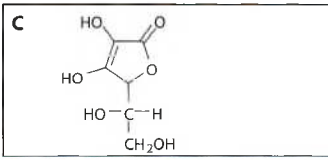
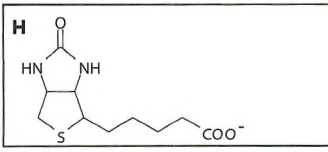
Витамин B_{12} (кобаламин) содержит тетрапиррольную структуру (*коррин*) с атомом кобальта в центре (с. 100). Витамин синтезируется исключительно микроорганизмами и всасывается только в тонкой кишке, когда клетки слизистой желудка секретируют так называемый *внутренний фактор* — гликопротеин, который связывает кобаламин (*внешний фактор*) и предохраняет его от расщепления. Запасов витамина B_{12} в печени достаточно для нормального функционирования организма на протяжении нескольких месяцев. Дефицит витамина обычно связан с отсутствием внутреннего фактора и, следовательно, с нарушением всасывания. Это приводит к такому заболеванию крови, как *пернициозная анемия*. Производные кобаламина участвуют в реакциях перегруппировки.

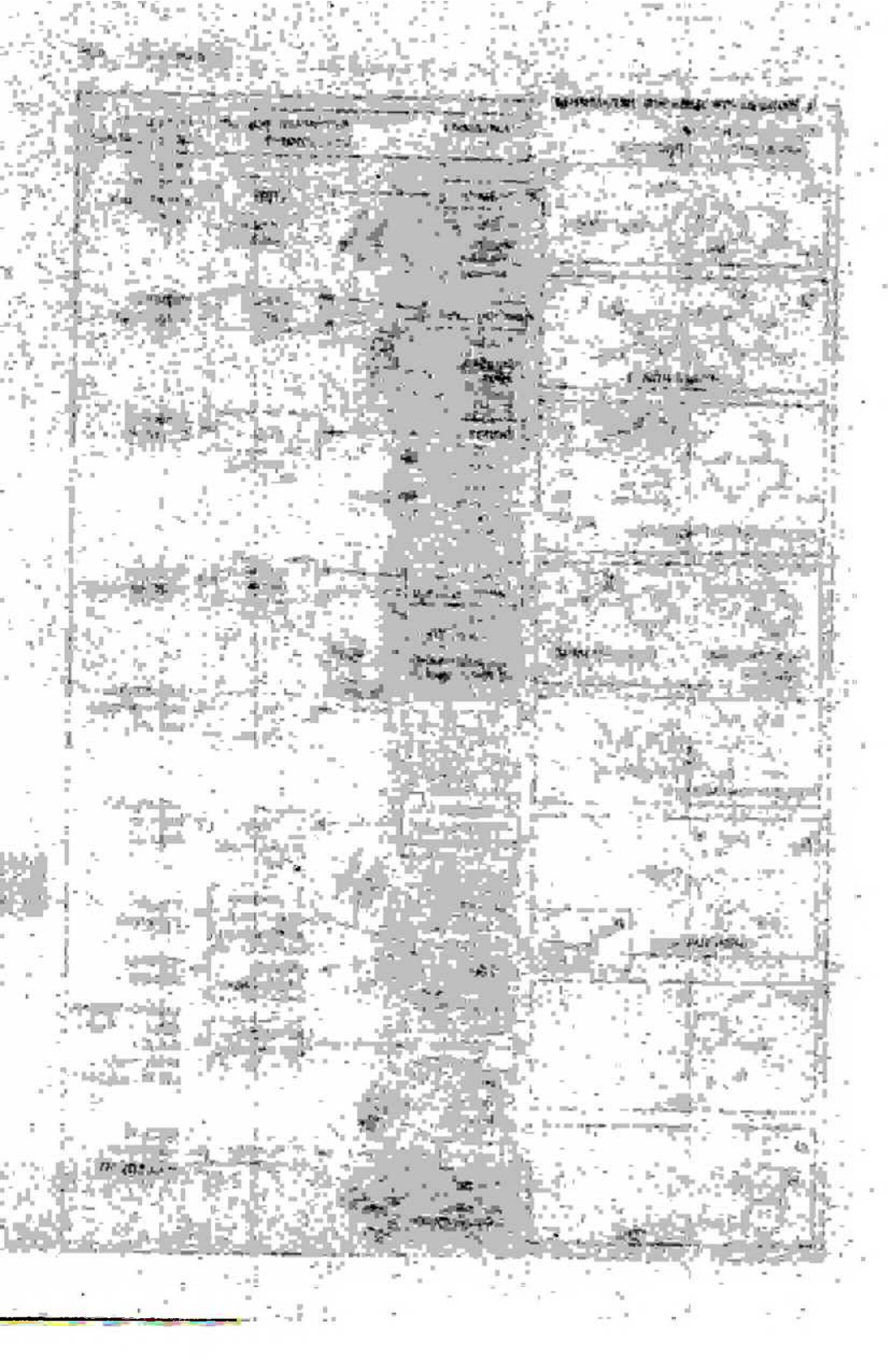
Витамин С — это **L-аскорбиновая кислота** (γ-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты, с. 96). Человек, высшие приматы и морские свинки должны получать витамин С с пищей, поскольку у них нет *L-гулонолактоноксидазы*, катализирующей заключительную стадию превращения глюкозы в аскорбиновую кислоту. Витамина С много в овощах и фруктах, но он разрушается при нагревании. Аскорбиновую кислоту добавляют в качестве антиоксиданта и усилителя вкуса во многие безалкогольные напитки и продукты питания. В организме аскорбиновая кислота служит в качестве восстанавливающего агента (с. 96) при *расщеплении тирозина* и *синтезе коллагена*, *катехоламинов* и *желчных кислот*. Недостаток витамина С проявляется в виде *цинги*, сопровождающейся поражением соединительной ткани, кровотечениями и выпадением зубов.

Витамин Н (**биотин**, с. 98) связывается ковалентной связью с остатками лизина в ферментах, катализирующих реакции карбоксилирования. К биотинзависимым карбоксилазам относятся *пируваткарбоксилаза* и *ацетил-КоА-карбоксилаза* (с. 160). Биотин с высоким сродством ($K_a = 10^{-15}$ М) и специфичностью связывается с белком *авидином*, содержащимся в яичном белке.

A. Водорастворимые витамины

* Суточная норма для взрослого человека

Витамин	Активная форма: кофермент	Функция в метаболизме
B_1 	тиамин *1,5 мг зерно, дрожжи, свинина	ТДФ тиамин-дифосфат	перенос гидрокси-алкильных групп
B_2  остаток рибита	рибофлавин *1,8 мг молоко, яйца	FMN, FAD	перенос водорода
 производное птеридина; остаток 4-амино-бензоата; Glu	фолат *0,2 мг свежие зеленые овощи, печень	ТГФ тетрагидро-фолат	перенос C_1-групп
 никотиновая кислота; никотинамид	никотинат никотинамид *20 мг (или 1,2 г Trp) мясо, дрожжи, фрукты, овощи	NADP NAD	перенос гидрид-иона
 пантоевая кислота; β-аланин	пантотенат *7 мг во многих продуктах	КоА кофермент А	активация карбоновых кислот
B_6  пиридоксаль	пиридоксаль пиридоксин пиридоксамин *2 мг мясо, овощи, цельное зерно	ПЛФ пиридоксаль-фосфат	активация амино-кислот
B_{12} формула на с. 101	кобаламин *0,002 мг мясо, печень, молоко, яйца	5-дезокси-аденозил-кобаламин	изоме-ризация
		метил-кобаламин	метили-рование
C 	аскорбиновая кислота *60 мг фрукты, овощи	аскорбино-вая кислота	стабилизация ферментных систем, кофермент, антиоксидант
H 	биотин *0,1 мг дрожжи, овощи, орехи	биотин	перенос карбоксиль-ных групп



Сигнальные системы

ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

Для функционирования многоклеточного организма его клетки должны иметь возможность обмениваться информацией. Передача информации осуществляется главным образом при посредничестве **сигнальных молекул**, которые могут действовать на малом или большом расстоянии через связывание с **рецепторами**. Большинство клеток способно как принимать, так и посылать сигналы.

Механизмы передачи сигнала («сигнальной трансдукции») у разных организмов основаны на одних и тех же принципах и происходят при участии нескольких групп родственных молекул. Эти механизмы сформировались на ранних этапах эволюции.

А. Передача сигнала

На активность клеток влияют сотни сигналов самой разной природы. К **химическим сигнальным молекулам** относятся *гормоны*, *нейромедиаторы*, *посредники*, *вещества с определенным вкусом или запахом*, *метаболиты* и *компоненты мембран* других клеток. Специализированные клетки, кроме того, могут различать **физические сигналы**, такие, как *свет*, *электрический импульс* или *механические стимулы*. Световое восприятие, например, позволяет животным видеть (с. 378). Механическое воздействие играет роль в работе слухового анализатора и регуляции давления. Ионные каналы, реагирующие на потенциал действия (с. 370), служат рецепторами электрических импульсов.

Подавляющее большинство сигнальных молекул относится к *гидрофильным веществам*. Они связываются с **рецепторными белками** (с. 410) на плазматической мембране клетки-мишени, что вызывает активацию сигнальных путей, в которых принимают участие различные **внутриклеточные сигнальные белки**. Это, в свою очередь, приводит к регуляции активности **эффекторных белков** и изменению поведения клетки. В роли эффекторных белков могут выступать *транскрипционные факторы*, *метаболические ферменты*, *компоненты цитоскелета* и *ионные каналы*. Регуляция поведения клетки путем изменения характера экспрессии ее генов занимает несколько часов, а регуляция метаболизма или концентрации ионов происходит гораздо быстрее (за секунды или минуты).

Небольшие *липофильные сигнальные молекулы* (слева) могут проникать внутрь клеток-мишеней и связываться с внутриклеточными рецепторами, которые обычно функционируют как лигандзависимые **транскрипционные факторы** (с. 428).

Элементы сигнальных путей могут быть связаны между собой различными способами. Это может быть *амплификация* или *расщепление сигнала*, *образование сигнальных сетей*, *перемещение сигнала*, *положительная и отрицательная обратная связь*, *адаптация к интенсивности сигнала* и *отключение сигнала*.

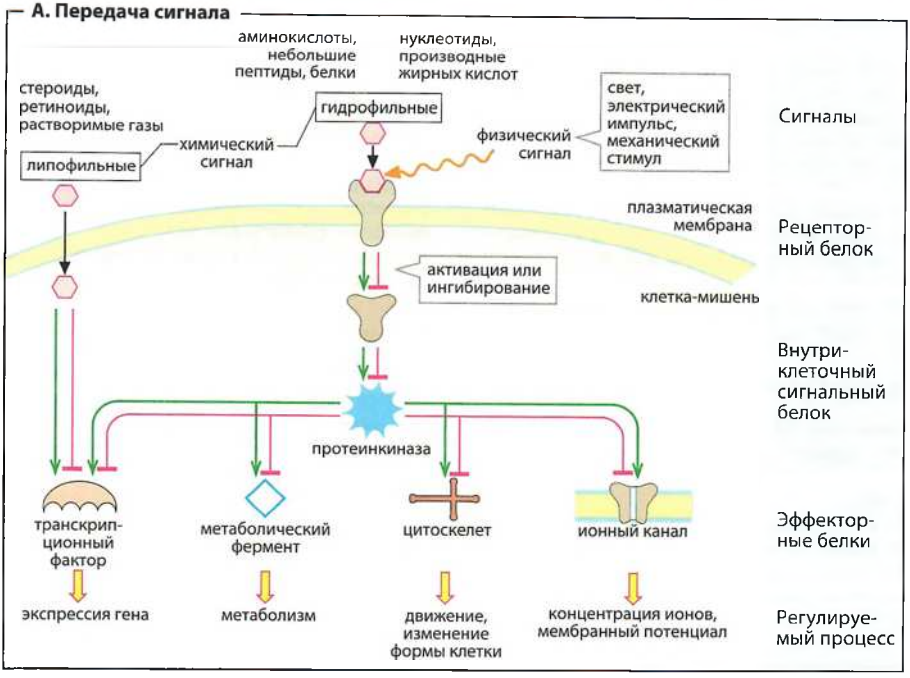
Б. Разнообразие клеточных ответов

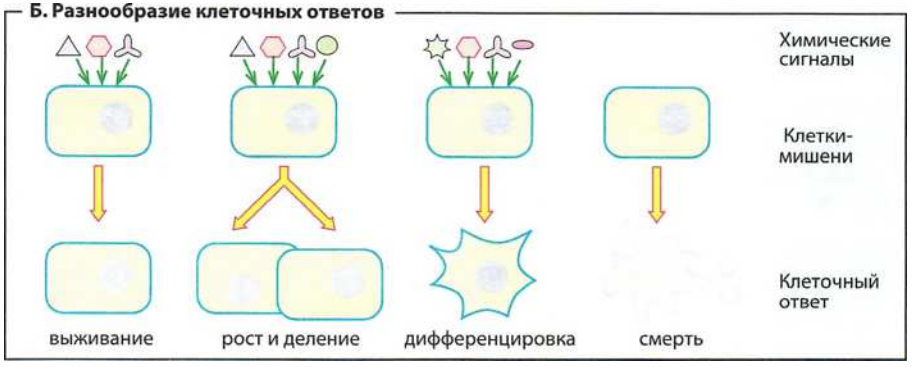
Клетки могут реагировать на сигналы только при наличии у них соответствующих рецепторов. Клетки со специфическими рецепторами называют **клетками-мишенями**. Вариантов клеточных реакций может быть множество в зависимости от типов задействованных клеток. Например, клетки печени в ответ на сигнал адреналина (с. 444) усиливают гликогенолиз, адипоциты ускоряют липолиз, а клетки сердечной мышцы повышают частоту сокращений.

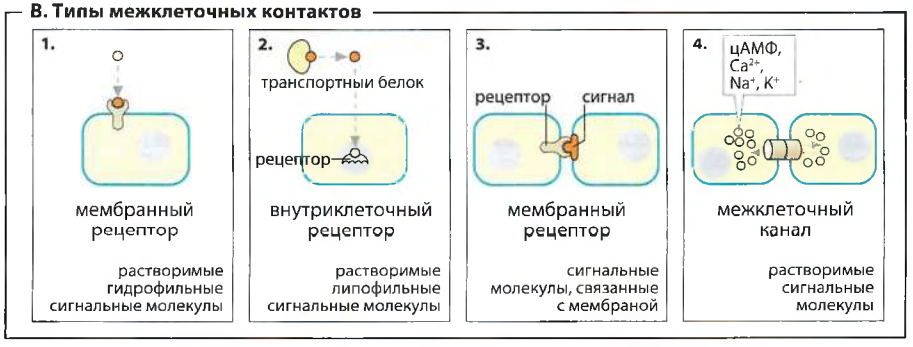
Кроме того, клетки одновременно принимают множество сигналов, и эти сигналы могут влиять друг на друга. В зависимости от типа клеток их реакции в конкретных условиях совершенно различны. Реакция на сигнал может варьировать в широком диапазоне — от выживания до роста, деления и дифференцировки и даже гибели через апоптоз.

В. Типы межклеточных контактов

Чаще всего передача сигнала опосредована **мембранными рецепторами**, поскольку сигнальные молекулы обычно полярные и не могут проникать через клеточные мембраны (**1**). Только небольшие липофильные молекулы: стероиды, ретиноевая кислота и газы NO и CO — легко проникают через мембраны и поэтому связываются с **внутриклеточными рецепторами** (**2**). В иммунных реакциях (с. 316) и в процессах развития сигнальные молекулы часто прочно связываются с мембраной. В таких случаях происходит **прямой контакт** между посылающими сигнал клетками и клетками-мишенями (**3**). Наконец, клетки могут обмениваться небольшими сигнальными молекулами, такими, как цАМФ и неорганические ионы, через **щелевые контакты** (**4**), которые представляют собой заполненные водой каналы, образованные белком *коннексином*.


А. Передача сигнала
аминокислоты, небольшие пептиды, белки
нуклеотиды, производные жирных кислот
стероиды, ретиноиды, растворимые газы
гидрофильные
липофильные
химический сигнал
физический сигнал
свет, электрический импульс, механический стимул
Сигналы
плазматическая мембрана
Рецепторный белок
активация или ингибирование
клетка-мишень
Внутриклеточный сигнальный белок
протеинкиназа
транскрипционный фактор
метаболический фермент
цитоскелет
ионный канал
Эффекторные белки
экспрессия гена
метаболизм
движение, изменение формы клетки
концентрация ионов, мембранный потенциал
Регулируемый процесс


Б. Разнообразие клеточных ответов
Химические сигналы
Клетки-мишени
Клеточный ответ
выживание
рост и деление
дифференцировка
смерть


В. Типы межклеточных контактов
1.
мембранный рецептор
растворимые гидрофильные сигнальные молекулы
2.
транспортный белок
рецептор
внутриклеточный рецептор
растворимые липофильные сигнальные молекулы
3.
рецептор
сигнал
мембранный рецептор
сигнальные молекулы, связанные с мембраной
4.
цАМФ, Ca2+, Na+, K+
межклеточный канал
растворимые сигнальные молекулы

МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Для передачи и получения химического или физического сигнала клетки используют **рецепторные белки**. Большинство из них интегрировано в плазматическую мембрану; они получают сигналы из окружающей среды и передают его внутрь клетки. Другие рецепторные белки локализованы во внутриклеточных мембранах. Рецепторы липофильных гормонов в большинстве своем сосредоточены в ядре или иногда в цитоплазме (с. 428).

В геноме человека обнаружено свыше 1500 генов рецепторов.

А. Мембранные рецепторы

Рецепторы, расположенные на поверхности клеток, передают сигналы внутрь клеток-мишеней. Рецепторы такого типа подразделяют на три группы.

1. Рецепторы, сопряженные с ионными каналами (*лиганд-зависимые ионные каналы*, *ионотропные рецепторы*, с. 412). Они располагаются в синапсах возбудимых нервных и мышечных клеток и осуществляют очень быструю передачу сигнала. Лигандами этих рецепторов обычно являются *нейромедиаторы* (с. 372).

2. Рецепторы, сопряженные с G-белками (*GPCR*, *семиспиральные мембранные рецепторы*, *серпентиновые рецепторы*). Эти рецепторы контролируют функцию мембранных ферментов или ионных каналов опосредованно. Их действие осуществляется через тримерные ГТФ-связывающие белки (*G-белки*, с. 414).

3. Рецепторы, сопряженные с ферментами (*односпиральные мембранные рецепторы*). Рецепторы такого типа либо сами представляют собой *лиганд-зависимые ферменты*, либо связаны с ферментами, которые они активируют. Они связывают лиганды на внешней поверхности клеток, что приводит к активации каталитического центра на внутренней стороне мембраны. Чаще всего по такому принципу действуют *протеинкиназы* (с. 420), которые таким образом фосфорилируются или фосфорилируют другие белки, приводя их в активное состояние (**3а**). Фосфорилированные белковые домены часто служат центрами связывания специализированных *адаптерных белков*, способных запускать сигнальный каскад (**3б**, с. 422).

Механизм действия рецептора. Мембранные рецепторы состоят из нескольких доменов с различными функциями. **Рецепторный домен** на внешней поверхности клетки содержит участки связывания соответствующих лигандов, которые связываются с *высокой специфичностью* и *высоким сродством* ($K_d \leqslant 10^{-8}$ моль/л).

Эффекторный домен обычно расположен внутри клетки и отделен от рецепторного домена клеточной мембраной, поэтому необходим механизм, осуществляющий передачу сигнала между этими двумя доменами. В этом механизме центральную роль играют *конформационные изменения* белка, сопровождающие связывание лиганда. Некоторые рецепторы после связывания лиганда *димеризуются*, в результате чего осуществляется непосредственный контакт с эффекторным доменом (с. 450).

Б. Рецептор, сопряженный с G-белком

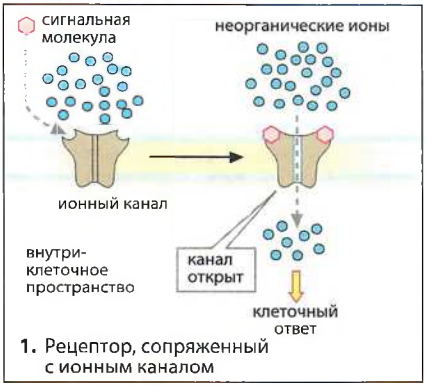
Многие рецепторы связаны с так называемыми G-белками (GPRC-рецепторы, с. 414). Их α-спиральные участки пронизывают мембрану семь раз (*семиспиральные рецепторы*). После активации лигандами они связывают и активируют G-белки на внутренней стороне мембраны, что приводит к обмену связанного ГДФ на ГТФ. Сами G-белки при этом переходят в активное состояние. Активированные G-белки взаимодействуют либо с ионными каналами, либо (чаще) с ферментами, которые образуют вторичные сигнальные молекулы (**вторичные посредники**, с. 416).

G-белки могут оказывать либо активирующее, либо ингибирующее действие. На схеме изображен комплекс светового рецептора **родопсина** (красный) с G-белком **трансдуцином** (зелено-сине-фиолетовый). Оба белка необходимы для зрительного восприятия (с. 378). ГТФ-связывающая α-субъединица (зеленая) и γ-субъединица (фиолетовая) трансдуцина заякорены на мембране при помощи липидов (с. 220).

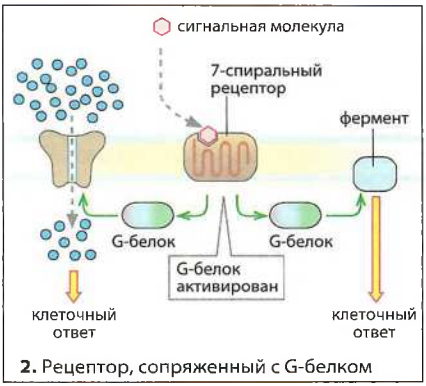
В. Рецептор, сопряженный с ферментом

Рецептор инсулина (с. 438) относится к семейству **рецепторов, сопряженных с ферментами** (*односпиральных рецепторов*). Эти белки имеют лишь один α-спиральный участок, пронизывающий мембрану. Каждая субъединица димерного рецептора (красный и синий цвет) состоит из двух полипептидов (α и β), связанных дисульфидными связями. Обе α-цепи связывают инсулин, а β-цепи содержат трансмембранный участок и участок с **тирозинкиназной активностью** на С-конце. В активированном состоянии *рецепторные тирозинкиназы* фосфорилируют сами себя и медиаторные белки (*субстраты рецептора*), что запускает каскад реакций фосфорилирования (с. 438).

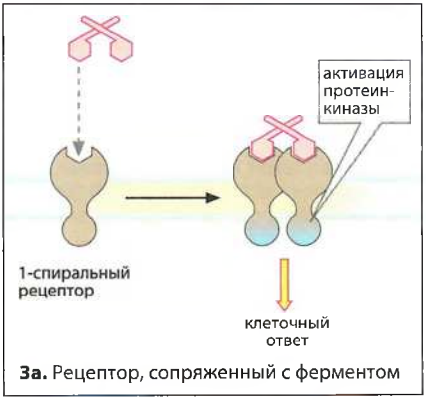
А. Мембранные рецепторы



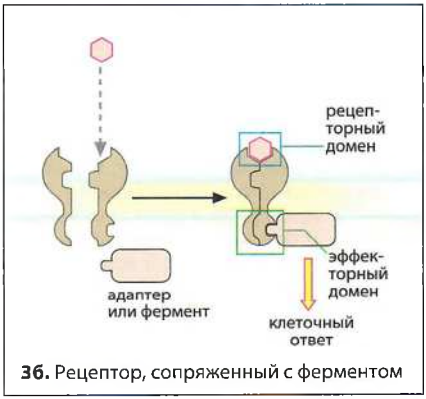
1. Рецептор, сопряженный с ионным каналом



2. Рецептор, сопряженный с G-белком

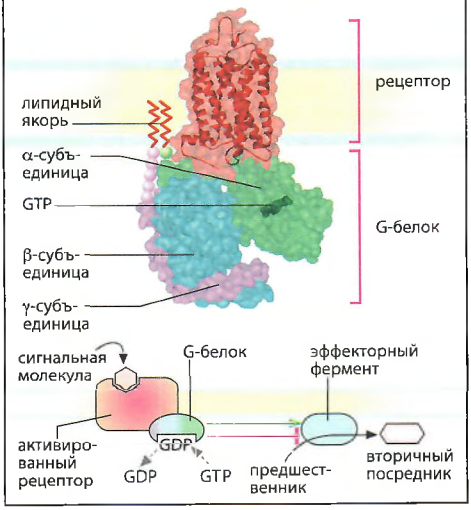


3а. Рецептор, сопряженный с ферментом

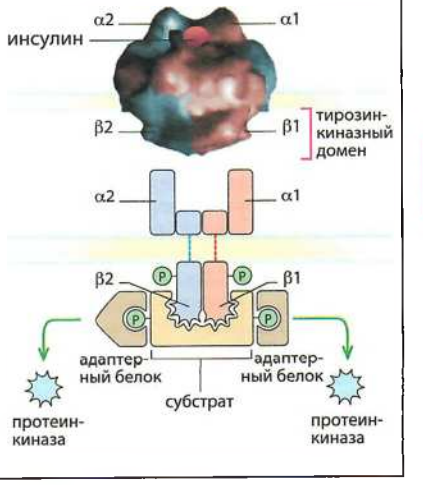


3б. Рецептор, сопряженный с ферментом

Б. Рецептор, сопряженный с G-белком



В. Рецептор, сопряженный с ферментом



ИОННЫЕ КАНАЛЫ

А. Общие сведения

Неорганические ионы проникают сквозь мембрану с помощью **ионных каналов**, предназначенных для пассивного транспорта, и **ионных насосов**, перемещающих ионы против градиента концентрации (обычно этот процесс АТФ-зависимый, с. 220).

Ионные каналы — это мембранные белки, позволяющие неорганическим ионам быстро проходить сквозь клеточные мембраны (*облегченная диффузия*, с. 220). Их классифицируют в соответствии с тем, для каких ионов они проницаемы. Наиболее важные ионы, для которых существуют специализированные каналы, — катионы Na^+, K^+ и Ca^{2+} и анион Cl^-. Каналы для ионов H^+ встречаются редко, а ионы Mg^{2+} обычно используют каналы, предназначенные для других ионов. Другие варианты *классификации ионных каналов* основаны на *природе стимулов*, вызывающих их открытие, их *функциях* и *фармакологических свойствах*.

В центре канала находится заполненная водой **пора**, через которую проходят ионы. В состоянии покоя ионные каналы закрыты (внизу). Они открываются лишь изредка и всего на несколько миллисекунд. В среднем в конкретный момент времени открыто лишь 0,1% всех ионных каналов. Открытие поры часто (но не всегда) регулируется. В зависимости от типа ионного канала сигналом к его открытию служит изменение напряжения на мембране (**потенциал-зависимые ионные каналы**), связывание лиганда (**лиганд-зависимые ионные каналы**), механическое напряжение или изменение температуры. Наиболее разнообразны лиганд-зависимые ионные каналы. Лигандами для них часто служат нейромедиаторы (с. 372) или вторичные посредники (с. 416).

Ионы проходят через каналы за счет *пассивного транспорта*. Когда канал открывается, ионы начинают перемещаться в соответствии с *градиентом концентрации* и *электрическим напряжением на мембране*. Этот **электрохимический градиент** определяет направление и скорость движения ионов. Через один канал за одну секунду может пройти до 10^7 ионов, что соответствует электрическому току силой 0,5–10 пикоампер. Несмотря на столь высокую проводимость, ионные каналы обычно *высокоселективны*. Например, через калиевый канал вместе с 10 000 ионов K^+ может проникнуть лишь один ион Na^+. Эта селективность объясняется чрезвычайно малой шириной поры и ее специфическими взаимодействиями с ионами (см. **Г**).

Б. Строение

Ионные каналы — типичные мембранные белки (с. 222), локализованные в *цитоплазматической мембране* клетки и в мембранах некоторых органелл. Они имеют симметричное кольцевое строение и состоят из четырех, пяти или шести структурно сходных доменов, которые представляют собой либо повторяющиеся субъединицы одного белка, либо отдельные белки. В каждом домене имеется от двух до шести трансмембранных спиралей.

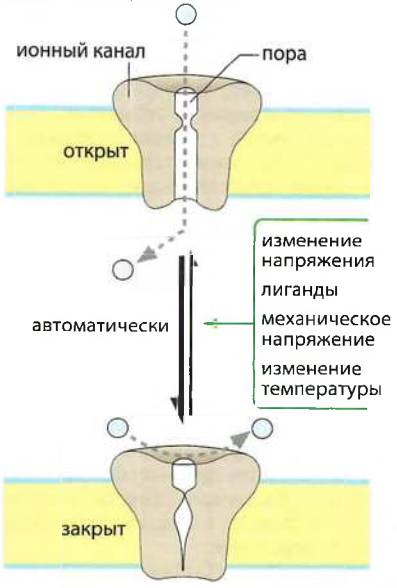
В. Никотиновый ацетилхолиновый рецептор

Многие рецепторы нейромедиаторов функционируют как лигандзависимые каналы для ионов Na^+, K^+ или Ca^{2+}. Хорошо изучено строение никотинового рецептора **ацетилхолина** (АХ, с. 374). Он состоит из пяти независимых, но близких по структуре субъединиц. Каждая образует четыре трансмембранные спирали, и каждая вторая из них участвует в формировании поры. В области двигательной концевой пластинки (с. 352) субъединицы расположены в порядке $\alpha\beta\gamma\alpha\delta$. АХ связывается с α-субъединицей внутри этой структуры, что вызывает открытие поры на 1–2 мс. Внутри поры отрицательно заряженные остатки организованы кольцом. Они и обеспечивают ионную специфичность каналов. Считается, что связывание нейромедиатора изменяет расположение субъединиц таким образом, что пора канала расширяется.

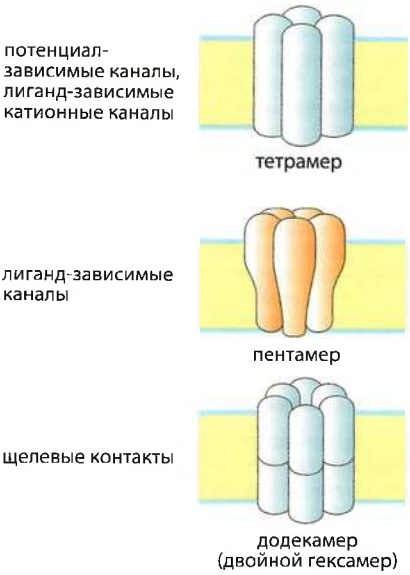
Г. Калиевый канал

На схеме представлена тетрамерная структура калиевого канала бактерии *Streptomyces lividans*. На разрезе видны отдельные α-спирали. Внешняя спираль контактирует с мембранными липидами, внутренняя формирует внутреннее пространство канала, а другие участвуют в формировании поры. Селективность канала обеспечивается специальным *фильтром*. Здесь свободные от гидратной оболочки ионы K^+ взаимодействуют с несколькими карбоксильными группами пептидной цепи. Отрицательные заряды на входе в канал и на выходе из него притягивают ионы K^+.

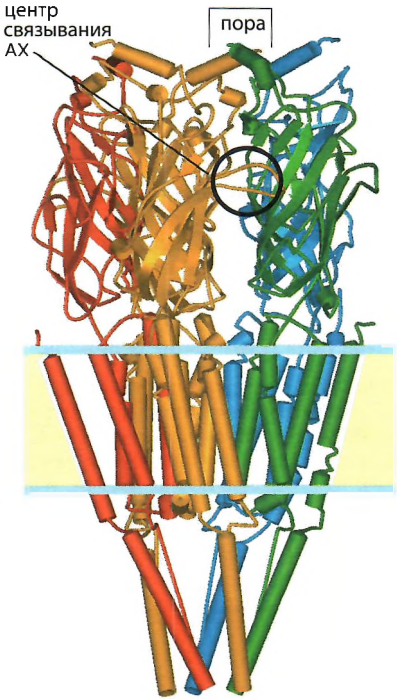
А. Общие сведения



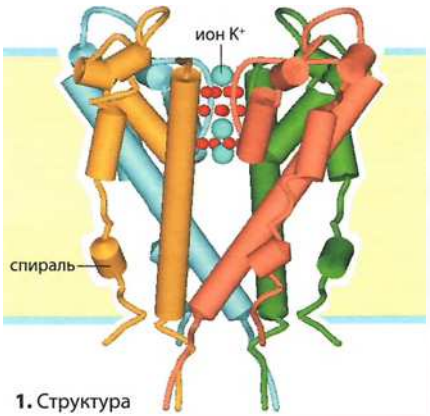
Б. Строение



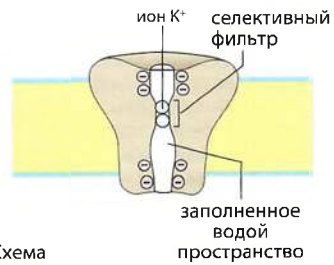
В. Никотиновый ацетилхолиновый рецептор



Г. Калиевый канал



1. Структура



2. Схема

ГТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ

ГТФ-связывающие белки действуют как молекулярные переключатели. Их можно разделить на две группы. Более крупные **гетеротримерные ГТФ-связывающие белки** (G-белки) передают сигналы от сопряженных с ними рецепторов (GPCR, с. 410). Маленькие **мономерные ГТФазы** участвуют в передаче сигнала от других клеточных рецепторов. К этой группе относятся белки *Ras*, *Ras-подобные ГТФазы* и представители семейства *Rho-белков*. Оба варианта ГТФ-связывающих белков также являются регуляторными элементами в системах клеточного транспорта, трансляции и деления.

А. Активация и инактивация ГТФ-связывающих белков

В результате связывания ГТФ ГТФ-связывающие белки активируются и передают сигнал. Поскольку они обладают собственной ГТФазной активностью, они медленно превращают ГТФ в ГДФ и в результате постепенно инактивируются. После этого белки, находящиеся с ними в комплексе, возвращаются в неактивное состояние. ГТФазную активность G-белков усиливают **активирующие белки** (*GTPase-activating proteins*, **GAP**, или *regulator of G-protein signaling*, **RGS**). Чтобы включиться вновь, ГТФ-связывающие белки должны заменить ГДФ на ГТФ из цитоплазмы. Этот процесс происходит при участии **факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF)**.

Б. Передача сигнала G-белками

Крупные **G-белки** передают сигналы от **GPCR** (*семиспиральных рецепторов*) мембранным ферментам или ионным каналам (с. 410). Эти гетеротримерные белки состоят из трех разных субъединиц (α, β и γ). Альфа-субъединица может связывать ГДФ или ГТФ (отсюда и название «G-белки») и обладает *ГТФазной активностью*.

1. В состоянии покоя G-белки связаны с молекулой ГТФ. При стимуляции **GPCR** в результате связывания **лиганда** рецептор изменяет конформацию таким образом, что соответствующий G-белок может связаться с ним на внутренней стороне клеточной мембраны. Это заставляет α-субъединицу G-белка заменить связанный **ГДФ** на **ГТФ**. Затем G-белок отсоединяется от рецептора и диссоциирует на субъединицы α и $\beta\gamma$ (субъединицы β и γ остаются связанными между собой). Далее G-белок вновь может активироваться при взаимодействии рецептора с новой порцией лиганда.

2. Компоненты G-белка связываются с другими мембранными белками и изменяют их активность: ионные каналы открываются или закрываются, ферменты активируются или инактивируются. Например, в случае β_2-рецептора катехоламинов активная α-субъединица G_s-белка через связывание с **аденилатциклазой** стимулирует образование **вторичного посредника — цАМФ**. цАМФ активирует протеинкиназу А (ПК-А), которая, в свою очередь, активирует или ингибирует другие белки путем фосфорилирования (с. 420).

3. Под действием собственной ГТФазной активности α-субъединицы ГТФ гидролизуется до ГДФ за секунды или несколько минут, после чего α-субъединица перестает влиять на активность аденилатциклазы. В этом процессе задействованы и другие вспомогательные белки (*регуляторы активности G-белков*, RGS = GAP, см. **А**).

4. Субъединица $\beta\gamma$ G-белка заставляет *протеинкиназу βARK* (не показана) фосфорилировать рецептор. Это снижает сродство рецептора к лиганду и приводит к связыванию блокирующего белка **аррестина**.

5. G-белки типа G_s и G_i служат мишенью для бактериальных токсинов. **Холерный токсин** — это фермент, который синтезируется бактерией *Vibrio cholerae*, инфицирующей клетки кишечного эпителия. Этот фермент осуществляет перенос остатка АТФ-рибозы от NAD на α-субъединицу G_s, так что ее ГТФазная активность оказывается блокирована. Постоянно повышенный уровень цАМФ приводит к массированной потере клетками воды и ионов Cl^-, что проявляется в виде диареи.

Коклюшный токсин бактерии *Bordetella pertussis*, вызывающий очень сильный кашель, катализирует АДФ-рибозилирование α-субъединицы G_i (не показано). Это препятствует ее связыванию с GPCR и тем самым ингибирует действие G-белка.

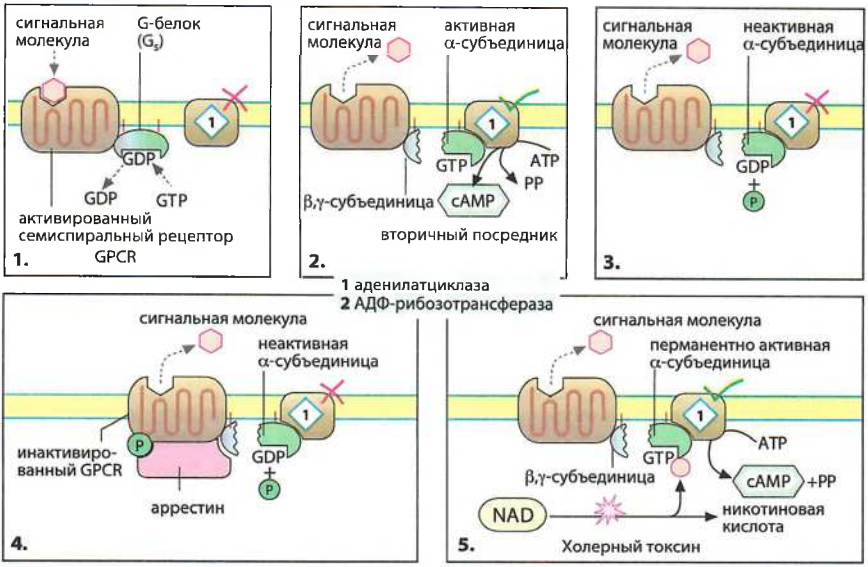
В. Действие тримерных G-белков

G-белки можно разделить на несколько групп в зависимости от их механизма действия. Широко распространены *стимулирующие G-белки* ($\mathbf{G_s}$). Они активируют аденилатциклазу (см. ниже) или влияют на активность ионных каналов. *Ингибирующие G-белки* ($\mathbf{G_i}$) ингибируют аденилатциклазу, а G-белки из семейства $\mathbf{G_q}$ активируют фосфолипазу C_β, которая гидролизует фосфатидилинозитдифосфат (ФИФ$_2$) до инозиттрифосфата (ИФ$_3$, IP$_3$) и диацилглицерина (ДАГ, DAG) (с. 416).

А. Активация и инактивация ГТФ-связывающих белков



Б. Передача сигнала G-белками



В. Действие тримерных G-белков

Класс G-белка	Прямое действие	Внутриклеточное действие
G_s	активирует аденилатциклазы и Ca^{2+}-каналы	цАМФ↑, Ca^{2+}↑
G_{olf}	активирует аденилатциклазы в системе обоняния	цАМФ↑
G_i	ингибирует некоторые аденилатциклазы и Ca^{2+}-каналы, активирует цАМФ-специфичную фосфодиэстеразу, активирует входные K^+-каналы	цАМФ↓, Ca^{2+}↓, цГМФ↓, K^+↑
G_o	активирует K^+-каналы, инактивирует Ca^{2+}-каналы, активирует фосфорилазу	K^+↑, Ca^{2+}↓, $ИФ_3$ и ДАГ↑
G_t	активирует цГМФ-специфичную фосфодиэстеразу	цГМФ↓
G_q	активирует фосфолипазу С	$ИФ_3$ и ДАГ↑
$G_{12/13}$	активирует фосфолипазу A_2 и другие эффекторные молекулы	комплексное действие

ВТОРИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ I

Вторичные посредники (вторичные мессенджеры) — это *внутриклеточные сигнальные молекулы*, концентрацию которых регулируют гормоны, нейромедиаторы и другие внеклеточные сигналы (с. 408). Вторичные посредники образуются из доступных субстратов и существуют недолго. Самые важные вторичные посредники — цАМФ, цГМФ, инозиттрифосфат ($ИФ_3$), диацилглицерин (ДАГ) и оксид азота (NO). Функция этих молекул обсуждается в этом и следующем разделах.

А. Циклический АМФ

Вторичный посредник циклический АМФ (цАМФ, cAMP) известен давно. Сначала он был идентифицирован как внутриклеточная сигнальная молекула, участвующая в метаболизме гликогена (с. 146).

Метаболизм. Нуклеотид **цАМФ** (аденозин-3′,5′-циклический монофосфат) синтезируется мембранным ферментом *аденилатциклазой* [**1**] на внутренней стороне плазматической мембраны. Аденилатциклазы — семейство ферментов, катализирующих реакцию превращения АТФ в цАМФ с отщеплением дифосфата (PP_i). Гидролитическое расщепление цАМФ с образованием АМФ катализирует специфическая *фосфодиэстераза* [**2**], обеспечивая быструю инактивацию цАМФ вскоре после биосинтеза. *Метилксантины*, такие, как кофеин, ингибируют фосфодиэстеразу. Напротив, *инсулин* активирует этот фермент и тем самым понижает уровень цАМФ (с. 440).

Концентрация цАМФ в первую очередь зависит от активности аденилатциклазы. Активность этого фермента регулируют *G-белки*, получившие внешние сигналы от *сопряженных с ними рецепторов*. G_s стимулирует аденилатциклазу, а G_i ее ингибирует (с. 414). Комплекс ионов Ca^{2+} с кальмодулином (с. 418) тоже активирует некоторые аденилатциклазы.

Механизм действия. цАМФ является аллостерическим эффектором *протеинкиназ типа А* (ПК-А, [**3**]). Он связывается с регуляторной субъединицей фермента, вызывая конформационные изменения, которые приводят к переходу фермента в активную форму (с. 420). Чаще всего действие цАМФ опосредовано ПК-А. Кроме того, в обонятельных нейронах цАМФ напрямую контролирует активность ионных каналов.

Б. Примеры цАМФ-опосредованных гормональных реакций

В таблице перечислено несколько гормонов, действие которых опосредовано цАМФ.

цГМФ также выступает в роли вторичного посредника. У млекопитающих он не играет столь важной роли, как цАМФ, но участвует в процессах зрительного восприятия (с. 378) и в передаче сигнала от NO и предсердного натрийуретического пептида (с. 418).

В. Инозит-1,4,5-трифосфат и диацилглицерин

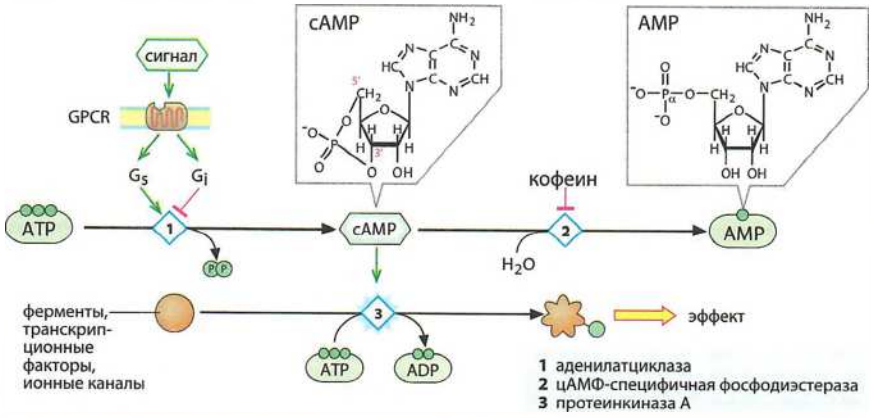
Некоторые вторичные посредники образуются не из нуклеотидов, а из мембранных липидов. В этом процессе G-белок типа G_q активирует связанную с мембраной *фосфолипазу С-β* (ФЛС-β, [**4**]). Фермент гидролизует мембранный фосфолипид фосфатидилинозитдифосфат ($ФИФ_2$) с образованием гидрофильного *инозит-1,4,5-трифосфата* (**$ИФ_3$**, IP_3) и гидрофобного *диацилглицерина* (**ДАГ**, DAG). $ИФ_3$ мигрирует через цитозоль к эндоплазматическому ретикулуму (ЭПР), где открывает $ИФ_3$-управляемые Ca^{2+}-каналы, что приводит к притоку ионов Ca^{2+} в цитоплазму из резервов ЭПР (с. 396). Далее Ca^{2+} действует через **кальмодулин** или напрямую активирует такие ферменты, как протеинкиназа С (с. 418). Действие $ИФ_3$ прекращается одним из трех способов: 1) $ИФ_3$ дефосфорилируется специфической фосфатазой с образованием инозитдифосфата; 2) $ИФ_3$ фосфорилируется специфической киназой с образованием инозиттетрафосфата; 3) уровень Ca^{2+} вновь снижается благодаря действию ионного насоса (с. 418).

В отличие от $ИФ_3$, липофильный ДАГ остается в мембране, где может активировать *протеинкиназы С-типа* (ПК-С, с. 418), которые участвуют в передаче сигнала, фосфорилируя некоторые белки в присутствии ионов Ca^{2+}. Кроме того, при гидролизе ДАГ образуется арахидоновая кислота, которая является сигнальной молекулой и предшественником эйкозаноидов (с. 448).

Г. Примеры реакций, опосредованных $ИФ_3$ и ДАГ

В таблице перечислены молекулы, активирующие фосфолипазу С-β, которая синтезирует $ИФ_3$ и ДАГ.

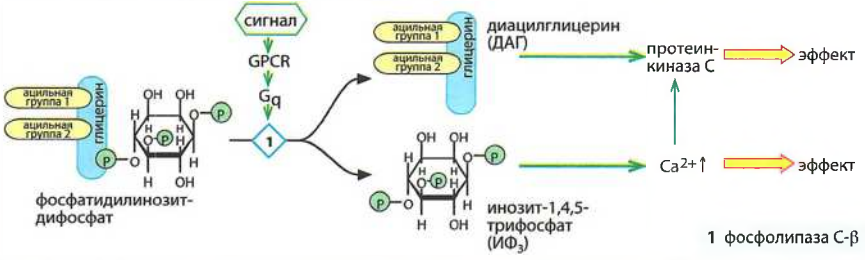
А. Циклический АМФ



Б. Примеры цАМФ-опосредованных гормональных реакций

Гормон	Ткань	Реакция
Тиреотропин, ТТГ	щитовидная железа	синтез и секреция тироксина, с. 436
	жировая ткань	гидролиз триглицеридов, с. 154
Кортикотропин, АКТГ	кора надпочечников	синтез и секреция кортизола, с. 430
Лютеотропин, ЛГ	яичники	синтез и секреция прогестерона, с. 432
Адреналин	мышцы	гликогенолиз, с. 146
	сердце	частота сердечных сокращений↑, сократимость↑
	жировая ткань	гидролиз триглицеридов, с. 154
Паратгормон, ПТГ	кости	резорбция костей, с. 396
Глюкагон	печень	гликогенолиз, с. 146
	жировая ткань	гидролиз триглицеридов, с. 154
Вазопрессин	почки	всасывание воды, с. 344

В. Инозит-1,4,5-трифосфат и диацилглицерин



Г. Примеры реакций, опосредованных $ИФ_3$ и ДАГ

Сигнал	Ткань	Реакция
Ацетилхолин	поджелудочная железа	усиление секреции амилазы
	гладкие мышцы	сокращение мышц, с. 352
Тромбин	тромбоциты	агрегация тромбоцитов, с. 304
Вазопрессин	печень	гликогенолиз, с. 146

ВТОРИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ II

А. Ионы кальция

Концентрация кальция. Одна из функций ионов Ca^{2+} (с. 396) состоит в передаче сигнала. Обычно концентрация кальция в цитоплазме очень низкая (10–100 нМ), чему способствуют АТФ-зависимый Ca^{2+}-насос и Na^{+}/Ca^{2+}-обменники. Кроме того, многие белки в цитоплазме и органеллах связывают ионы Ca^{2+}, выполняя роль буферов.

Однако специфические сигналы (такие, как потенциал действия, механическое напряжение или вторичные посредники типа $ИФ_3$ или ДАГ) могут стимулировать резкое увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме до 500–1000 нМ за счет открытия Ca^{2+}-каналов в плазматической мембране или в мембранах *эндоплазматического* или *саркоплазматического ретикулума*. Один из таких каналов в плазматической мембране, который открывается в результате изменения мембранного потенциала, называется **дигидропиридиновым рецептором** [**1**], поскольку с ним связывается дигидропиридин, действующий в качестве антагониста. Другой Ca^{2+}-канал в мембране ЭПР называется **рианодиновым рецептором** [**2**], поскольку в экспериментальных условиях он блокируется растительным алкалоидом *рианодином*. Физиологическими лигандами для этого рецептора могут быть ионы Ca^{2+}, которые таким способом сами усиливают свое высвобождение из ЭПР.

Благодаря открытию Ca^{2+}-каналов происходит резкое и краткосрочное повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме («пики кальция»). При усилении внешнего сигнала происходит не повышение амплитуды этих пиков, а их учащение. Длительное сохранение высокой концентрации Ca^{2+} в цитоплазме действует цитотоксически.

Действие кальция. Биохимическое действие ионов Ca^{2+} в цитоплазме опосредовано специальными Ca^{2+}-связывающими белками (*«кальциевыми сенсорами»*), к которым относятся *кальмодулин*, *аннексины* и *тропонин С* в мышцах (с. 352). Самый важный из них — **кальмодулин**; этот небольшой белок (17 кДа) содержится во всех клетках животных. Связывание четырех ионов Ca^{2+} (голубые кружки) превращает его в многофункциональный *регуляторный элемент*. В результате значительных конформационных изменений (сравните рисунки **2а** и **2б**) комплекс кальмодулина с кальцием вступает во взаимодействие с другими белками и модулирует их действие. Посредством этого механизма ионы Ca^{2+} регулируют активность ферментов, ионных насосов и компонентов цитоскелета. В некоторых случаях кальмодулин становится частью структуры регулируемого белка.

Б. Монооксид азота как медиатор

Монооксид азота (**NO**) — короткоживущая молекула, выполняющая функцию локального медиатора и вторичного посредника. Чаще всего в качестве сигнального вещества его используют нервные клетки. При воспалении макрофаги и нейтрофилы производят большое количество NO для уничтожения патогенных бактерий.

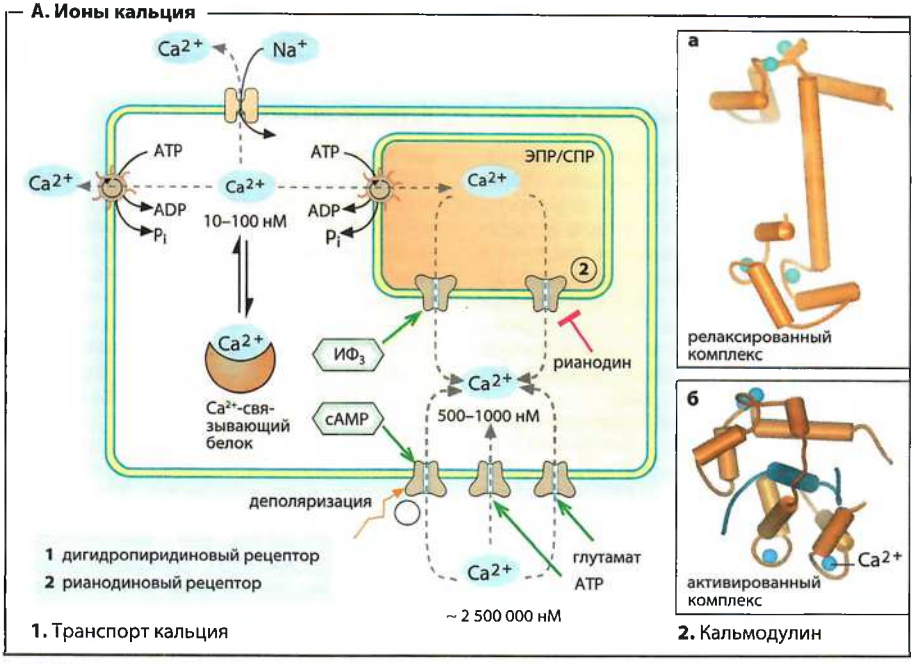
Биосинтез (слева). NO образуется из аргинина в результате сложной реакции в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов [**1**]. Эту реакцию катализирует *NO-синтаза* (NOS), которая существует в нескольких формах: eNOS в эндотелиальных клетках, nNOS в нейронах и клетках мышц, а iNOS в макрофагах. Формы eNOS и nNOS синтезируются конститутивно и регулируются комплексом Ca^{2+} с кальмодулином, который образуется при высокой концентрации Ca^{2+} (с. 396). Синтез iNOS индуцируется только внешними сигналами.

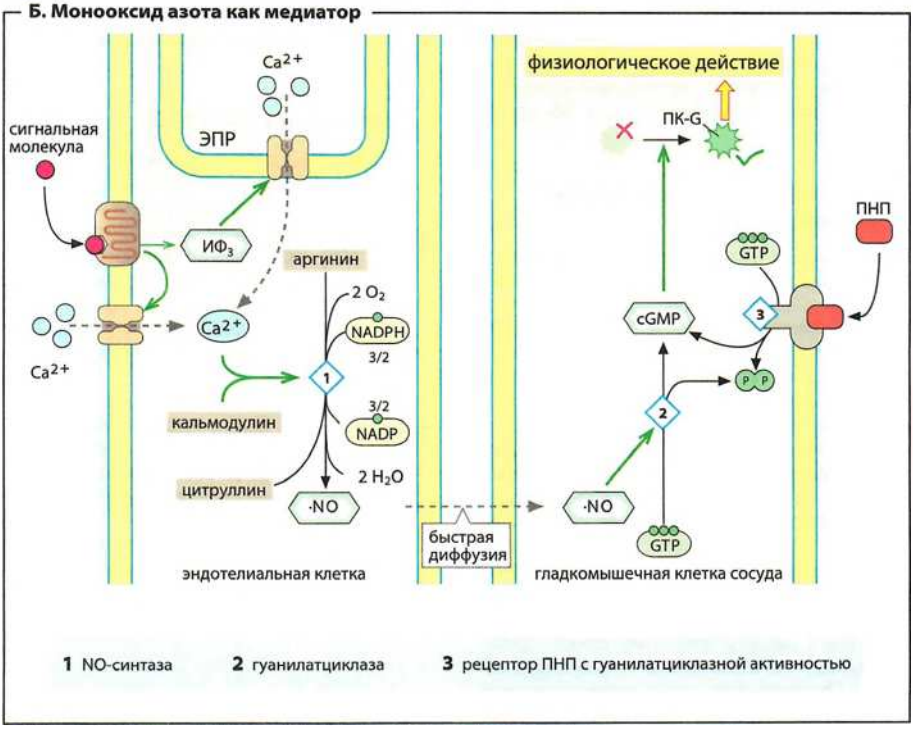
Распад. Время полужизни NO очень невелико — всего 5–10 с. Молекула инактивируется при взаимодействии с кислородом и водой.

Действие (справа). NO, образовавшийся в эндотелии сосудов под действием eNOS, диффундирует в соседние клетки мышц, где активирует *гуанилатциклазу* [2], что приводит к образованию вторичного посредника **цГМФ** (с. 416). Активируя специфическую *протеинкиназу* (**ПК-G**), цГМФ вызывает релаксацию гладких мышц и расширение сосудов. Действие предсердного натрийуретического пептида (**ПНП**, с. 346), который снижает кровяное давление, тоже опосредовано цГМФ-индуцированным расширением сосудов. В данном случае цГМФ образуется непосредственно под действием гуанилатциклазной активности [**3**] рецептора ПНП.

Медицинские аспекты. Лекарственный препарат *нитроглицерин* (тринитроглицерин), используемый при *стенокардии*, высвобождает в кровь NO, тем самым снижает нагрузку на сердечную мышцу и улучшает ее кровоснабжение.

Эрекция при сексуальном контакте тоже связана с локальным высвобождением NO, который повышает концентрацию цГМФ в клетках полового члена, что приводит к расслаблению мышц и притоку крови. При спаде возбуждения цГМФ быстро расщепляется специфической *фосфодиэстеразой*. Такие препараты, как виагра, ингибируют расщепление цГМФ, способствуя продолжению эрекции.


А. Ионы кальция
Ca2+
Na+
ATP
ADP
Pi
10–100 нМ
ЭПР/СПР
2
ИФ3
рианодин
Ca2+-свя-зывающий белок
cAMP
500–1000 нМ
деполяризация
1 дигидропиридиновый рецептор
2 рианодиновый рецептор
глутамат
~ 2 500 000 нМ
1. Транспорт кальция
а
релаксированный комплекс
б
активированный комплекс
2. Кальмодулин


Б. Монооксид азота как медиатор
сигнальная молекула
ЭПР
ИФ3
аргинин
2 O2
NADPH
3/2
кальмодулин
NADP
цитруллин
2 H2O
·NO
эндотелиальная клетка
физиологическое действие
ПК-G
ПНП
GTP
cGMP
быстрая диффузия
гладкомышечная клетка сосуда
1 NO-синтаза
2 гуанилатциклаза
3 рецептор ПНП с гуанилатциклазной активностью

ПРОТЕИНКИНАЗЫ И ФОСФАТАЗЫ

А. Фосфорилирование и дефосфорилирование белков

Наиболее важный механизм взаимных превращений белков (с. 110) — образование эфиров фосфорной кислоты. Регуляция активности, структуры и локализации белков часто осуществляется их **фосфорилированием**. Введение в молекулу белка отрицательного заряда фосфатной группы часто приводит к *конформационным изменениям* белка. Кроме того, фосфорилированный участок может стать новым центром связывания для других белков, например для молекул с SH2 доменами (с. 422).

Фосфорилирование белков осуществляется по остаткам *серина*, *треонина* и иногда *тирозина*. Ферменты, катализирующие фосфорилирование этих остатков с затратой АТФ, называются **протеинкиназами** (ПК, [**1**]). В геноме человека обнаружено более 500 генов протеинкиназ, способных фосфорилировать до трети всех белков.

Удаление фосфатной группы — не менее важный элемент обратимой регуляции белков. Этот процесс осуществляют *протеинфосфатазы* (ПФ, более правильно — **фосфопротеинфосфатазы**, [**2**]), которых в геноме закодировано около двухсот. С помощью ПК и ПФ клеточные белки могут обратимо «включаться» и «выключаться». Поэтому активность ПК и ПФ строго регулируется.

Б. Классификация протеинкиназ (важные примеры)

Классификация протеинкиназ основана на типе аминокислотного остатка, который они фосфорилируют. Самую большую группу составляют *серин/треонин-специфичные ПК*. Они участвуют в передаче сигнала в цитоплазму и часто получают названия в соответствии с типом активирующего сигнала. *Тирозин-специфичные ПК* встречаются гораздо реже. Некоторые ферменты из этой группы служат мембранными рецепторами (*рецепторные тирозинкиназы*) и активируются внешними сигналами. Кроме того, в цитоплазме существуют *нерецепторные тирозинкиназы*, регуляция которых также осуществляется путем фосфорилирования и дефосфорилирования. Некоторые ПК могут фосфорилировать как остатки Ser/Thr, так и Tyr (их называют *протеинкиназами с двойной специфичностью*). Протеинфосфатазы классифицируют аналогичным образом. Протеинкиназы могут фосфорилировать белки одновременно по нескольким положениям. Некоторые ПК фосфорилируют сами себя (аутофосфорилирование) и поэтому все время находятся в активном состоянии.

В. Протеинкиназа А (ПК-А)

цАМФ-зависимая протеинкиназа (ПК-А) известна уже давно. Она опосредует эффект вторичного посредника — циклического АМФ (цАМФ, с. 416). В неактивном состоянии ферменты семейства ПК-А представляют собой гетеротетрамеры (C_2R_2), *каталитические субъединицы* которых (**C**) скрыты регуляторными субъединицами (**R**) (аутоингибирование). Когда с регуляторными субъединицами связываются молекулы цАМФ, С-субъединицы отделяются от R-субъединиц и становятся каталитически активными. Для полной активации одной молекулы ПК-А требуется четыре молекулы цАМФ. Активная ПК-А фосфорилирует остатки *серина* и *треонина* в сотне различных белков. Так, в частности, регулируется активность ферментов, транскрипционных факторов и ионных каналов. цАМФ часто действует, контролируя транскрипцию. Гены, регулируемые цАМФ, содержат в промоторной области **цАМФ-респонсивные элементы** (CRE). Фосфорилированные под действием ПК-А **CRE-связывающие белки** (CREBP) прикрепляются к этим элементам и действуют в качестве транскрипционных факторов (с. 252).

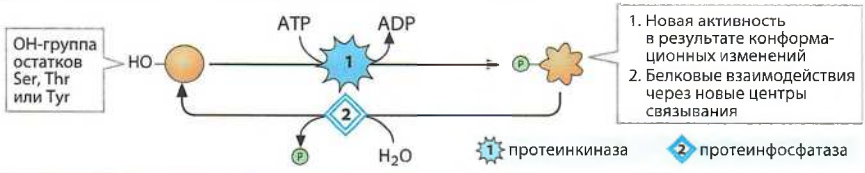
Г. Протеинкиназа С (ПК-С)

Эта протеинкиназа [**4**] является *Ca^{2+}-зависимой* (поэтому ее и назвали ПК-С). Она присутствует в цитоплазме в неактивной форме и активируется только вторичными посредниками **$ИФ_3$** и **ДАГ** (с. 416). $ИФ_3$ повышает концентрацию Ca^{2+} внутри клеток, а ДАГ служит для связывания с мембраной. ПК-С активируется только тогда, когда связывается с *Ca^{2+}–фосфолипидным комплексом* в мембране. У этого фермента множество субстратов.

Некоторые ПК представляют собой интегральные мембранные белки, которые активируются внешними сигналами, такими, как инсулин или эпидермальный фактор роста (*рецепторные тирозинкиназы*). О них подробнее рассказано на с. 410.

Поскольку в некоторых ситуациях, в частности при раке, регуляция протеинкиназ может нарушаться, они служат важными мишенями для действия фармакологических препаратов.

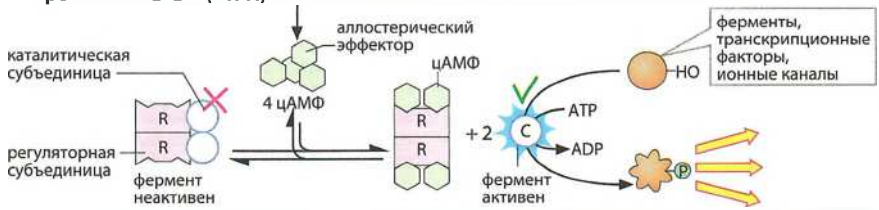
А. Фосфорилирование и дефосфорилирование белков



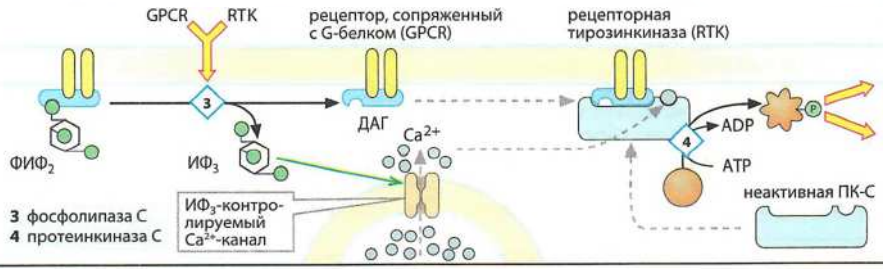
Б. Классификация протеинкиназ (важные примеры)

Название	Активатор
Сериновые/треониновые протеинкиназы	
протеинкиназа A (ПК-A)	цАМФ
протеинкиназа B (ПК-B)	$ИФ_3$
протеинкиназа C (ПК-C)	ДАГ
Ca^{2+}/кальмодулин-зависимая протеинкиназа A (ПК-CaM)	Ca^{2+}/кальмодулин, фосфорилирование
протеинкиназа G (ПК-G)	цГМФ
АМФ-зависимая протеинкиназа A (АМПК)	АМФ
митоген-активируемая ПК	фосфорилирование
Тирозинкиназы	
рецептор инсулина	инсулин
рецептор фактора роста тромбоцитов	фактор роста тромбоцитов
Src-киназа	фосфорилирование
Янус-киназа	фосфорилирование
Протеинкиназы с двойной специфичностью	
MEK1	фосфорилирование
Серин/треонин-протеинфосфатазы	
протеинфосфатаза 1 (ПФ 1)	фосфорилирование
Треониновые протеинфосфатазы	

В. Протеинкиназа A (ПК-A)



Г. Протеинкиназа C (ПК-C)



СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ

Передача сигнала осуществляется в виде каскадов последовательных реакций (с. 408).

А. Домены, ответственные за взаимодействия белков

Для осуществления межбелковых взаимодействий многие сигнальные белки снабжены специфическими **доменами**. С помощью этих *элементов сопряжения* сигнальные белки могут связываться с различными структурными элементами других белков или липидов. Например, *домены гомологии белку Src 2* (**SH2**) и *домены связывания фосфотирозина* (**PTB**) связываются с фосфорилированными остатками тирозина активированных рецепторов и внутриклеточных сигнальных белков (вверху слева). А *домены гомологии Src 3* (**SH3**) связываются с короткими, богатыми пролином пептидными последовательностями (вверху в центре). *Домены гомологии с плекстрином* (**PH**) связываются с заряженными головками *инозитфосфатидов* (с. 50), образующихся в плазматической мембране под действием внешнего сигнала. С помощью этих механизмов белки, имеющие соответствующие домены, прикрепляются к плазматической мембране (вверху справа). Встречаются и другие элементы сопряжения.

Адаптерными белками называют сигнальные белки, имеющие домены, ответственные только за межбелковые взаимодействия, с помощью которых они приводят в контакт другие сигнальные белки.

В качестве иллюстрации модульного строения сигнальных белков в нижней части рисунка изображены две фосфолипазы С (ФЛ-С) и адаптерный белок IRS. **ФЛ-Сβ** через G-белок регулируется сопряженным с G-белком рецептором (*GPCR*) и поэтому имеет домен, отвечающий за взаимодействие с G-белками (с. 416). **ФЛ-Сγ** активируется *рецепторной тирозинкиназой* (с. 420). Поэтому она имеет два *SH2-домена*, с помощью которых может связываться с фосфотирозиновыми группами активированного рецептора. *Субстрат инсулинового рецептора* (**IRS**, с. 438) взаимодействует с фосфотирозиновыми группами активированного рецептора инсулина через PTB-домен и предоставляет свои остатки фосфотирозина для присоединения других сигнальных белков.

Белки, организующие вокруг себя крупные сигнальные комплексы и определяющие их структуру, называют **каркасными белками**. Они обеспечивают специфичность многофункциональных ферментов и предотвращают *перекрестные реакции* между сигнальными путями.

Б. Параллельные сигнальные пути

Для иллюстрации многообразия и взаимодействия сигнальных путей на схеме представлены пять параллельных сигнальных каскадов. Они активируются лигандами, действующими при посредничестве рецепторов, сопряженных с G-белками (**GPCR**, слева), и рецепторной тирозинкиназы (**RTK**, справа).

Первый слева — сигнальный путь с участием **цАМФ** (с. 416), следующий за ним — путь с участием $\mathbf{Ca^{2+}}$ и **кальмодулина**. В центре представлен путь с участием вторичного посредника **ДАГ** (с. 416).

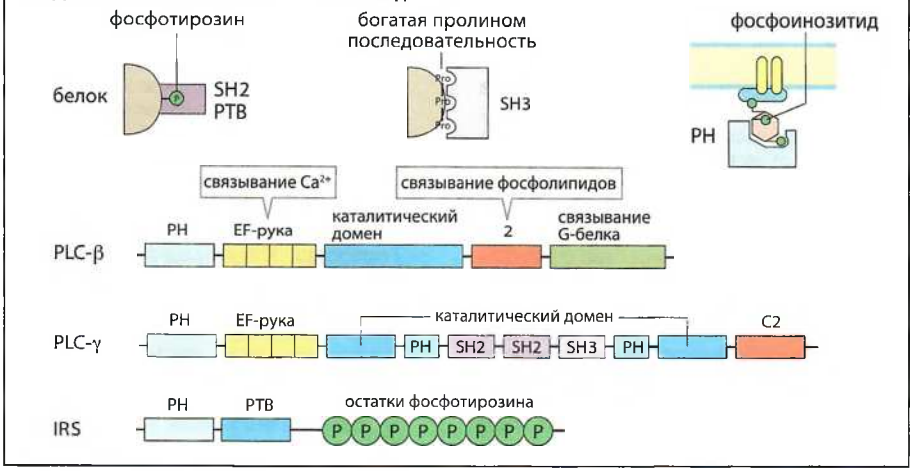
Четвертый — путь **MAP-киназы**. Этот важный сигнальный каскад начинается вне клетки и запускается в результате связывания сигнальной молекулы (часто *фактора роста* или митогена*) с *рецепторной тирозинкиназой* (RTK). Рецептор фосфорилирует сам себя по остаткам тирозина. Затем с фосфорилированными остатками через SH2-домен связывается *адаптерный белок* **Grb2**. С помощью своего SH3-домена Grb2 привлекает *фактор обмена гуаниновых нуклеотидов* (GEF, с. 414) **Sos**, который путем обмена ГДФ на ГТФ активирует *малую ГТФазу* **Ras**. Она привлекает и активирует *протеинкиназный модуль*, состоящий из трех протеинкиназ, получивших названия **Raf**, **Mek** и **Erk**. Последнюю из них, Erk, иначе называют **MAP-киназой** (*митоген-активируемая протеинкиназа*). Этот комплекс фосфорилирует различные белки, включая другие протеинкиназы, а также, после перемещения в ядро, регуляторы транскрипции, участвующие в *делении клеток*. Существует несколько изоформ Raf, Ras, Mek и Erk, и поэтому параллельно реализуется несколько MAPK-каскадов.

Каскад, изображенный крайним справа, происходит с участием *фосфатидилинозит-3-киназы* (**PI3K**), которая фосфорилирует не белки, а мембранные липиды — различные фосфоинозиты. Образующийся фосфатидилинозит-3,4,5-трифосфат ($\mathbf{ФИФ_3}$) служит центром связывания сигнальных белков, обладающих PH-доменом. Например, таким образом активируется *фосфоинозит-зависимая протеинкиназа-1* (**PDK-1**), которая затем фосфорилирует *протеинкиназу B* (**ПК-B**, другое название **Akt**).

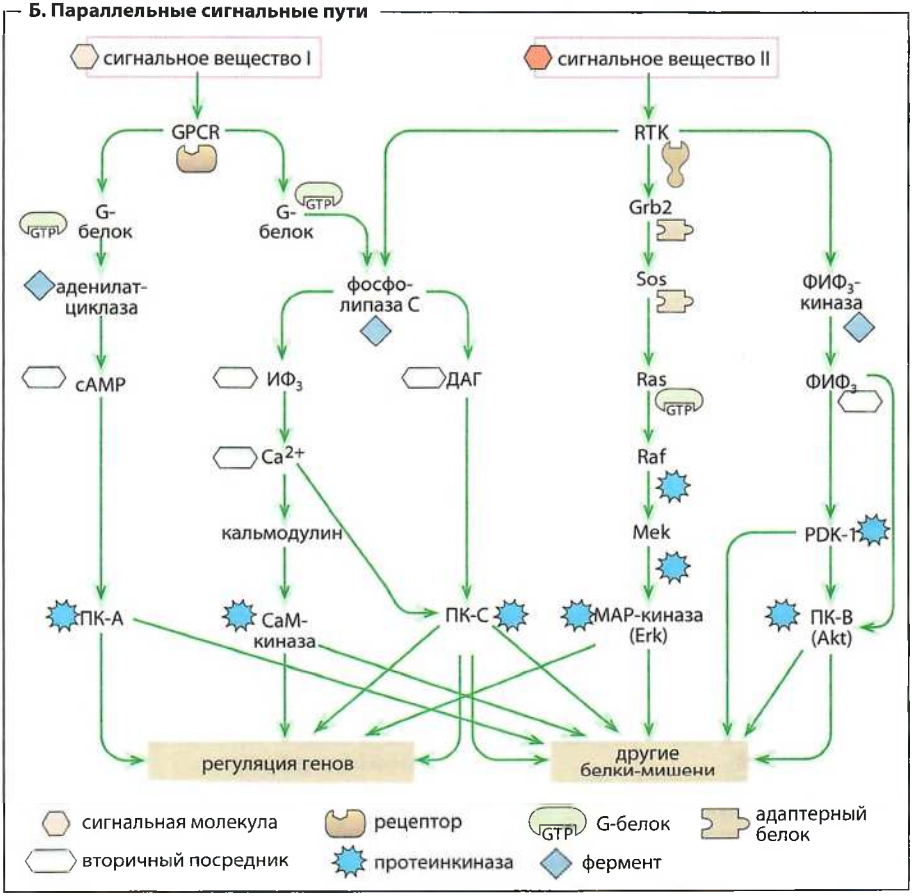
Все эти сигнальные пути заканчиваются активацией специфических протеинкиназ (ПК), которые фосфорилируют (и тем самым активируют) транскрипционные факторы, регуляторные белки и другие белки-мишени.

* Митоген — соединение, способное стимулировать митоз (начало клеточного деления). — *Прим. перев.*

А. Домены, ответственные за взаимодействия белков



Б. Параллельные сигнальные пути



ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Гормоны — это химические сигнальные вещества (с. 408). Они синтезируются в специализированных клетках, часто объединенных в *эндокринные железы*. Гормоны секретируются в *кровь* и с ее помощью переносятся в другие (*эффекторные*) органы. В эффекторных органах гормоны выполняют физиологические и биохимические регуляторные функции. В отличие от этих так называемых **эндокринных гормонов**, **тканевые гормоны** проявляют свою активность только в непосредственной близости от места секреции.

На самом деле провести четкую границу между гормонами и другими сигнальными веществами (посредниками, нейромедиаторами, факторами роста) достаточно сложно. **Посредниками** (медиаторами, с. 446) принято называть такие сигнальные вещества, которые синтезируются не специализированными гормонообразующими клетками, а многими клетками организма. Они оказывают сходное с гормонами действие в непосредственной близости от места синтеза. Важными примерами таких веществ являются *гистамин* (с. 372, 446) и *простагландины* (с. 448). **Нейрогормоны** и **нейромедиаторы** — сигнальные вещества, синтезируемые и секретируемые нервными клетками (с. 372). **Факторы роста** и **цитокины** — тоже сигнальные молекулы, но они отвечают главным образом за пролиферацию и дифференцировку клеток (с. 446, 450).

А. Гормоны: общие сведения

Организм животного вырабатывает свыше 100 гормонов и гормоноподобных веществ, которые можно классифицировать в соответствии с их структурой или функцией. В химическом плане большинство гормонов — *производные аминокислот*, *пептиды*, *белки* или *стероиды*. Ниже перечислены процессы, регулируемые гормонами.

- **Рост и дифференцировка клеток, тканей и органов.** Сюда относится пролиферация клеток, эмбриональное развитие и половая дифференцировка, т. е. процессы, протекающие длительное время и требующие синтеза белка *de novo*. Поэтому в этих процессах в основном задействованы стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы, действующие на уровне регуляции транскрипции (с. 428).
- **Метаболические реакции.** Регуляция метаболизма должна происходить быстро. Многие из гормонов, задействованных в этих процессах, стимулируют *взаимные превращения ферментов* (с. 112). Основные метаболические процессы, подверженные гормональной регуляции, связаны с получением и расщеплением запасных веществ (гликоген, жиры), биосинтезом и расщеплением ключевых метаболитов (глюкоза, жирные кислоты и др.) и получением энергии.
- **Процессы пищеварения** обычно регулируются пептидами локального действия (паракринное действие, с. 426), однако в них также участвуют посредники, биогенные амины и нейропептиды.
- **Гомеостаз.** Концентрация ионов Na^+, K^+, Ca^{2+} и Cl^- в жидкостях организма, а также зависящие от нее физиологические параметры (артериальное давление, пульс), находятся под строгим контролем. Основным местом действия таких гормонов являются почки, где гормоны усиливают или ослабляют обратное всасывание ионов и воды (с. 344). Концентрация Ca^{2+} и фосфатов тоже находится под строгим контролем.

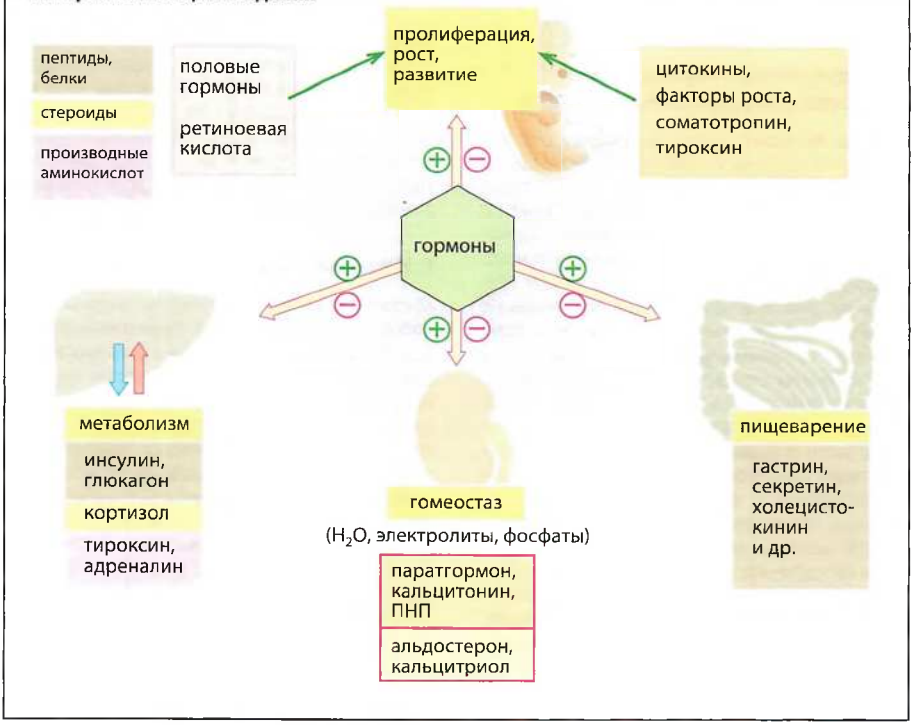
Многие гормоны влияют на вышеназванные процессы лишь косвенно, регулируя синтез и высвобождение других гормонов (иерархия гормонов, с. 426).

Б. Регуляция гормональной активности

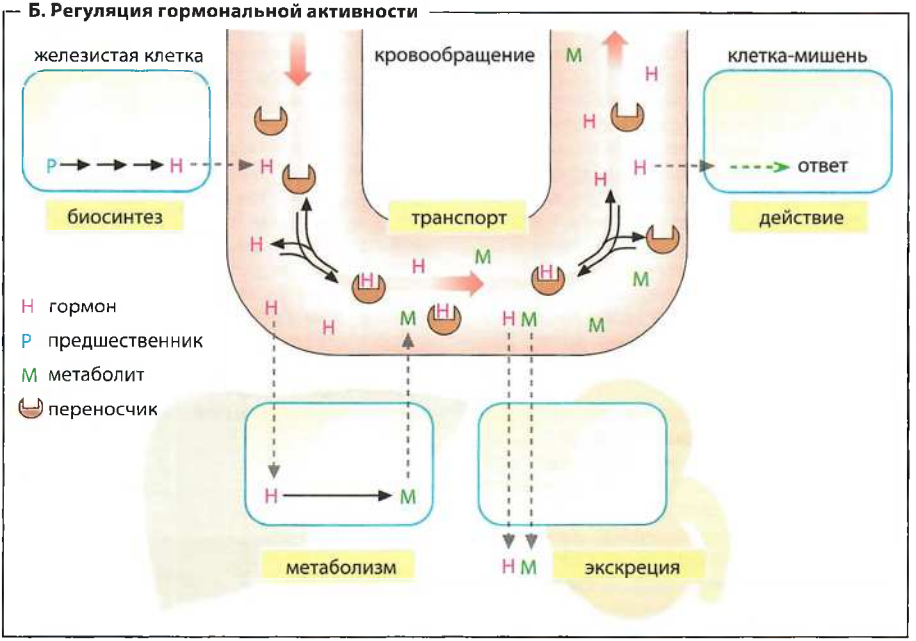
Действие гормонов в организме строго регулируется. Специализированные клетки желез синтезируют гормоны из предшественников, во многих случаях накапливают их и при необходимости высвобождают в кровь (**биосинтез**). Плохо растворимые в воде липофильные гормоны **транспортируются** в виде комплексов с белками плазмы, называемыми переносчиками гормонов. Когда необходимо остановить действие гормонов, они подвергаются ферментативным превращениям, в основном в печени или в кровотоке (**метаболизм**). Наконец, гормоны и их метаболиты выводятся из организма, обычно через почки (**экскреция**). Все эти процессы влияют на концентрацию гормонов и тем самым вносят вклад в регуляцию гормональных сигналов. Сильнее всего на уровень гормонов влияют процессы синтеза и секреции.

Клетки-мишени в эффекторных органах воспринимают гормональные сигналы, для чего у них имеются специфические рецепторы, которые связывают гормон (с. 410, 428). Связывание гормона является сигналом, запускающим клеточный ответ (**эффект**).

А. Гормоны: общие сведения



Б. Регуляция гормональной активности



СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ И ИЕРАРХИЯ ГОРМОНОВ

А. Эндокринное, паракринное и аутокринное действие гормонов

Гормоны передают сигнал, перемещаясь от места своего синтеза к месту действия. Обычно они переносятся кровью. В этом случае говорят, что они оказывают **эндокринное действие** (**1**; пример — *инсулин*). Напротив, *тканевые гормоны* действуют на клетки, расположенные в непосредственной близости от секретирующих клеток, и их действие называют **паракринным** (**2**; пример — *гормоны желудочно-кишечного тракта*). Если же сигнальные молекулы действуют в том числе и на клетки, которые их синтезировали, такое действие называют **аутокринным** (**3**; пример — *простагландины*). Аутокринное действие часто оказывают опухолевые клетки, которые таким способом стимулируют собственную пролиферацию (с. 462).

Инсулин, образующийся в β-клетках поджелудочной железы, оказывает как эндокринное, так и паракринное действие. По эндокринному механизму он регулирует метаболизм глюкозы и жиров (с. 438), а по паракринному — ингибирует синтез и выделение глюкагона соседними α-клетками.

Б. Содержание гормонов в плазме крови

Гормоны циркулируют в крови в очень низкой концентрации (от 10^{-12} до 10^{-7} моль/л), но их уровень периодически изменяется в зависимости от времени суток, месяца, года или в соответствии с физиологическими циклами.

На первом графике отражен **циркадный ритм** *кортизола*. Как активатор глюконеогенеза (с. 144) он выделяется в основном рано утром, когда запасы гликогена в печени подходят к концу. В течение дня его концентрация постепенно падает.

Некоторые гормоны выделяются в кровь нерегулярно, их концентрация в крови изменяется **эпизодически** или в **импульсном ритме**. Это, в частности, относится к лютеинизирующему гормону (ЛГ).

Концентрация других гормонов зависит от **физиологической ситуации**. Например, на повышение концентрации глюкозы в крови после еды организм отвечает выделением *инсулина* (с. 386). Регуляция синтеза, высвобождения и расщепления гормонов позволяет очень четко контролировать их концентрацию в крови. Этот контроль осуществляется либо по принципу обратной связи, либо с помощью иерархически структурированной системы регуляции.

В. Регуляторные циклы

Биосинтез и выделение *инсулина* β-клетками поджелудочной железы происходит в ответ на повышение уровня глюкозы в крови (> 5 мМ, с. 386). Выделяющийся инсулин стимулирует захват и использование глюкозы клетками мышечной и жировой ткани. В результате уровень глюкозы в крови вновь снижается до нормального значения, и выделение инсулина прекращается.

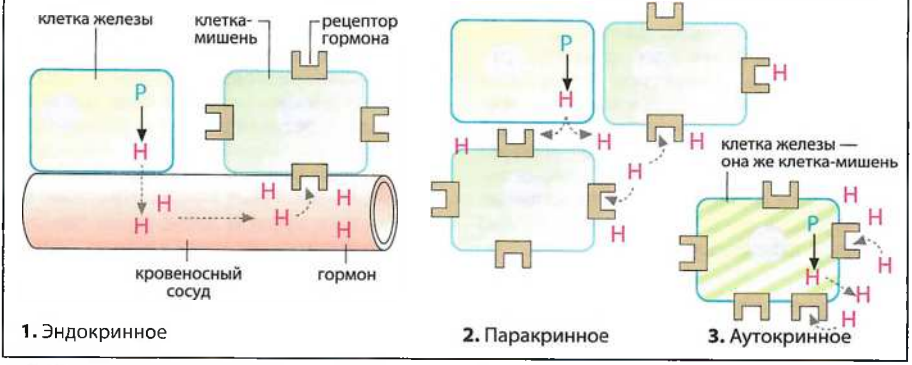
Г. Иерархия гормонов

Многие гормональные процессы связаны между собой, что подразумевает существование гормонов, находящихся на разных ступенях иерархии. Одним из важнейших примеров является *гипоталамо-гипофизарная ось*, контролируемая центральной нервной системой (ЦНС).

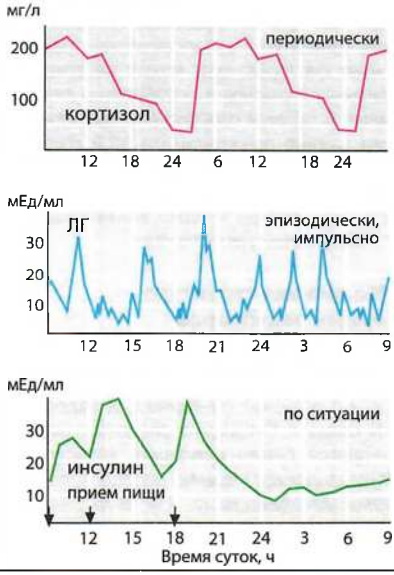
Нервные клетки гипоталамуса реагируют на возбуждающие или тормозящие сигналы ЦНС, высвобождая активирующие или ингибирующие факторы, называемые **либеринами** (*«рилизинг-гормонами»*) и **статинами** (*«ингибирующими гормонами»*). Эти нейрогормоны коротким путем через кровоток достигают аденогипофиза, где стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) биосинтез и секрецию *тропных гормонов* (тропинов). **Тропины**, в свою очередь, заставляют периферические железы синтезировать гландулярные гормоны. Наконец, эти **гландулярные гормоны** действуют на клетки-мишени и, кроме того, отправляют сигнал вышестоящим гормонам. Эта *система обратной связи* (чаще всего *отрицательной*) влияет на концентрацию вышестоящих гормонов, замыкая петлю.

Так осуществляется регуляция многих стероидных гормонов, включая тироксин, кортизол, эстрадиол, прогестерон и тестостерон. Например, для регуляции активности *глюкокортикоидов* гипоталамус секретирует *кортикотропин-рилизинг-гормон* (КРГ, или кортиколиберин, состоящий из 41 аминокислотного остатка), который, в свою очередь, вызывает секрецию *кортикотропина* (39 аминокислотных остатков) гипофизом. Кортикотропин стимулирует синтез и высвобождение корой надпочечников стероидного гормона *кортизола*.

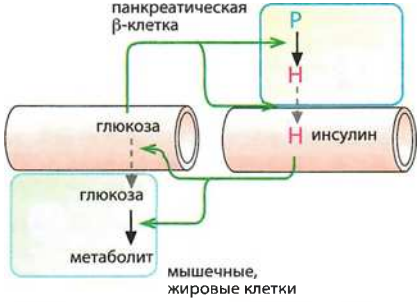
А. Эндокринное, паракринное и аутокринное действие гормонов



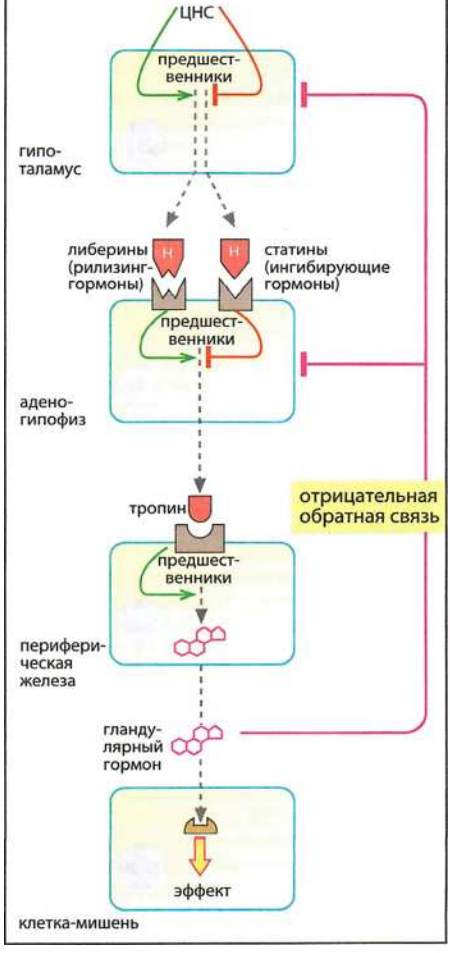
Б. Содержание гормонов в плазме крови



В. Регуляторные циклы



Г. Иерархия гормонов



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

К липофильным веществам, проявляющим свою активность *в клеточном ядре*, относятся стероидные гормоны, кальцитриол, йодтиронины (T_3 и T_4), ретиноевая кислота и некоторые промежуточные соединения метаболизма липидов (**Б**). Эти сигнальные вещества взаимодействуют с *внутриклеточными рецепторами*, которые выступают в роли *лиганд-зависимых транскрипционных факторов* и (при участии других белков) регулируют транскрипцию генов.

А. Механизм действия липофильных сигнальных молекул

Только свободные сигнальные молекулы (не связанные с транспортными белками) способны проникать из кровотока в клетки через плазматическую мембрану. Большинство липофильных гормонов имеет **рецепторы** в клеточном ядре, некоторые в цитоплазме. Обычно после связывания гормона рецепторы претерпевают конформационные изменения и в результате этого приобретают способность связываться в виде димеров с *контрольными элементами* в промоторных участках специфических генов. Таким образом, они могут влиять на транскрипцию соответствующих генов, т. е. играют роль *транскрипционных факторов*.

На схеме показан механизм действия **кортизола**, особенность которого заключается в том, что лиганд-рецепторный комплекс возникает уже в цитоплазме. Свободный рецептор глюкокортикоида находится в цитоплазме в виде мономера в комплексе с шапероном **hsp90** (с. 232). Взаимодействие с кортизолом приводит к аллостерическим конформационным изменениям в молекуле рецептора, который отделяется от hsp90 и приобретает способность *образовывать димер* и взаимодействовать с ДНК.

В ядре активированный димерный рецептор связывается с нуклеотидными последовательностями, называемыми **гормон-респонсивными элементами** (HRE). Эти короткие палиндромные последовательности ДНК обычно выполняют функцию энхансеров, т. е. усиливают транскрипцию (с. 252). На схеме изображен HRE для глюкокортикоидов (GRE, «n» означает любой нуклеотид). Каждый рецептор узнает только «свой» HRE и, следовательно, влияет на транскрипцию только тех генов, которые содержат соответствующие HRE в промоторе. Распознавание последовательности HRE рецептором основано на взаимодействии между аминокислотными остатками ДНК-связывающего домена (**В**) рецептора и соответствующих оснований HRE (на рисунках обозначены одинаковым цветом).

Как уже было сказано (с. 252), рецепторы не взаимодействуют непосредственно с РНК-полимеразой, а, как и другие транскрипционные факторы, связываются с *коактиваторными/медиаторными комплексами*, которые преобразуют поступающие сигналы и передают их полимеразе. В результате через несколько минут или часов происходит изменение уровня мРНК для ключевых белков того или иного клеточного процесса («клеточный ответ»). Некоторые более быстрые эффекты липофильных гормонов (проявляющиеся уже через несколько секунд или минут) достигаются не через регуляцию генов, а через контроль активности протеинкиназ и других ферментов, участвующих в передаче сигнала.

Б. Ядерные рецепторы и их лиганды

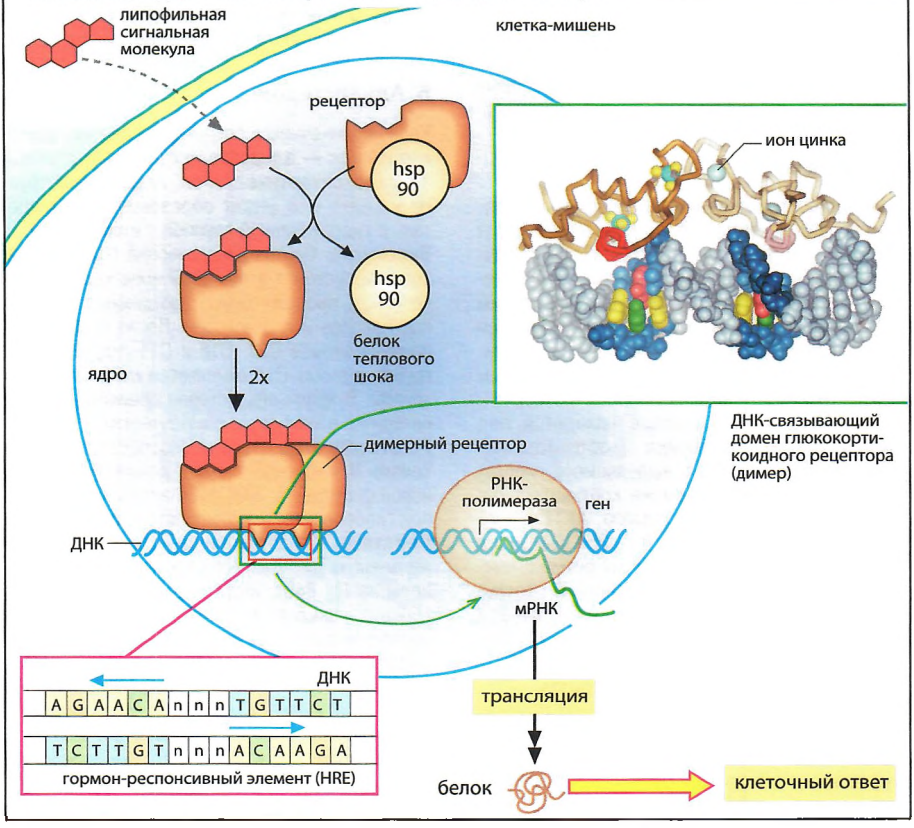
Рецепторы для липофильных сигнальных веществ относятся к *суперсемейству* транскрипционных факторов, куда входят рецепторы *липофильных гормонов* и *метаболитов липидного обмена*. В таблице перечислены некоторые наиболее важные представители этой группы веществ. В активированном состоянии рецепторы образуют гомо- или гетеродимеры. Рецепторные белки, лиганды которых неизвестны, называют *сиротскими рецепторами*.

В. Модульная структура ядерных рецепторов

Ядерные рецепторы имеют модульную структуру, т. е. состоят из **доменов** разного размера и с разными функциями. В направлении от N-конца к С-концу последовательно располагаются *домен активации транскрипции*, *ДНК-связывающий домен*, *последовательность ядерной локализации* (с. 214) и *лиганд-связывающий домен*.

Гомология между рецепторами особенно заметна в области ДНК-связывающего домена. Рецепторные белки имеют в этом участке богатые цистеином последовательности, способные координировать ионы цинка (**А**, остатки Cys выделены желтым цветом, ионы Zn^{2+} светло-голубые). Эти центры, называемые **«цинковыми пальцами»**, стабилизируют домены и способствуют их димеризации, но не принимают непосредственного участия в связывании ДНК. Как и в других транскрипционных факторах (с. 252), за взаимодействие с ДНК отвечают *спиральные ДНК-распознающие мотивы*.

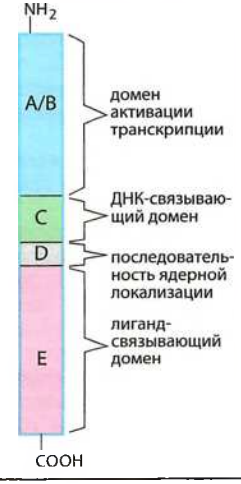
А. Механизм действия липофильных сигнальных молекул



Б. Ядерные рецепторы и их лиганды

Гормоны и метаболиты		Важные примеры
Липофильные гормоны		
глюкокортикоиды	GR	кортизол
минералокортикоиды	MR	альдостерон
андрогены	AR	тестостерон
эстрогены	ER	эстрадиол
гестагены	PR	прогестерон
витамин D	VDR	кальцитриол
гормоны щитовидной железы	T3R	трийодтиронин
ретиноевая кислота	RAR RXR	полностью *транс*-ретиноевая кислота, 9-*цис*-ретиноевая кислота
Метаболиты липидного обмена		
жирные кислоты и их производные	PPAR	пальмитиновая кислота, простагландины
оксистерины	LXR	гидроксихолестерин
желчные кислоты	FXR	холевая кислота
конъюгаты желчных кислот	PXR	гликохолевая кислота

В. Модульная структура ядерных рецепторов



КОРТИКОСТЕРОИДЫ

В коре надпочечников образуются важные стероидные гормоны двух типов — *глюкокортикоиды* и *минералокортикоиды*, а также некоторые андрогены.

А. Кортизол

Биосинтез. Глюкокортикоид **кортизол** образуется из холестерина в пучковой зоне (*zona fasciculata*) коры надпочечников. Промежуточными продуктами биосинтеза являются *прегненолон* и *прогестерон* (с. 434). Подобно другим стероидным гормонам, кортизол секретируется в кровь в процессе экзоцитоза сразу после синтеза; в крови он связывается с транспортным белком *транскортином*.

Биосинтез кортикостероидов находится под контролем кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг-гормона, **КРГ**), выделяемого гипоталамусом, и тропного гормона кортикотропина (адренокортикотропного гормона, **АКТГ**) *гипоталамо-гипофизарной оси* (с. 426). Секреция гормона подчиняется циркадному ритму с наивысшей активностью ранним утром. В результате обратимого дегидрирования кортизол превращается в гормонально неактивный **кортизон**, в котором у атома С11 вместо гидроксильной группы расположена оксогруппа.

Биохимическое действие. Кортизол помогает организму адаптироваться к долгосрочному стрессу и экстремальным ситуациям, например долгое время обходиться без еды. Он стимулирует расщепление белков (**протеолиз**, с. 172) в различных тканях (кроме печени), особенно в мышцах, и способствует превращению образующихся аминокислот в глюкозу в печени (**глюконеогенез**, с. 144), активируя некоторые ключевые ферменты метаболизма аминокислот и углеводов в печени (с. 148, 382). В жировой ткани он индуцирует действие других гормонов, способствующих высвобождению жирных кислот (**липолиз**, с. 340).

Участие кортизола в **катаболизме белков** в тканях (кроме печени) приводит к отрицательному балансу азота.

В более высокой концентрации глюкокортикоиды *подавляют иммунные реакции* и оказывают *противовоспалительное действие*, что используется в медицинских целях. Поскольку кортизол выступает в качестве антагониста инсулина в метаболизме глюкозы (с. 112), прием глюкокортикоидов может приводить к *непереносимости глюкозы* и *сахарному диабету*. Постоянно высокая концентрация гормонов ингибирует активность остеобластов в костной ткани. Кортикостероиды, кроме того, оказывают слабое минералокортикоидное действие.

Б. Альдостерон

Кора надпочечников секретирует два *минералокортикоида* — **альдостерон** и менее активный **11-дезоксикортикостерон**. Альдегидная группа у атома С18 может образовывать полуацеталь с гидроксильной группой у атома С11.

Биосинтез. Синтез альдостерона (как и кортизола) происходит в пучковой зоне коры надпочечников; промежуточные соединения те же — прегненолон и прогестерон. После гидроксилирования атомов С21, С18 и С11 гидроксильная группа у атома С18 окисляется до альдегидной группы. В крови альдостерон преимущественно находится в комплексе с альбумином.

Биосинтезу альдостерона способствует **ангиотензин II**, ключевой элемент *ренин-ангиотензиновой системы* (с. 348, 442), активизирующейся при гиповолемии* или гипонатриемии.

Действие. Альдостерон действует в *проксимальных и дистальных отделах почечных канальцев* (с. 346), индуцируя образование *натриевых каналов*, *Na^+/K^+-АТФазы* и некоторых *метаболических ферментов*. Это способствует **обратному всасыванию ионов Na^+** и усилению выведения K^+, H^+ и NH_4^+. Таким образом, альдостерон удерживает в организме Na^+ и жидкости, что приводит к повышению кровяного давления. Альдостерон также замедляет выведение натрия через потовые и слюнные железы.

Патологические нарушения. Избыточная секреция кортизола является причиной **синдрома Кушинга**, который обычно возникает в результате образования микроаденомы гипофиза, сопровождающейся усиленным синтезом АКТГ.

При **синдроме Конна** усиливается синтез альдостерона. Причиной заболевания может быть аденома (доброкачественная опухоль) коры надпочечника.

Синдром Аддисона связан с недостаточностью кортизола. Причина обычно заключается в поражении клеток коры надпочечников в результате *аутоиммунного заболевания*.

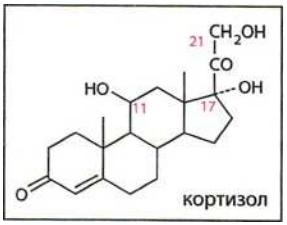
Адреногенитальный синдром (АГС) — генетическое нарушение, приводящее к маскулинизации женского зародыша. Заболевание обычно связано с мутацией гена *21-гидроксилазы*, блокирующей синтез кортизола (**А**). Отсутствие кортизола усиливает синтез АКТГ, в результате чего в надпочечниках накапливаются предшественники кортизола, из которых в конечном итоге образуются андрогены.

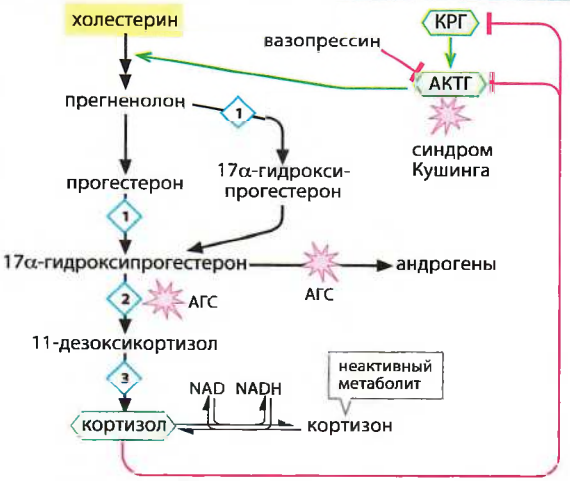
* Гиповолемия — снижение объема циркулирующей крови. — *Прим. перев.*

А. Кортизол

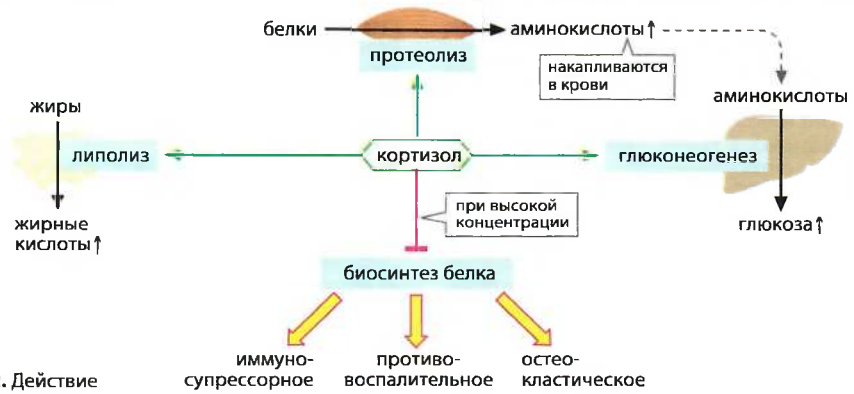
1 17-гидроксилаза
2 21-гидроксилаза
3 11-гидроксилаза

адреногенитальный синдром (АГС)





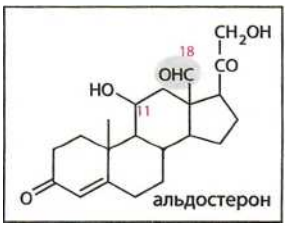
1. Биосинтез

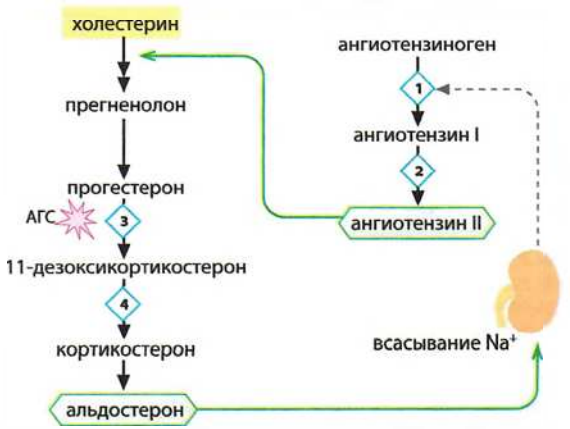


2. Действие

Б. Альдостерон

1 ренин
2 ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)
3 21-гидроксилаза
4 11-гидроксилаза





ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Андрогены — это мужские половые гормоны, а **эстрогены** (фолликулярные гормоны) и **гестагены** (*прогестины*, гормоны желтого тела яичников) — женские гормоны.

А. Андрогены

Самым важным андрогеном является **тестостерон**. В мужском организме его производят *клетки Лейдига*, расположенные в *семенниках*. Здесь же синтезируется небольшое количество **5α-дигидротестостерона** (ДГТ) и эстрадиола. Кора надпочечников как у мужчин, так и у женщин тоже может синтезировать андрогены, но они в нормальном физиологическом состоянии важной роли не играют.

Биосинтез тестостерона начинается от холестерина и проходит через стадию образования прогестерона (с. 434). В семенниках его стимулирует *лютеинизирующий гормон* (ЛГ), вырабатываемый гипофизом (с. 426).

ДГТ образуется из тестостерона в процессе восстановления под действием *5α-редуктазы* [1]. Это происходит как в семенниках, так и в периферических тканях. В крови оба андрогена связаны с *глобулином, связывающим половые гормоны* (**ГСПГ**), и отчасти с альбумином.

Действие. Андрогены необходимы для формирования и функционирования мужской половой системы: развития гениталий, образования сперматозоидов в клетках Сертоли, функционирования вспомогательных желез и формирования вторичных половых признаков. Они влияют не только на *половую систему*, но и на другие органы, в частности оказывают *анаболическое действие* на кости и мышцы и стимулируют биосинтез (синтез белка, удерживание азота).

Б. Эстрогены

Самыми важными эстрогенами являются **эстрадиол**, а также *эстрон* и *эстриол*. Характерные структурные особенности этих гормонов — ароматическое А-кольцо и фенольная гидроксильная группа у атома С3 (с. 56).

Биосинтез. В женском организме эстрогены синтезируются в фолликулярных *клетках гранулезы* и *наружной оболочки*, а также в *желтом теле*. Небольшое количество образуется в коре надпочечников и в жировой ткани. Биосинтез начинается от холестерина и проходит через стадии образования прегненолона и тестостерона (с. 434), который превращается в эстрадиол под действием *ароматазы* [2]. Как и синтез тестостерона, синтез эстрадиола стимулируется *лютеинизирующим гормоном* (**ЛГ**). Активность ароматазы усиливается под действием *фолликулостимулирующего гормона* (**ФСГ**).

В крови эстрадиол находится в комплексе с *альбумином* или **ГСПГ**.

Действие. Действие эстрогенов, как и андрогенов, можно подразделить на *генитальное* и *экстрагенитальное*. Эстрогены способствуют развитию и функционированию тканей, участвующих в репродукции, особенно матки и влагалища. Женские *вторичные половые признаки* тоже развиваются под контролем эстрогенов. Вместе с гестагенами эстрогены контролируют *менструальный цикл*. В рамках общего метаболизма эстрогены оказывают *анаболическое действие*: участвуют в синтезе жиров в печени и в жировой ткани и привлечении кальция в костную ткань.

В. Гестагены

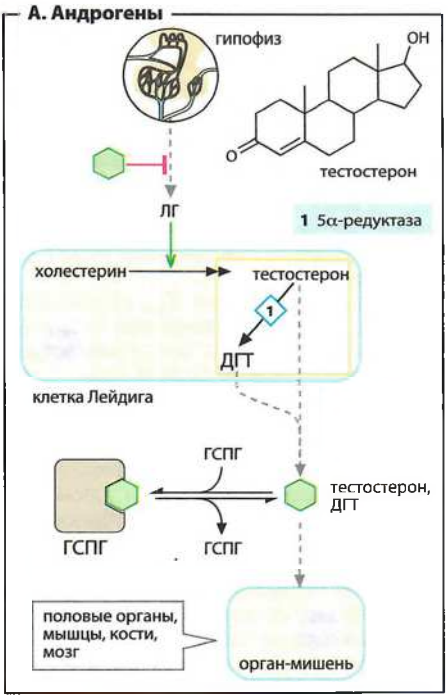
В организме человека синтезируется единственный гестаген — **прогестерон**.

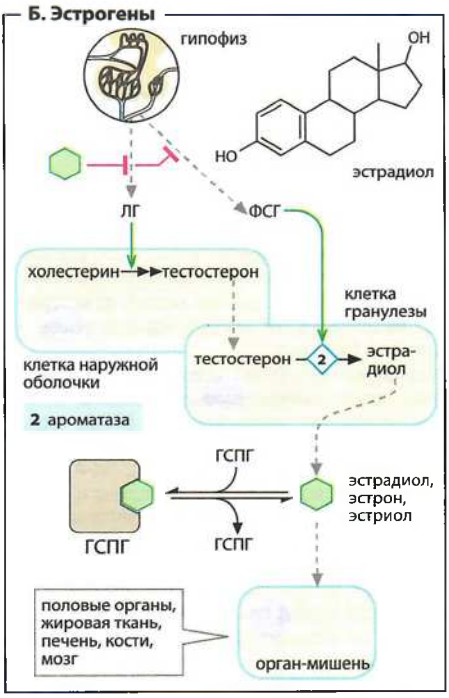
Его биосинтез начинается от холестерина и происходит под контролем **ЛГ** (с. 434) в *желтом теле* (*corpus luteum*) в яичниках и в *плаценте* при беременности. В крови прогестерон связан с **транскортином**.

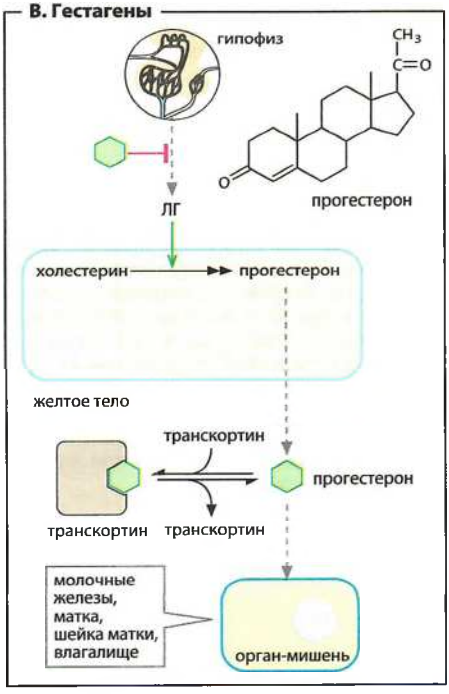
Действие. Вместе с эстрогенами прогестерон участвует в регуляции менструального цикла. В качестве «гормона беременности» он готовит слизистую оболочку матки к внедрению оплодотворенной яйцеклетки. Если оплодотворения не происходит, синтез и действие прогестерона ослабевают под влиянием системы обратной связи (с. 426).

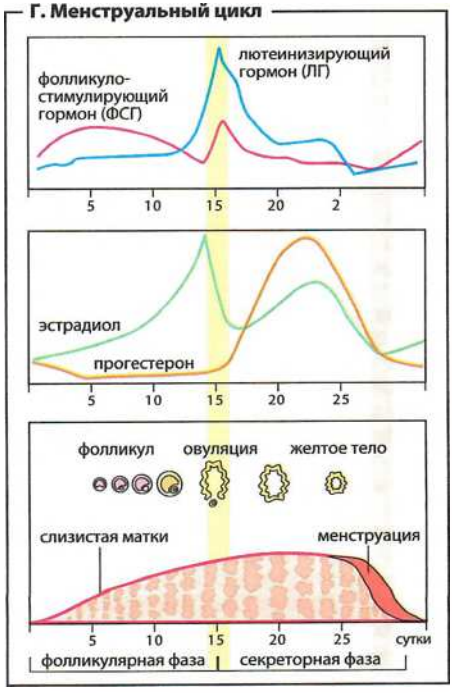
Г. Менструальный цикл

Менструальному циклу у женщин соответствует характерный профиль изменения концентрации двух стероидных гормонов, **эстрадиола** и **прогестерона**, а также двух тропинов гипофиза, **ЛГ** и **ФСГ**. В *фолликулярной* (пролиферационной) *фазе* цикла повышается концентрация эстрадиола, в *секреторной* (лютеальной) *фазе* доминирует прогестерон. В *овулярной фазе* (примерно на 15-й день цикла) значительно усиливается секреция ЛГ и ФСГ. Это способствует овуляции и переходу цикла из первой фазы во вторую.


А. Андрогены
гипофиз
OH
O
тестостерон
ЛГ
1 5α-редуктаза
холестерин
тестостерон
1
ДГТ
клетка Лейдига
ГСПГ
ГСПГ
ГСПГ
тестостерон, ДГТ
половые органы, мышцы, кости, мозг
орган-мишень


Б. Эстрогены
гипофиз
OH
HO
эстрадиол
ЛГ
ФСГ
холестерин
тестостерон
клетка гранулезы
клетка наружной оболочки
тестостерон
2
эстра-диол
2 ароматаза
ГСПГ
ГСПГ
ГСПГ
эстрадиол, эстрон, эстриол
половые органы, жировая ткань, печень, кости, мозг
орган-мишень


В. Гестагены
гипофиз
CH3
C=O
O
прогестерон
ЛГ
холестерин
прогестерон
желтое тело
транскортин
прогестерон
транскортин
транскортин
молочные железы, матка, шейка матки, влагалище
орган-мишень


Г. Менструальный цикл
фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ)
лютеинизирующий гормон (ЛГ)
5
10
15
20
2
эстрадиол
прогестерон
5
10
15
20
25
фолликул
овуляция
желтое тело
слизистая матки
менструация
5
10
15
20
25
сутки
фолликулярная фаза
секреторная фаза

МЕТАБОЛИЗМ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

А. Биосинтез стероидных гормонов

Стероидные гормоны синтезируются из **холестерина** в специализированных железах.

Холестерин для синтеза происходит из разных источников: поступает в клетки желез в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, с. 292) или синтезируется самими клетками из ацетил-КоА (с. 166). Избыточный холестерин запасается в форме эфиров жирных кислот, из которых при необходимости высвобождается вновь в процессе гидролиза.

Регуляция. Биосинтез стероидных гормонов стимулируют **гландотропные гормоны**, которые активируют протеинкиназу А (ПК-А) через рецепторы, связанные с G-белками, G-белки, аденилатциклазу и цАМФ (с. 410). ПК-А активирует *гидролазу эфиров холестерина* и *белок StAR* (стероидогенный острый регуляторный белок), с помощью которых холестерин проникает в митохондрии. Этот транспортный процесс определяет общую скорость биосинтеза. Какой конкретно стероид синтезируется после этого, зависит от ферментативного аппарата клеток желез (**Б**).

Таков путь синтеза стероидов из шести **семейств стероидных гормонов:** *гестагенов* (прогестерон), *глюкокортикоидов* (кортизол), *минералокортикоидов* (альдостерон), *андрогенов* (тестостерон), *эстрогенов* (эстрадиол) и *D-гормонов* (кальцитриол).

Б. Реакции

При биосинтезе стероидных гормонов осуществляется множество реакций *гидроксилирования*. Их катализируют специфические *монооксигеназы* из семейства цитохрома Р450 (с. 334). Кроме того, идут реакции *гидрирования* и *дегидрирования*, а также *расщепления* и *изомеризации*. Эстрогены, в отличие от других стероидных гормонов, имеют ароматическое А-кольцо. В формировании этой структуры участвует специализированная *ароматаза*.

Прегненолон (C_{21}) — первое важное промежуточное соединение в биосинтезе большинства стероидных гормонов. Он образуется из холестерина (C_{27}) в результате двух реакций гидроксилирования и окислительного расщепления боковой цепи. Последующее дегидрирование гидроксильной группы у атома С3 и перемещение двойной связи от С5 к С4 приводят к образованию **прогестерона** (C_{21}).

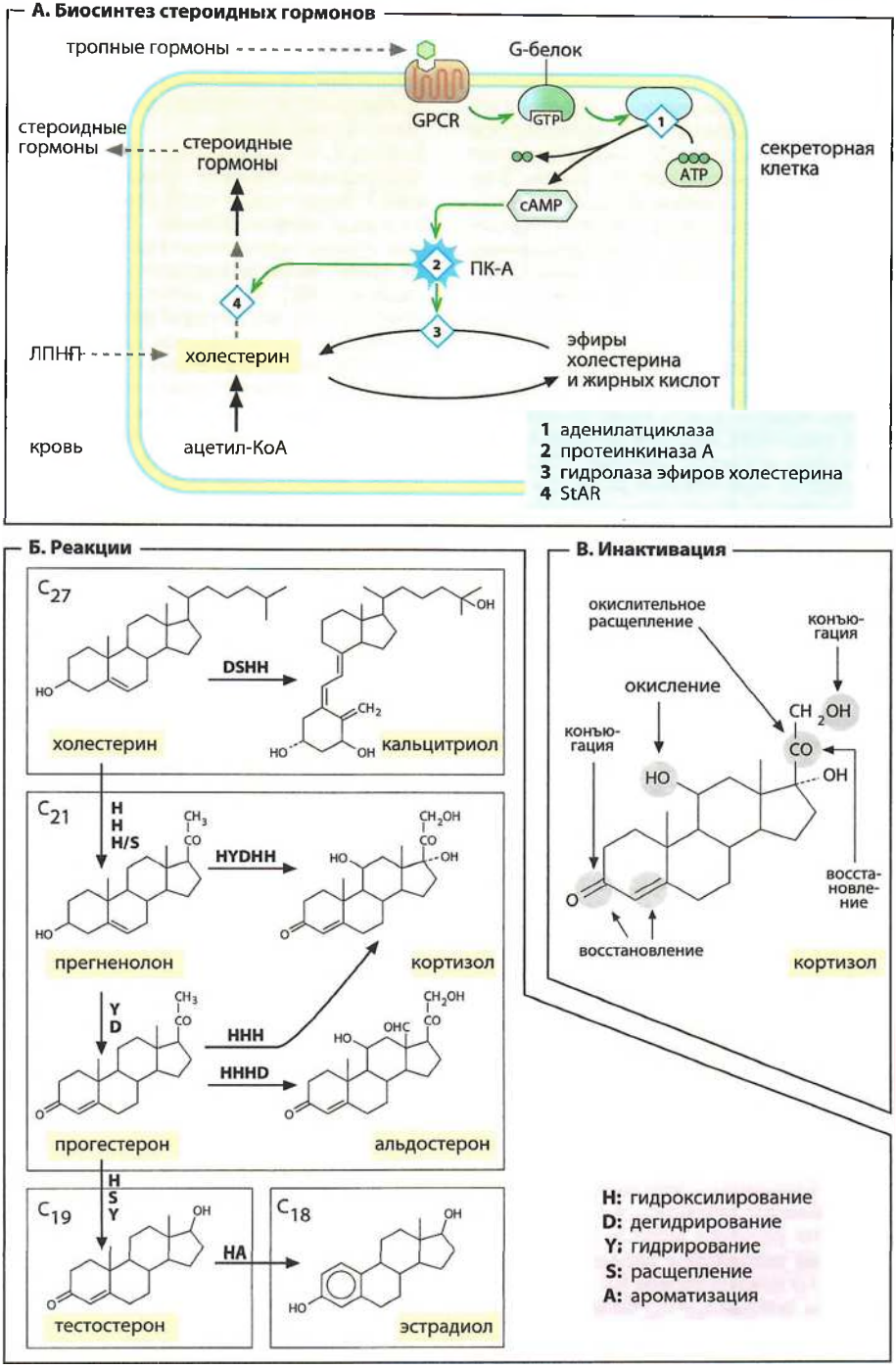
За исключением кальцитриола, все стероидные гормоны являются производными прегненолона или прогестерона. Три реакции гидроксилирования у атомов С17, С21 и С11 приводят к превращению прогестерона в глюкокортикоид **кортизол** (C_{21}). При синтезе **альдостерона** (C_{21}) стадия гидроксилирования у атома С17 отсутствует. Вместо этого метильная группа у атома С18 окисляется, превращаясь в альдегидную группу. В ходе синтеза **тестостерона** (C_{19}) из прогестерона боковая цепь полностью удаляется в процессе окисления. Ароматизация А-кольца приводит к превращению тестостерона в **эстрадиол** (C_{18}).

Биосинтез **кальцитриола** (C_{27}, гормон витамин D, с. 396) из холестерина идет по другому пути. Сначала в В-кольцо холестерина встраивается дополнительная двойная связь. Затем под действием солнечного света в клетках кожи В-кольцо расщепляется и образуется секостероид *холекальциферол* (витамин D3, с. 402). И наконец две реакции гидроксилирования при участии цитохрома Р450 (в печени у атома С25 и в почках у атома С1) приводят к образованию витамина D.

Транспорт. В крови содержатся специальные белки, способствующие переносу малорастворимых стероидных гормонов (с. 290). С *альбумином* стероидные гормоны связываются неспецифическим образом. Напротив, связывание тестостерона и эстрадиола с **ГСПГ** (глобулин, связывающий половые гормоны), прогестерона и кортизола с **транскортином** и витамина D с **витамин-D-связывающим белком** является специфическим.

В. Инактивация

В основном стероидные гормоны инактивируются в печени в ходе ферментативных реакций *биотрансформации* (с. 332). Инактивация может происходить через **гидроксилирование**, **окисление** ОН-групп и **восстановление** оксогрупп. Наконец, метаболиты и производные стероидов вступают в реакции конъюгации с *глюкуроновой* или *серной кислотой* и выводятся из организма (с. 332). В результате образуется значительное разнообразие метаболитов. Они в основном выводятся с *мочой*, а также в небольшом количестве с *желчью*. Содержание стероидов и их метаболитов в моче определяют при анализе гормонального статуса.


А. Биосинтез стероидных гормонов
тропные гормоны
G-белок
GPCR
GTP
1
ATP
cAMP
2
ПК-А
3
4
стероидные гормоны
стероидные гормоны
секреторная клетка
ЛПНП
холестерин
эфиры холестерина и жирных кислот
кровь
ацетил-КоА
1 аденилатциклаза
2 протеинкиназа А
3 гидролаза эфиров холестерина
4 StAR
Б. Реакции
C27
DSHH
холестерин
кальцитриол
C21
H
H
H/S
HYDHH
прегненолон
кортизол
Y
D
HHH
HHHD
прогестерон
альдостерон
H
S
Y
C19
HA
C18
тестостерон
эстрадиол
В. Инактивация
окислительное расщепление
конъюгация
окисление
конъюгация
восстановление
восстановление
кортизол
H: гидроксилирование
D: дегидрирование
Y: гидрирование
S: расщепление
A: ароматизация

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Тироксин T_4

Гормоны щитовидной железы — тироксин и его метаболиты — образуются из ароматической аминокислоты *тирозина*. Основным структурным компонентом тироксина является *тиронин*. В тироксине два ароматических кольца тиронина содержат четыре атома йода, и поэтому тироксин иначе называют **3,5,3′,5′-тетрайодтиронином** (**T_4**). Метаболит тироксина **3,5,3′-трийодтиронин** (**T_3**) является наиболее сильным из этих двух гормонов. На рисунке слева изображена структурная формула T_4, справа — его шаростержневая модель (атомы йода изображены лиловым цветом), а внизу — ван-дер-ваальсова модель. Гормоны T_3 и T_4 являются липофильными веществами, механизм действия которых аналогичен механизму действия стероидных гормонов (с. 428). Ядерные рецепторы для T_3 присутствуют во многих тканях организма.

Б. Биосинтез гормонов щитовидной железы

Тироксин и трийодтиронин образуются в фолликулярных клетках **щитовидной железы**. Их биосинтез напоминает биосинтез пептидных гормонов.

Фолликулярные клетки синтезируют крупный димерный гликопротеин **тиреоглобулин** (660 кДа) и секретируют его в заполненный коллоидом просвет фолликула. Далее происходит йодирование некоторых остатков тирозина в белке. **Йодид-ионы** (I^-) фолликулярные клетки поглощают из крови путем ко-транспорта с ионами Na^+. В результате концентрация йодида в клетках повышается на несколько порядков. На люминальной поверхности клеток йодид окисляется до **йодония** (I^+) под действием *тиреопероксидазы* [1] и H_2O_2 в качестве окислителя. Далее тот же фермент катализирует реакцию, приводящую к замещению атомов водорода в 3′- и 5′-положениях остатков тирозина в тиреоглобулине ионами йода («*органификация йода*»). Кроме того, тиреопероксидаза может переносить йодированные фенольные группы от одного остатка тирозина к другому. В форме такого макромолекулярного *предшественника* тироксин запасается в фолликулах.

Когда возникает потребность в T_4, фолликулярные клетки извлекают тиреоглобулин из коллоида путем эндоцитоза и расщепляют в лизосомах. В результате образуются йодированные тиронины, включая T_3 и T_4, которые выделяются в кровь. Клетки щитовидной железы за сутки секретируют около 80–100 мкг гормонов (в соотношении T_4:T_3 примерно 2:1). Кроме того, внутри фолликулярных клеток происходит утилизация остатков моно- и дийодтирозина *дейодиназами*. На периферии *дейодиназы* также превращают T_4 в T_3, который является более активной формой гормона.

В крови T_4 и T_3 более чем на 99% связаны с транспортными белками. Только 0,025% T_4 и 0,5% T_3 присутствуют в крови в свободной форме в виде активных гормонов (**fT_4** и **fT_3**). Самым важным переносчиком тироксина в плазме крови является **тироксинсвязывающий глобулин** (**ТСГ**), но определенную роль также играют *транстиретин* (преальбумин) и *альбумин* (с. 290). Связывание гормонов щитовидной железы с белками объясняет очень долгое время жизни этих гормонов: период полураспада T_4 составляет семь суток, а T_3 — около суток.

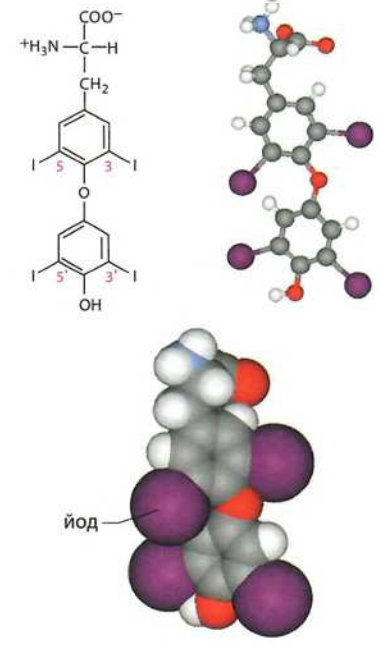
При инактивации в печени и почках из молекул T_3 и T_4 удаляется йод. Некоторые участвующие в этом процессе *дейодиназы* принадлежат к интересному семейству *селенсодержащих ферментов* (с. 62).

В. Регуляция активности гормонов щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы регулируются *гипоталамо-гипофизарной системой* (с. 430). Головной мозг (точнее, гипоталамус) воспринимает такие стимулы, как холод или стресс. В ответ на стимулы некоторые нейроны секретируют гормон *тиреолиберин* (тиреотропин-рилизинг-гормон, **ТРГ**) — маленький нейропептид всего из трех аминокислотных остатков. ТРГ заставляет специфические клетки передней доли гипофиза синтезировать и секретировать пептидный гормон *тиреотропин* (тиреотропный гормон, **ТТГ**). Этот пептид, состоящий из двух субъединиц (28 кДа), регулирует активность клеток щитовидной железы. Он стимулирует практически все процессы биосинтеза гормонов щитовидной железы (**Б**).

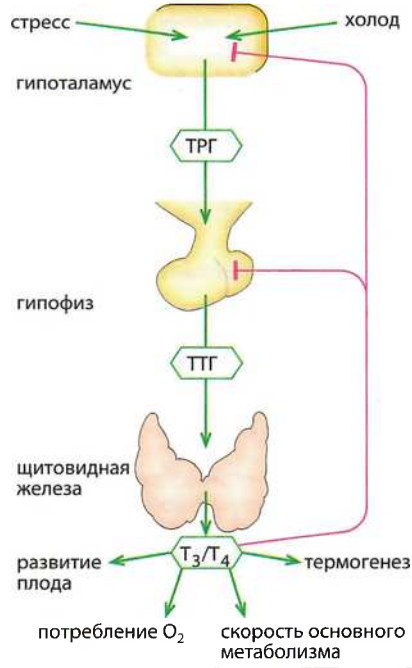
Действие. Гормоны щитовидной железы регулируют *развитие* плода, поэтому они являются классическими гормонами дифференцировки. Они усиливают *потребление кислорода*, стимулируя реакции дыхательной цепи, повышают *скорость основного метаболизма* и способствуют *термогенезу*, отчасти через индукцию Na^+/K^+-АТФазы.

А. Тироксин T_4

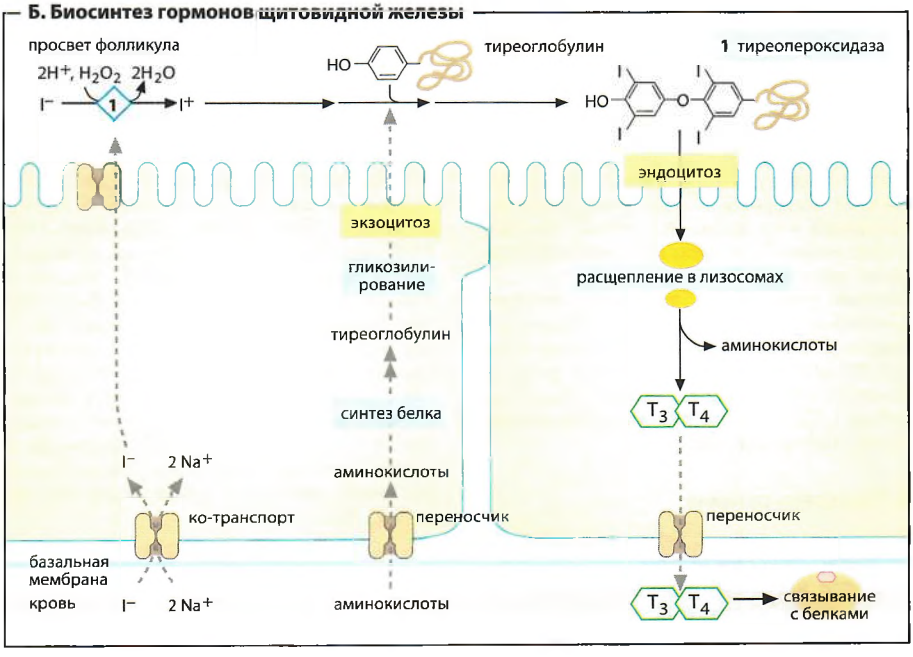


тетрайодтиронин T_4

В. Регуляция активности гормонов щитовидной железы



Б. Биосинтез гормонов щитовидной железы



ИНСУЛИН

Инсулин — важнейший *анаболический* гормон млекопитающих. Он регулирует метаболизм вместе со своими антагонистами *глюкагоном* и *адреналином*, а также с *кортизолом*, *тироксином* и *гормоном роста* (с. 382). Ниже обсуждаются структура, биосинтез и механизм действия инсулина. Его многоплановое влияние на физиологические процессы суммировано в следующем разделе, посвященном сахарному диабету (см. также с. 142, 148, 154).

А. Структура и биосинтез

1. Первичная структура. *Пептидный гормон* инсулин состоит из 51 аминокислоты (а.к.). Он содержит две цепи — **A** (21 а.к., желтая) и **B** (30 а.к., оранжевая), которые связаны между собой двумя *дисульфидными связями*. Третья дисульфидная связь стабилизирует структуру А-цепи.

2. Биосинтез. Инсулин образуется β-клетками *островков Лангерганса* **поджелудочной железы**. Как часто бывает с секретируемыми белками, предшественник гормона **препроинсулин** (1) содержит **сигнальный пептид** (24 а.к., зеленый), благодаря которому молекула направляется в эндоплазматический ретикулум (ЭПР, с. 230). Здесь после отщепления сигнального пептида и формирования дисульфидных связей образуется **проинсулин** (2). Кроме участков, соответствующих будущей А-цепи (желтая) и В-цепи (оранжевая), в молекуле содержится дополнительный **С-пептид** (35 а.к., серый). Проинсулин попадает в аппарат Гольджи, где в результате удаления С-пептида под действием *прогормонконвертазы* (ограниченный протеолиз) превращается в зрелый инсулин (3). Инсулин запасается в виде цинксодержащих гексамеров в везикулах (*β-гранулах*) вместе с отщепленным С-пептидом (4) и при необходимости секретируется.

Глюкоза стимулирует экзоцитоз инсулина β-клетками (с. 426). Кроме того, секреции инсулина способствуют аминокислоты с разветвленной боковой цепью и такие гормоны желудочно-кишечного тракта, как глюкагоноподобный пептид-1 (*GLP-1*) и желудочный ингибирующий пептид (*GIP*) (с. 386, 446).

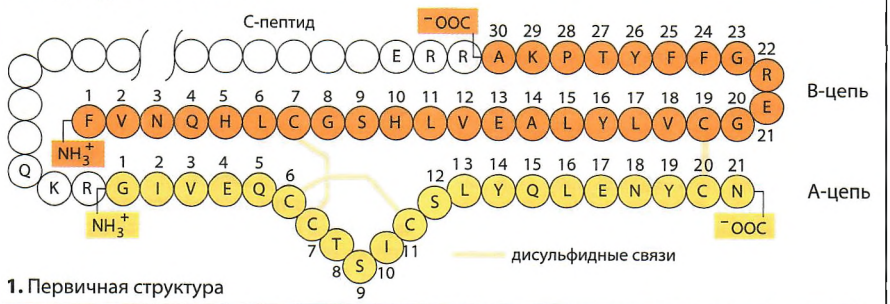
Б. Передача сигнала

Связывание инсулина с рецептором запускает множество процессов (с. 170).

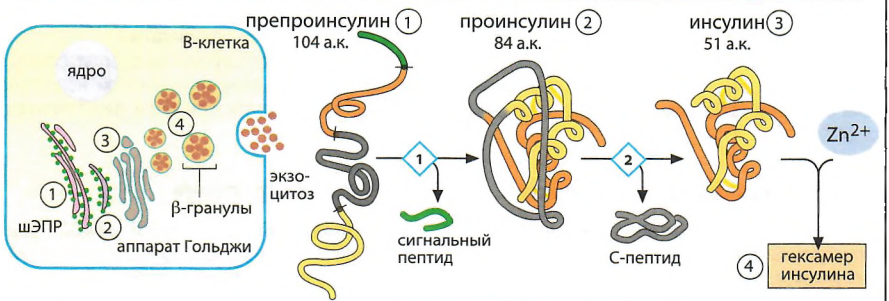
Рецептор инсулина представляет собой тетрамер со структурой $\alpha_2\beta_2$, который обладает собственной тирозинкиназной активностью (*рецепторная тирозинкиназа*, с. 410). Связывание гормона на внешней поверхности клетки активирует внутриклеточную тирозинкиназную активность рецептора, и он начинает фосфорилировать сам себя и другие белки (*субстраты рецептора*) по нескольким остаткам тирозина. Далее передачу сигнала осуществляют **адаптерные белки**, которые связываются с фосфорилированными остатками тирозина. Длительное действие инсулина осуществляется на уровне транскрипции (слева на рисунке). Адаптерные белки **Grb-2** и **Sos** («son of sevenless», *sevenless* — ген дрозофилы, кодирующий тирозинкиназу) связываются с фосфорилированным **IRS** (субстратом инсулинового рецептора) и стимулируют G-белок **Ras** (с. 414). Ras активирует протеинкиназу **Raf** и тем самым запускает каскад реакций фосфорилирования с участием киназ **Mek** и **Erk** (другое название — «митоген-активируемая протеинкиназа», MAPK, с. 422), который заканчивается фосфорилированием транскрипционных факторов в ядре.

Более быстрое влияние инсулина на метаболизм углеводов и липидов (справа на рисунке) осуществляется и другим путем, без вмешательства в биосинтез белка. Кроме Grb-2, с фосфорилированным IRS связывается еще один димерный адаптерный белок. В результате адаптерный белок приобретает активность *фосфатидилинозит-3-киназы* (**PI3K**) и фосфорилирует по положению 3 производные фосфатидилинозита (с. 416) в мембране. С продуктами реакции связывается протеинкиназа **PDK-1**, которая активируется сама и активирует протеинкиназу B (**ПК-B**). Это приводит к нескольким последствиям. Через вспомогательный белок AS160 ПК-B обеспечивает слияние везикул, содержащих переносчик глюкозы Glut-4, с плазматической мембраной. Glut-4 включается в мембрану и усиливает захват глюкозы клетками мышц и жировой ткани (с. 222). Кроме того, ПК-B фосфорилирует и тем самым ингибирует киназу гликогенсинтазы-3 (**GSK-3**). Поскольку функция GSK-3 заключается в ингибировании гликогенсинтазы (с. 150), ингибирование GSK-3 под действием ПК-B приводит к *усилению* синтеза гликогена. Активируемая ПК-B протеинфосфатаза-1 (**PP-1**) дефосфорилирует гликогенсинтазу (с. 150), возвращая ее в активное состояние. Также ПК-B фосфорилирует и инактивирует транскрипционный фактор Foxo и тем самым ингибирует транскрипцию ФЕП-КК (с. 112, 252).

А. Структура и биосинтез

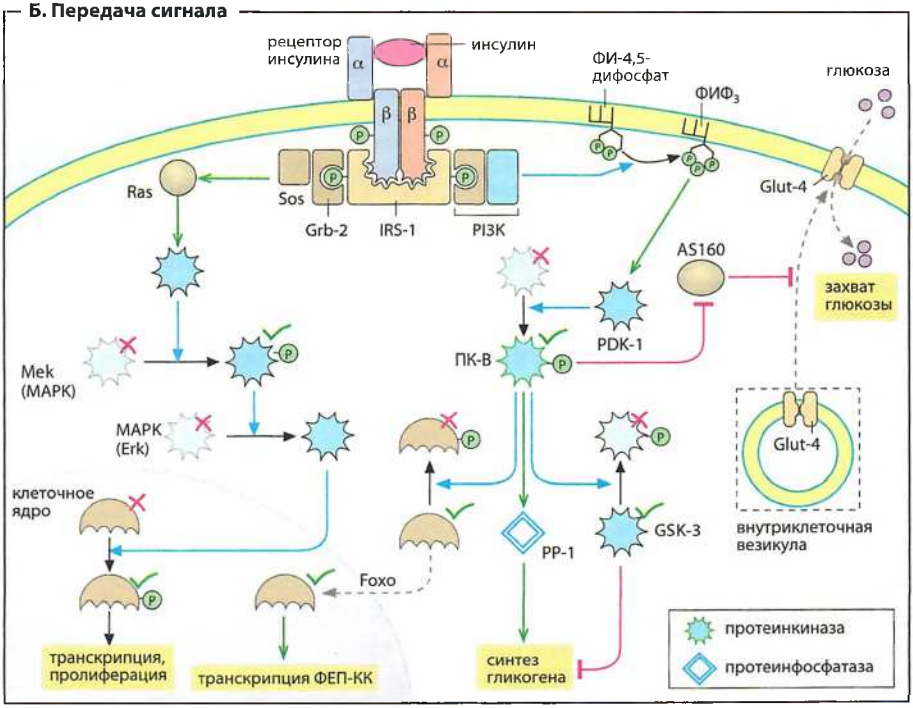


1. Первичная структура



2. Биосинтез

Б. Передача сигнала



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (*Diabetes mellitus*) — широко распространенное метаболическое заболевание, вызванное полной или частичной **инсулиновой недостаточностью**. Отсутствие инсулина (с. 438) в первую очередь сказывается на метаболизме углеводов и липидов.

Существуют два типа заболевания. При сахарном диабете **I типа** (*инсулинозависимом диабете*, ИЗД), чаще возникающем у молодых людей, в результате аутоиммунных процессов (возможно, под действием вирусов) происходит разрушение инсулин-производящих клеток. Менее тяжелый диабет **II типа** (*инсулиннезависимый диабет*, ИНЗД) обычно возникает в более позднем возрасте. Его связывают с *устойчивостью клеток к инсулину*, но окончательно механизм развития заболевания еще не установлен (с. 342).

А. Инсулиновая недостаточность

Участие инсулина в **метаболизме углеводов** обсуждалось ранее (с. 148). В общем, инсулин *стимулирует использование клетками глюкозы* и *ингибирует глюконеогенез*. Кроме того, перенос глюкозы из крови во многие ткани посредством Glut-4 тоже зависит от инсулина (с. 222; исключение составляют печень, ЦНС и эритроциты).

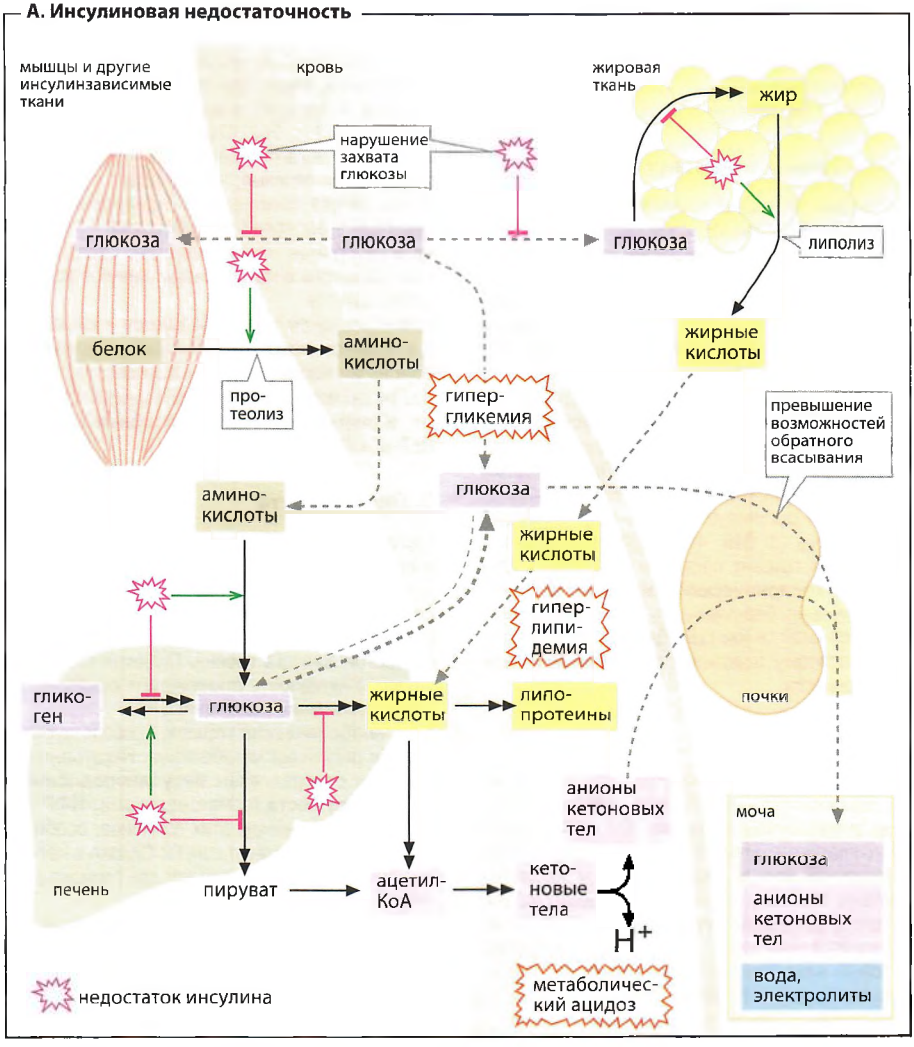
Метаболизм липидов в жировой ткани также зависит от инсулина. В этих клетках инсулин стимулирует превращение глюкозы в жирные кислоты: активирует *ацетил-КоА-карбоксилазу* (с. 154) и повышает доступность NADPH за счет активации пентозофосфатного пути (с. 142). Кроме того, инсулин ингибирует расщепление жиров *гормонзависимой липазой* (с. 154) и замедляет расщепление мышечных белков.

На схеме проявления *недостаточности инсулина* выделены звездочками. В первую очередь необходимо отметить повышение концентрации глюкозы в крови от 5 до 9 мМ (от 0,9 мг/мл до 1,6 мг/мл) и более (**гипергликемия**). В таких активно расходующих глюкозу тканях, как *мышцы* и *жировая ткань*, недостаточность инсулина приводит к нарушению захвата и использования глюкозы. Метаболизм глюкозы в *печени* тоже нарушается: наблюдается стимуляция глюконеогенеза, отчасти в результате активации протеолиза в мышцах. Это приводит к дополнительному повышению уровня глюкозы в крови. Возможности *почек* по обратному всасыванию глюкозы оказываются недостаточными (при концентрации глюкозы в плазме крови 9 мМ и выше), и глюкоза попадает в мочу (**глюкозурия**). Усиленное расщепление жиров, характерное для диабета I типа, имеет серьезные последствия. Некоторое количество накапливающихся жирных кислот поступает в печень и используется для синтеза липопротеинов (**гиперлипидемия**), а остальные жирные кислоты расщепляются до ацетил-КоА. Поскольку цикл трикарбоновых кислот не может включить такое количество ацетил-КоА, избыток используется печенью для синтеза **кетоновых тел** (*ацетат уксусной кислоты* и *3-гидроксибутират*, с. 328). Этот процесс сопровождается выделением ионов H^+, что может спровоцировать тяжелый **метаболический ацидоз** (диабетическая кома). В этом процессе образуется еще и *ацетон*, поэтому от больных диабетом часто пахнет ацетоном. В моче появляется большое количество кетоновых тел (**кетонурия**).

В очень тяжелых случаях метаболические нарушения, вызванные инсулиновой недостаточностью, могут стать причиной **диабетической комы** и смерти.

Б. Гликозилирование

Неконтролируемый сахарный диабет может приводить к очень серьезным последствиям. Постоянно повышенный уровень глюкозы в крови вызывает изменения кровеносных сосудов (*диабетическая ангиопатия*), нарушение функции почек (*нефропатия*) и нервной системы (*нейропатия*), а также *катаракту*. На биохимическом уровне основной причиной этих поздних осложнений диабета, возможно, является неферментативная реакция между альдегидной группой глюкозы и аминогруппами белков, липидов и нуклеиновых кислот (*гликозилирование*). Даже у здоровых людей около 4–6% гемоглобина А находится в гликозилированной («гликированной») форме (**HbA1c**). При диабете этот показатель повышается и может характеризовать уровень глюкозы в организме. На схеме показан обратимый процесс образования **основания Шиффа** между альдегидной группой и аминогруппой с последующей перегруппировкой Амадори, приводящей к гликозилированному продукту.


А. Инсулиновая недостаточность
мышцы и другие инсулинзависимые ткани
кровь
жировая ткань
жир
нарушение захвата глюкозы
глюкоза
глюкоза
глюкоза
липолиз
белок
амино-кислоты
про-теолиз
жирные кислоты
гипер-гликемия
превышение возможностей обратного всасывания
амино-кислоты
глюкоза
жирные кислоты
гипер-липи-демия
гликоген
глюкоза
жирные кислоты
липопротеины
почки
анионы кетоновых тел
моча
глюкоза
анионы кетоновых тел
вода, электролиты
печень
пируват
ацетил-КоА
кетоновые тела
H+
метаболический ацидоз
недостаток инсулина
Б. Гликозилирование
белок
NH2
H2O
перегруппировка Амадори
возможна потеря функции
основание Шиффа (альдимин)
кетоамин
глюкоза
CH2OH

ДРУГИЕ ГОРМОНЫ

В организме человека содержится более ста водорастворимых гормонов. Большинство из них относится к классу *пептидных гормонов*.

А. Пептидные гормоны (примеры)

Некоторые пептидные гормоны уже были описаны выше: *паратгормон* и *кальцитонин* (с. 396), *ангиотензин II* (с. 348), *инсулин* (с. 438), *глюкагон* (подробнее см. ниже), *лептин* (с. 340), *гормон роста* (подробнее см. ниже), *лютеинизирующий гормон* (ЛГ) и *фолликулостимулирующий гормон* (ФСГ, с. 432), *тиреотропин* (ТТГ, с. 436) и *кортикотропин* (АКТГ, с. 430).

В таблице перечислены некоторые другие пептидные гормоны. **Вазопрессин** и **окситоцин** — родственные циклические нонапептиды, секретируемые нейрогипофизом. **Предсердный натрийуретический пептид** (ПНП) образуется в сердце и регулирует баланс воды и натрия в организме (с. 346, 418). При беременности **пролактин** готовит организм женщины к лактации, а **хорионический гонадотропин** (чХГ) поддерживает беременность. Этот сравнительно небольшой белок (28 кДа) выводится с мочой и поэтому используется для *диагностики беременности*.

Б. Глюкагон

Пептидный гормон глюкагон, состоящий из 29 аминокислотных остатков, является важным антагонистом инсулина. Он синтезируется α-клетками *островков Лангерганса в поджелудочной железе*. Как и в случае инсулина, сначала синтезируется препрогормон, из которого в результате ограниченного протеолиза образуется прогормон, а затем сам **глюкагон**, который накапливается в везикулах. *Глюкоза*, *инсулин* и *соматостатин* ингибируют экзоцитоз глюкагона. Падение концентрации глюкозы в крови до 2,8 мМ (например, при значительной потере крови) вызывает секрецию глюкагона. В крови этот гормон существует всего несколько минут. Главной *мишенью* глюкагона является печень. В печени гормон специфическим образом связывается с *семиспиральным рецептором* (GPCR, с. 410) и при посредничестве G_s-белка инициирует синтез цАМФ (с. 416). Рост концентрации цАМФ через активацию *протеинкиназы А* вызывает усиление **гликогенолиза** и замедление **синтеза гликогена** (с. 146). Высокая концентрация цАМФ, кроме того, способствует расщеплению *фруктозо-2,6-дифосфата* (с. 149). Это останавливает **гликолиз** и усиливает **глюконеогенез** (с. 144). Такое обращение реакций метаболизма происходит достаточно быстро — за несколько минут. Несколько медленнее глюкагон действует на *индукцию ферментов* глюконеогенеза, вновь при посредничестве цАМФ, который активирует в ядре транскрипционный фактор *CREB* (с. 252, 420).

В общем, глюкагон обеспечивает высвобождение глюкозы печенью, что приводит к нормализации уровня глюкозы (при наличии в печени резервов энергетических субстратов — гликогена и субстратов глюконеогенеза). Степень участия глюкагона в метаболизме липидов все еще дискутируется.

Препроглюкагон также образуется в кишечнике и в головном мозге. Однако здесь он превращается не в глюкагон, а в два тканевых гормона с другой первичной структурой и иными функциями, а именно в **глюкагоноподобные пептиды GLP-1** и **GLP-2** (с. 386, 446).

В. Гормон роста

Гормон роста (**ГР**, соматотропин) образуется в *аденогипофизе* под контролем гормонов гипоталамуса — *соматолиберина* (соматотропин-рилизинг-гормон, СРГ) и соматостатина. Образованию ГР способствует пептидный гормон слизистой желудка грелин. Глубокий сон и физическая активность стимулируют секрецию ГР через повышение выработки СРГ.

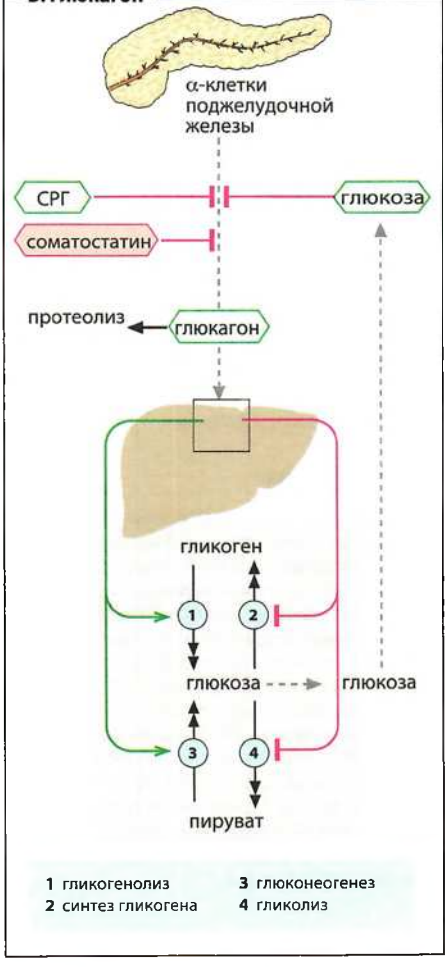
ГР — **анаболический гормон**, способствующий *росту* и регуляции *метаболизма*. Некоторые его эффекты опосредованы **инсулиноподобными факторами роста** (соматомединами) **ИФР-1** и **ИФР-2**. Образованию этих гормонов, особенно в печени, способствует сам ГР. Однако в период внутриутробного развития эти два гормона действуют независимо от ГР.

После рождения и вплоть до наступления пубертатного периода ГР и ИФР стимулируют удлинение *костей*, но и в более позднем возрасте они активируют остеобласты и остеокласты, что позволяет костной ткани адаптироваться к изменяющимся условиям на протяжении всей жизни человека. ГР и ИФР способствуют увеличению *мышечной массы* и контролируют функции *внутренних органов*. В реакциях метаболизма ГР выступает в роли антагониста инсулина: он ингибирует захват глюкозы клетками и стимулирует глюконеогенез и липолиз.

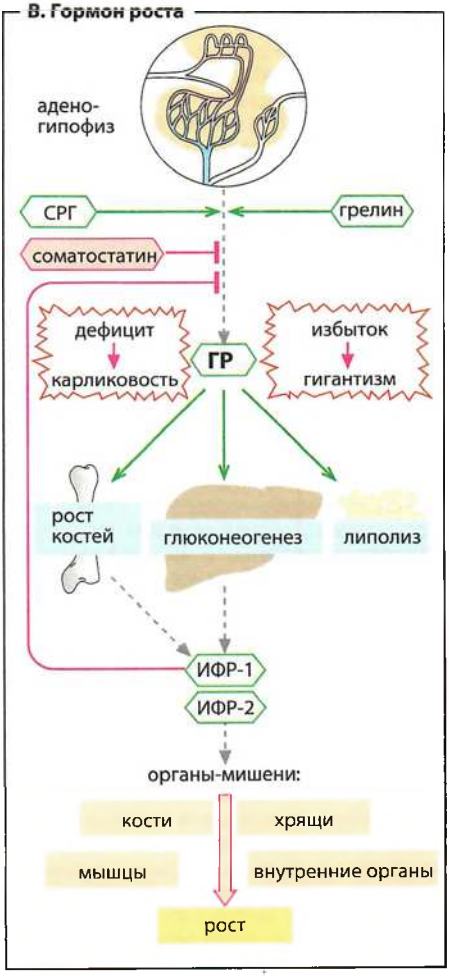
А. Пептидные гормоны (примеры)

Гормон	Место синтеза	Действие	Место действия
Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ)	нейрогипофиз	кровяное давление↑, обратное всасывание воды	гладкие мышцы капилляров, почки
Окситоцин	нейрогипофиз	родовая деятельность↑, лактация↑, сократимость семенных канальцев↑	матка, молочные железы, семенники
Предсердный натрийуретический пептид (ПНП)	предсердие	диурез↑, натрийурез↑, кровяное давление↓, секреция ренина↓	почки, гладкие мышцы артерий
Пролактин	аденогипофиз	лактация↑	молочные железы
Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ)	плацента	биосинтез прогестерона и эстрадиола↑	яичники

Б. Глюкагон



В. Гормон роста



КАТЕХОЛАМИНЫ

Катехоламины (допамин, норадреналин и адреналин) относятся к биогенным аминам. Все они содержат 4-дигидроксифенильную (катехольную) группу и выступают в роли *нейромедиаторов* (с. 372). Кроме того, норадреналин и адреналин выполняют функцию *гормонов*.

А. Биосинтез

Биосинтез катехоламинов происходит в *мозговом веществе надпочечников* и в нейронах периферической и центральной нервной системы. Предшественник катехоламинов — аминокислота **тирозин**.

1. В результате гидроксилирования ароматического кольца тирозина образуется **допа** (или дофа, 3,4-дигидроксифенилаланин, с. 62). В этой реакции участвует необычный кофермент *тетрагидробиоптерин* (ТГБ).
2. Декарбоксилирование допы при участии кофермента *пиридоксальфосфата* (ПЛФ) приводит к образованию биогенного амина **допамина** — важного медиатора в ЦНС. В допаминергических нейронах синтез катехоламинов на этом останавливается.
3. В надпочечниках и норадренергических нейронах происходит гидроксилирование допамина с образованием **норадреналина**. В качестве водородпереносящего кофермента в этой реакции участвует *аскорбиновая кислота* (витамин С, с. 96).
4. Наконец, N-метилирование норадреналина приводит к образованию **адреналина**. Коферментом в этой реакции является *S-аденозилметионин* (SAM, с. 98).

Таким образом, принадлежность нейронов к допаминергической, норадренергической или адренергической системе определяется их ферментативным аппаратом. В мозговом веществе надпочечников содержатся все четыре фермента; здесь образуются норадреналин и адреналин в соотношении 1:4. Биосинтез адреналина и норадреналина стимулируется *ацетилхолином*, а также паракринным действием *кортизола* и ингибируется *конечными продуктами* биосинтеза. После биосинтеза катехоламины запасаются в везикулах вместе с *АТФ*, различными *нейропептидами* и белком *хромогранином* и высвобождаются по механизму экзоцитоза (с. 368).

В кровь адреналин попадает в основном из надпочечников, а норадреналин — из окончаний симпатических нейронов. В крови катехоламины существуют лишь несколько минут, а в синаптической щели их действие заканчивается еще быстрее. Это объясняется обратным захватом этих веществ пресинаптическими нейронами с помощью Na^+-зависимого *переносчика норадреналина* (NET).

Б. Действие

Действие катехоламинов основано на связывании с мембранными рецепторами типа GPCR (с. 374). *Допамин* выполняет функцию нейромедиатора в ЦНС и участвует во многих регуляторных процессах. *Адреналин* и *норадреналин* — нейромедиаторы (нор)адренергических нейронов, а также гормоны мозгового вещества надпочечников. Их действие проявляется в стрессовых ситуациях (реакция «борьба или бегство») и выражается в учащении сердцебиения, повышении кровяного давления, повышении уровня глюкозы и жирных кислот в крови и усилении мышечной активности. Так эти вещества помогают организму адаптироваться к *внезапному стрессу*.

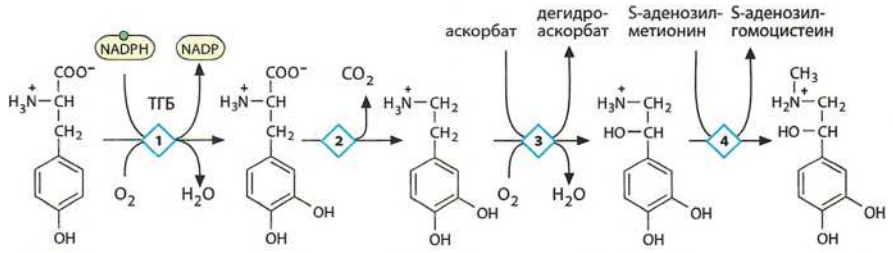
В. Болезнь Паркинсона

Это заболевание характеризуется деструкцией допаминергических нейронов в черном веществе (*substantia nigra*), участвующем в регуляции двигательных реакций в полосатом теле головного мозга. При заболевании в этом отделе мозга образуется недостаточное количество допамина, что проявляется в *акинезии*, *ригидности* и *треморе*. Для лечения применяют предшественник допамина *L-допу*, которая, в отличие от самого допамина, способна проникать через гематоэнцефалический барьер. В ЦНС L-допа под действием *допадекарбоксилазы* (**A**, [**2**]) превращается в допамин.

Г. Инактивация

Катехоламины и другие биогенные амины инактивируются в результате ферментативных реакций в нейронах и других тканях, особенно в печени. *Катехол-о-метилтрансфераза* (КОМТ) метилирует их гидроксильную группу. Коферментом служит *S-аденозилметионин*. Альтернативным вариантом инактивации является окисление аминогруппы до альдегидной группы под действием флавинсодержащей аминоксидазы (*моноаминоксидазы*, МАО, изотипы А и В). Далее альдегид либо окисляется до кислоты, либо восстанавливается до спирта. Основным продуктом конверсии адреналина и норадреналина является ванилилминдальная кислота. Конечные продукты метаболизма катехоламинов в основном выводятся с мочой.

А. Биосинтез



1 тирозин-3-монооксигеназа (Fe^{2+}, ТГБ) **3** допамин-β-монооксигеназа (Cu)
2 декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (допадекарбоксилаза (ПЛФ)) **4** фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза

Б. Действие

Допамин

Медиатор: контролирует экстрапирамидальную двигательную функцию, участвует в формировании ощущений удовольствия и эйфории, а также различных зависимостей

Нейрогормон: ингибирует секрецию пролактина

Норадреналин

Медиатор: ключевой нейромедиатор постганглионарных нейронов симпатической нервной системы

Адреналин/норадреналин

Гормон

Сердце: повышает частоту и силу сокращений, расширяет коронарные артерии

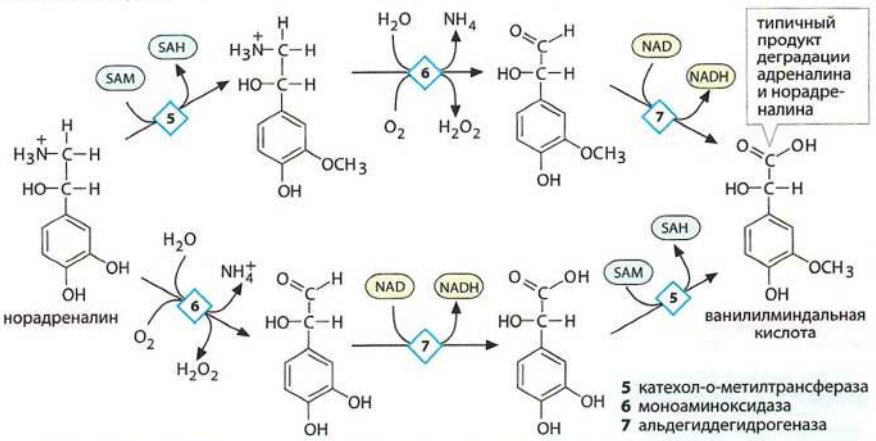
Периферия: повышает кровяное давление за счет сужения сосудов, расслабляет гладкие мышцы

Метаболизм: мобилизует энергетические резервы за счет гликогенолиза, липолиза и глюконеогенеза, ингибирует секрецию инсулина

В. Болезнь Паркинсона



Г. Инактивация



5 катехол-о-метилтрансфераза
6 моноаминоксидаза
7 альдегиддегидрогеназа

ТКАНЕВЫЕ ГОРМОНЫ И МЕДИАТОРЫ

К гормоноподобным сигнальным веществам, оказывающим внеклеточное действие, относятся **тканевые гормоны** и **посредники** (медиаторы). Они секретируются индивидуальными клетками и обычно не распространяются с кровью, а действуют в непосредственной близости от места синтеза (*паракринное действие*, с. 426).

А. Тканевые гормоны и медиаторы

В таблице перечислены важные представители этой группы веществ и указаны их функции.

Б. Гормоны ЖКТ

Пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывают главным образом *паракринное действие* (с. 426). Все вместе они образуют *энтероэндокринную систему*.

Гастрин образуется в *G-клетках* привратника желудка и стимулирует секрецию гистамина *энтерохромаффиноподобными* (*ECL*) *клетками* желудка (см. ниже и с. 280).

Холецистокинин (ХЦК) выделяется *I-клетками* тонкой кишки. Он стимулирует секрецию *панкреатических ферментов* и H_2CO_3 ацинарными клетками поджелудочной железы и *пепсиногена главными клетками* желудка, а также вызывает *сокращения желчного пузыря*.

Секретин из *S-клеток* тонкой кишки стимулирует выработку *панкреатического сока* эпителиальными клетками ацинуса поджелудочной железы и *пепсиногена* главными клетками желудка.

Серотонин образуется в *энтерохромаффинных клетках* (EC) толстой и тонкой кишки. Он способствует сокращению гладких мышц ЖКТ.

Соматостатин, секретируемый *D-клетками* во многих участках ЖКТ, ингибирует активность других эндокринных клеток. Он важный ингибитор секреции гормонов в *островках поджелудочной железы* и в *аденогипофизе*.

Глюкагоноподобные пептиды (GLP-1 и GLP02, с. 442) секретируются *L-клетками* слизистой кишечника в ответ на повышение уровня глюкозы после приема пищи. GLP-1 способствует выделению инсулина поджелудочной железой (*«инкретиновый* эффект»*) и формированию *ощущения сытости* в головном мозге (с. 386). GLP-2 ингибирует выделение желудочного сока париетальными клетками и влияет на перистальтику кишечника и всасывание питательных компонентов в тонкой кишке.

В. Гистамин

Гистамин — важный представитель медиаторов.

Метаболизм. Гистамин — *биологический амин*; образуется в результате декарбоксилирования гистидина (с. 62) в *тучных клетках*, *базофильных лейкоцитах*, *энтерохромаффиноподобных* (ECL) *клетках желудка* (с. 280) и в *гистаминергических нейронах* в ЦНС. В тучных клетках гистамин запасается в секреторных везикулах вместе с *гепарином* и *нейтральными протеазами* и высвобождается в ответ на различные стимулы.

Гистамин инактивируется в процессе N-метилирования под действием *гистидинметилтрансферазы* и/или окисления до альдегида или кислоты под действием *моноаминоксидазы* (МАО), *диаминоксидазы* (ДАО) или *альдегидоксидазы* (с. 372).

Действие. Клетки-мишени для действия гистидина имеют четыре типа мембранных рецепторов для его связывания (H_1–H_4).

Рецепторы типа H_1 опосредуют *аллергические реакции* в коже и дыхательных путях. В зависимости от локализации они вызывают сжатие бронхов, сужение или расширение сосудов и повышают проницаемость сосудов.

Рецепторы типа H_2 на париетальных клетках слизистой желудка участвуют в регуляции *выработки соляной кислоты* (с. 284).

Рецепторы типа H_3 локализуются в ЦНС и на периферических нейронах. Они участвуют в регуляции *мозговой деятельности* (сон и пробуждение, обучение и память), а также влияют на циркуляцию крови в сердце и на функцию некоторых гормональных осей.

Рецепторы типа H_4 на тучных клетках и клетках крови задействованы в *хемотаксисе* этих клеток.

Патологические нарушения. Высвобождение гистамина из тучных клеток, опосредованное IgE, является ключевым моментом в развитии *аллергических реакций I типа*, таких, как бронхиальная астма, сенная лихорадка и крапивница (с. 322). Действие гистамина можно ограничить с помощью селективных **антигистаминных препаратов**. Например, для борьбы с *сенной лихорадкой* используют антагонисты рецепторов типа H_1. Антигистаминные препараты также применяют при *анафилактическом шоке*. *Избыточное выделение соляной кислоты* в желудке можно блокировать с помощью таких антагонистов H_2-рецепторов, как *циметидин* и *ранитидин*. Некоторые антигистаминные препараты способны проникать через гематоэнцефалический барьер, и поэтому H_2-блокаторы применяют в качестве *снотворных*.

* *Инкретины* — гормоны, образующиеся после приема пищи и стимулирующие секрецию инсулина. — *Прим. перев.*

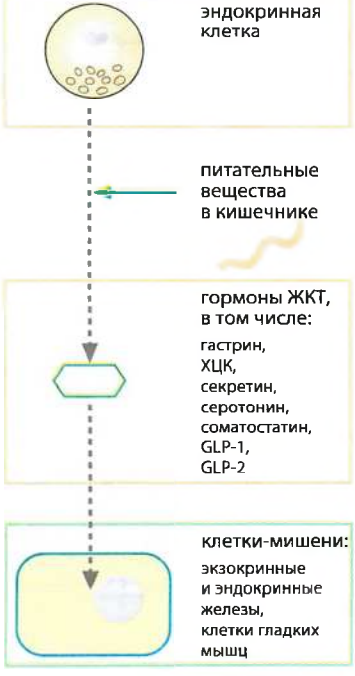
А. Тканевые гормоны и медиаторы

Тканевые гормоны	Функции
Цитокины	сигнальные вещества иммунной и кроветворной системы, с. 454
Факторы роста	сигналы клеточного роста, дифференцировки, деления и апоптоза, с. 454, 458
Гормоны ЖКТ	локальная регуляция пищеварения
Кинины (брадикинин, каллидин)	*усиливают* расширение и проницаемость кровеносных сосудов, миграцию лейкоцитов; *ингибируют* активацию тромбоцитов; опосредуют болевые *сигналы*

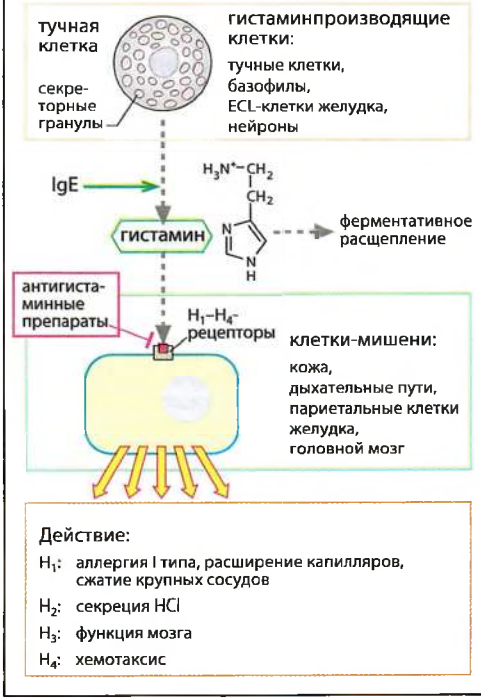
Медиатор	Синтез	Функция
Гистамин	биогенный амин гистидина, с. 62	*усиливает* воспаление, расширение и проницаемость капилляров, аллергический ответ I типа, секрецию HCl, мозговую деятельность (НМ)
Серотонин	биогенный амин 5-гидрокситриптофана, с. 62	*усиливает* расширение сосудов в коже и скелетных мышцах, перистальтику кишечника, сокращение мышц сосудов и бронхов, мозговую деятельность (НМ)
Эйкозаноиды	производные арахидоновой кислоты, с. 448	различное действие
Монооксид азота	продукт расщепления аргинина, с. 418	*снижает* кровяное давление; *ингибирует* агрегацию тромбоцитов; *усиливает* когнитивную функцию мозга (НМ); *токсичен* в высокой концентрации

НМ — нейромедиатор

Б. Гормоны ЖКТ



В. Гистамин



ЭЙКОЗАНОИДЫ

А. Эйкозаноиды

Эйкозаноиды (от греч. *эйкозо* — 20) составляют группу сигнальных веществ аутокринного и паракринного действия. Они образуются из жирных кислот, состоящих из 20 атомов углерода. В качестве медиаторов они участвуют во множестве физиологических процессов (см. ниже). Поэтому метаболизм эйкозаноидов служит мишенью для многих лекарственных веществ.

Биосинтез эйкозаноидов осуществляется практически во всех клетках организма. Исходным материалом служат мембранные фосфолипиды, содержащие **арахидоновую кислоту** (20:4, с. 48) или другие полиненасыщенные C_{20}-жирные кислоты.

Сначала *фосфолипаза* A_2 ($ФЛА_2$, [**1**]) высвобождает из фосфолипидов остаток арахидоновой кислоты. Активность фермента регулируется гормонами, а именно ингибируется *глюкокортикоидами* при посредничестве белка *липокортина*. Образующийся анион арахидоновой кислоты сам является сигнальной молекулой, однако его метаболиты выполняют еще более важные физиологические функции.

От арахидоновой кислоты к эйкозаноидам ведут два пути. Ключевым ферментом первого (**циклооксигеназного**) пути является *простагландин-H_2-синтаза* (ПГН-синтаза, [**2**]). В двухстадийной реакции этот фермент катализирует циклизацию арахидоновой кислоты с образованием простагландина H_2 ($ПГН_2$). Первая реакция осуществляется за счет циклооксигеназной (ЦОГ) активности фермента и заключается во введении в молекулу арахидоновой кислоты атома кислорода. Вторая стадия осуществляется за счет пероксидазной активности. В зависимости от ферментного оснащения клетки из $ПГН_2$ образуются различные **простагландины**, **простациклины** и **тромбоксаны** (обобщенно их называют **простаноидами**). Для простагландинов характерно наличие изоциклического пятичленного кольца, простациклины имеют дополнительное кислородсодержащее пятичленное кольцо, а тромбоксаны — кислородсодержащее шестичленное кольцо (см. формулы).

Второй (**липоксигеназный**) путь катализирует *5-липоксигеназа* [**3**], которая образует гидрокси- и гидропероксидные производные жирных кислот. Далее в результате отщепления воды и различных превращений из этих соединений образуются **лейкотриены** — производные жирных кислот с открытой цепью.

Механизм действия. Эйкозаноиды действуют через мембранные рецепторы в непосредственной близости от места синтеза, причем влияют как на синтезировавшие их клетки (*аутокринное действие*), так и на соседние клетки (*паракринное действие*). Часто их действие осуществляется через семиспиральные рецепторы при помощи вторичных посредников, таких, как цАМФ, Ca^{2+} и инозитфосфаты.

Эйкозаноиды могут стимулировать и ингибировать активность гладких мышц, изменять кровяное давление, частоту дыхания и активность кишечника и матки. В желудке простагландины при посредничестве G_i-белков ингибируют *секрецию HCl*, а также способствуют образованию слизи, защищающей клетки желудка от кислоты (с. 280). Кроме того, простагландины участвуют в метаболизме *костной ткани* и активируют *симпатическую нервную систему*. Они принимают активное участие в развитии иммунного ответа, вызывая *воспаление*, например привлекают лейкоциты к месту проникновения инфекции. Кроме того, эйкозаноиды способствуют появлению боли и *жара*. Тромбоксаны участвуют в агрегации тромбоцитов и других процессах гемостаза (с. 304).

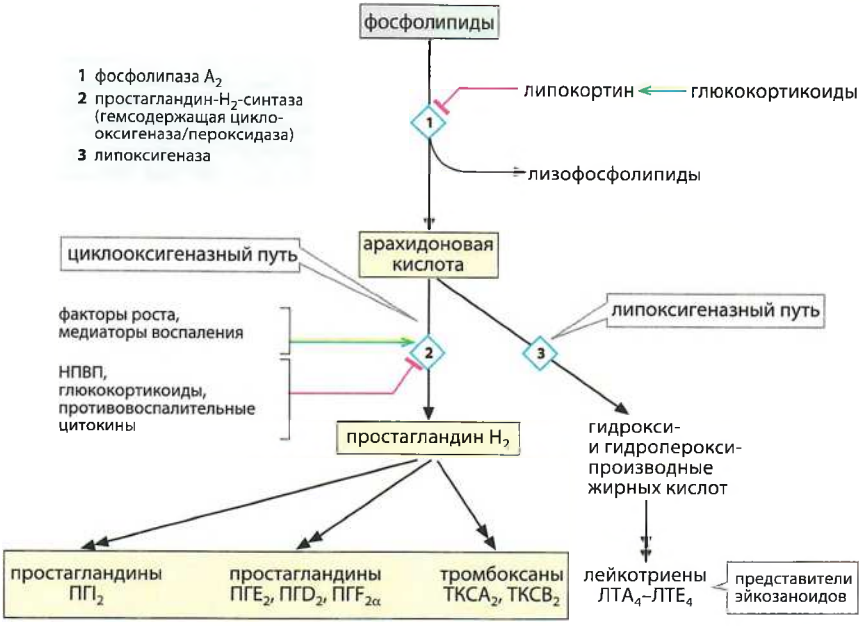
Метаболизм. Эйкозаноиды инактивируются через несколько секунд или минут после образования. Это происходит в результате ферментативного восстановления двойной связи и дегидрирования гидроксильных групп. Поскольку эти вещества так быстро расщепляются, их концентрация в организме очень низкая.

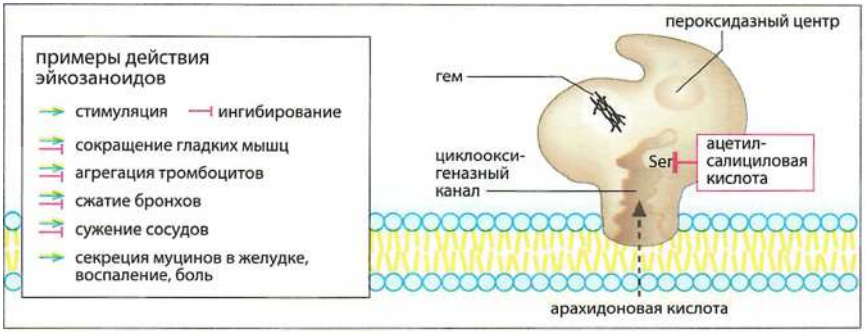
■ Дополнительная информация

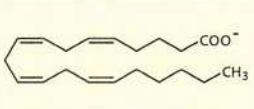
ПГН-синтаза [**2**] присутствует в клетках в виде конститутивной формы ЦОГ-1; индуцибельная форма ЦОГ-2 возникает под действием медиаторов воспаления.

Ацетилсалициловая кислота и другие **нестероидные противовоспалительные препараты** (НПВП) ингибируют активность одной или обеих форм фермента и тем самым останавливают синтез большинства эйкозаноидов. Это и объясняет их *обезболивающее*, *жаропонижающее* и *антиревматическое* действие. Ацетилсалициловая кислота необратимым образом ацетилирует остатки серина вблизи активного центра фермента, тем самым блокируя связывание субстрата. Другие НПВП действуют как конкурентные ингибиторы. Побочное действие НПВП также связано с ингибированием синтеза эйкозаноидов. Например, НПВП нарушают гемостаз, поскольку блокируют синтез тромбоксанов в тромбоцитах. В желудке они усиливают секрецию HCl и в то же время ингибируют образование защитной слизи, что может способствовать развитию гастрита и язвы.

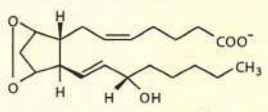
А. Эйкозаноиды



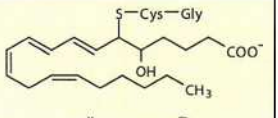




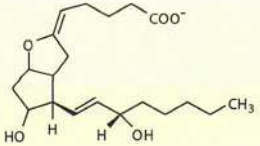
арахидоновая кислота



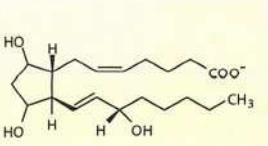
простагландин H_2



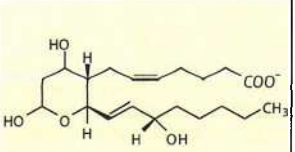
лейкотриен D_4



простациклин I_2



простагландин $F_{2\alpha}$



тромбоксан B_2

ЦИТОКИНЫ

А. Цитокины

Цитокины — гормоноподобные пептиды и белки, синтезируемые и секретируемые клетками иммунной системы и некоторыми другими клетками. Они влияют на три аспекта функционирования организма: регулируют *развитие и гомеостаз иммунной системы*, контролируют систему *гематопоэза* и участвуют в *неспецифической защите* организма, влияя на воспалительный процесс, свертывание крови и кровяное давление. В общем, цитокины регулируют рост, дифференцировку и выживание клеток, а также участвуют в регуляции апоптоза (с. 458).

Многообразие цитокинов чрезвычайно велико, так что в данном разделе перечислены лишь самые важные из них. К цитокинам относятся *интерлейкины* (ИЛ), *лимфокины*, *монокины*, *хемокины*, *интерфероны* (ИФН) и *колониестимулирующие факторы* (КСФ). С помощью интерлейкинов одни иммунные клетки стимулируют пролиферацию и активность других иммунных клеток (с. 314). Интерфероны используются в медицине для лечения вирусных и других воспалительных заболеваний.

Различные цитокины практически не имеют структурного сходства, но действуют по единому принципу. Они отличаются от гормонов (с. 424) лишь тем, что секретируются клетками разных типов, а не только специфическими железами, и регулируют поведение более широкого круга клеток.

Б. Передача сигнала с помощью цитокинов

Цитокины — **гидрофильные сигнальные вещества**, которые действуют, связываясь с рецепторами на клеточной поверхности (с. 410). Связывание цитокина с рецептором (**1**) через несколько промежуточных стадий (**2–5**) приводит к активации транскрипции определенных генов (**6**).

В отличие от рецепторов инсулина и факторов роста (с. 410), **рецепторы цитокинов** (за несколькими исключениями) не имеют тирозинкиназной активности. После связывания цитокина (**1**) рецепторы объединяются, образуя гомодимеры, взаимодействуют с другими белками-переносчиками сигнала (БПС), образуя гетеродимеры, или стимулируют димеризацию других БПС (2). Рецепторы цитокинов класса I реагируют с сигнальными белками трех типов (gp130, β_c и γ_c). БПС сами не связывают цитокины, а передают сигнал тирозинкиназе (**3**). Некоторые виды цитокинов могут активировать одни и те же сигнальные белки и поэтому обладают перекрывающейся биологической активностью.

Для иллюстрации передачи сигнала с помощью цитокинов представлен путь с участием интерлейкина 6. После связывания **ИЛ-6** (**1**) **рецептор ИЛ-6** индуцирует димеризацию белка **gp130** (**2**). Димерный gp130 связывает цитоплазматическую *тирозинкиназу семейства Jak* (**Янус-киназу**), обладающую двумя центрами киназной активности, и активирует ее (**3**). Янус-киназы фосфорилируют рецепторы цитокина, БПС и различные белки цитоплазмы, которые передают сигнал дальше. Кроме того, они фосфорилируют транскрипционные факторы **STAT** (**s**ignal **t**ransducers and **a**ctivators of **t**ranscription). STAT содержат *SH2-домен* и могут связываться с фосфорилированными остатками тирозина (с. 422). Поэтому они взаимодействуют с рецепторами цитокина, фосфорилированными Янус-киназой. Далее STAT фосфорилируют сами себя (**4**), активируются и димеризуются (**5**). После перемещения в ядро они (вместе с вспомогательными белками) связываются с промоторами индуцибельных генов и регулируют их транскрипцию (**6**).

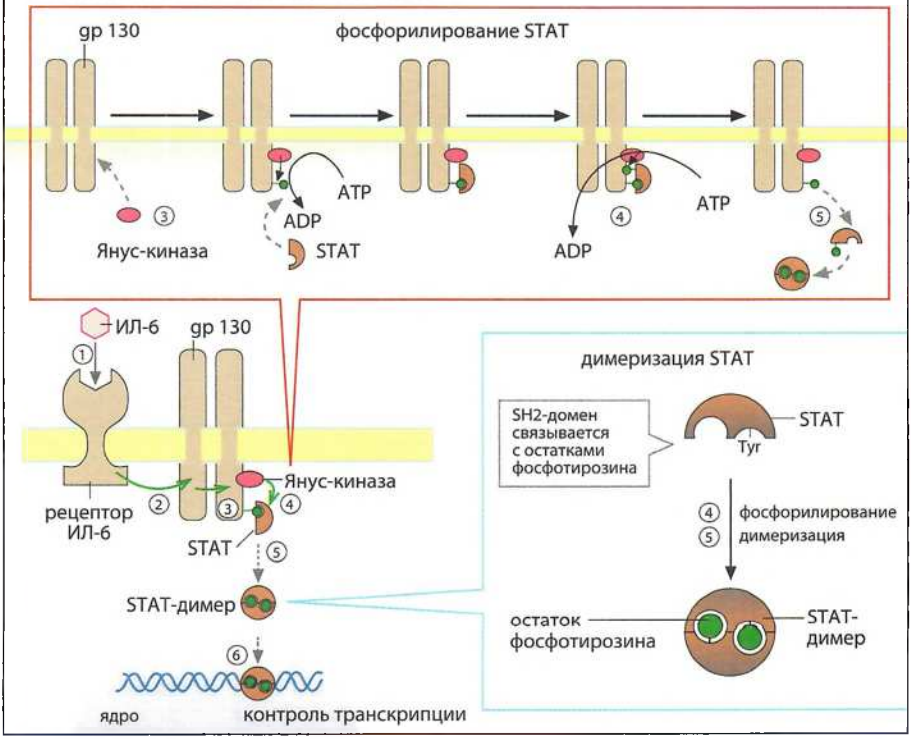
Активность рецепторов цитокинов подавляется *протеинфосфатазами*, действующими на фосфорилированные остатки тирозина. Некоторые рецепторы цитокинов в результате протеолиза могут терять свои лиганд-связывающие внеклеточные домены (не показано). В таком случае эти внеклеточные домены появляются в крови, где конкурируют за связывание с цитокинами, что снижает эффективную концентрацию цитокинов в крови.

Анафилактический шок («цитокиновый шторм») — тяжелое состояние, вызванное избыточной реакцией иммунной системы. В ответ на появление аллергена происходит массированный выброс гистамина тучными клетками и воспалительных цитокинов макрофагами (особенно ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей, ФНО), что может привести к нарушению циркуляции крови и отказу многих органов.

А. Цитокины

Цитокины	Действие
Провоспалительные	
ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα	опосредуют реакции врожденного иммунитета в ответ на воспаление или повреждение тканей: высвобождают медиаторы, индуцируют синтез белков острой фазы, вызывают жар, стимулируют В и Т-клетки
Противовоспалительные	
ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13	ослабляют и локализуют иммунный ответ и воспаление
Иммуномодулирующие	
ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9	способствуют дифференцировке Т-клеток, усиливают образование IgE В-лимфоцитами
Вирусостатические	
ИФНα, ИФНβ, ИФНγ	ингибируют репликацию вирусов: способствуют расщеплению РНК, останавливают синтез белка и запускают апоптоз пораженных вирусом клеток
Хемотаксические	
ИЛ-8	привлекает нейтрофилы
Способствующие росту	
Эритропоэтин	стимулирует образование эритроцитов
КСФ гранулоцитов/макрофагов	стимулируют образование гранулоцитов и макрофагов миелоидными стволовыми клетками

Б. Передача сигнала с помощью цитокинов



Рост и развитие

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ I

Все клетки тела возникают в результате деления материнских клеток. Этот процесс можно подразделить на несколько этапов: увеличение размера клетки (рост), копирование клеточных компонентов, таких, как ДНК и органеллы, и, наконец, физическое разделение. В организме человека каждую секунду происходит деление многих миллионов клеток.

А. Клеточный цикл

Пролиферация (размножение) клеток происходит в результате циклического процесса (клеточного цикла), который в культуре клеток млекопитающих занимает около 24 ч. Этот цикл подразделяют на четыре **фазы**: $\mathbf{G_1}$ (от англ. *gap* — промежуток), **S** (фаза синтеза), $\mathbf{G_2}$ и **M** (фаза митоза). В фазе G_1, длительность которой может варьировать, клетка растет за счет синтеза *de novo* клеточных компонентов, в фазах S и G_2 происходит подготовка к митозу.

Полностью дифференцированные клетки либо вообще не делятся, либо делятся очень редко. Они останавливаются в фазе G_1 и перманентно находятся в состоянии покоя (так называемая **фаза G_0**). Под влиянием митогенных сигналов (факторов роста, цитокинов, опухолевых вирусов и др.) некоторые покоящиеся клетки вновь включаются в **фазу G_1** и после прохождения *контрольной точки* (см. ниже) начинают новый клеточный цикл. В **S-фазе** происходит удвоение ДНК (с. 248), образуется новый хроматин. Затем начинается **фаза G_2**, во время которой происходит, например, синтез тубулина для клеточного веретена. В морфологическом отношении наиболее интересна **M-фаза**, во время которой происходит расхождение хроматид (*митоз*) и образование двух дочерних клеток (*цитокинез*).

Все вместе фазы G_1, G_0, S и G_2 составляют так называемую **интерфазу**, которая в ходе клеточного цикла чередуется с короткой фазой митоза.

Клетки различных тканей организма делятся с разной частотой. *Нервные клетки* и *клетки мышц* в норме вообще не делятся, хотя бывают исключения. Эти клетки перманентно пребывают в фазе G_0. Клетки других тканей и органов изредка делятся, но только под действием факторов роста (это, например, относится к *гепатоцитам*). Напротив, *сперматозоиды* и *клетки костного мозга*, а также клетки *кожи* и *пищеварительного тракта* делятся быстро и регулярно.

Контроль протекания клеточного цикла осуществляется в так называемых **контрольных точках** (checkpoints). В этих точках клетка «решает», следует ли продолжать цикл. В **стартовой контрольной точке** в конце фазы G_1 принимается решение о вступлении в клеточный цикл, **G_2/M** — контрольная точка в конце фазы G_2 разрешает переходить к фазе митоза, а контрольная точка **метафазы/анафазы** в M-фазе позволяет начать цитокинез.

Б. Контроль клеточного цикла

Клеточный цикл находится под контролем семейства *циклинзависимых киназ* (ЦЗК, или **Cdk1–6**). Эти Ser/Thr-специфичные *протеинкиназы* активируются в результате связывания с белками из семейства **циклинов** (A–D). Cdk присутствуют в клетке во всех фазах цикла, однако концентрация отдельных циклинов изменяется достаточно сильно (см. график), поскольку их синтез зависит от фазы цикла, а после мечения убиквитином (с. 172) они быстро расщепляются в протеасомах. По этой причине Cdk активируются только при наличии соответствующих циклинов. Существуют и другие механизмы, обеспечивающие дополнительную регуляцию протеинкиназной активности комплексов Cdk с циклинами (с. 456).

Для разных фаз клеточного цикла характерно наличие *Cdk-циклиновых комплексов* определенного вида. Субстратом каждого такого комплекса является специфический белок, активность которого контролируется по механизму фосфорилирования/дефосфорилирования (см. таблицу). К субстратам Cdk-циклиновых комплексов относятся ядерные белки, транскрипционные факторы, ингибиторы транскрипционных факторов и ряд ядерных ферментов, модифицирующих хроматин и ДНК, а также белки аппарата Гольджи и центросом.

В трех контрольных точках активные Cdk-циклиновые комплексы позволяют клетке перейти к новой фазе. В противном случае клеточный цикл останавливается. Этот регуляторный механизм обеспечивает нормальный рост клетки, сохранность ее ДНК и полную реализацию всех стадий цикла, необходимых для перехода к делению.

А. Клеточный цикл

фаза M

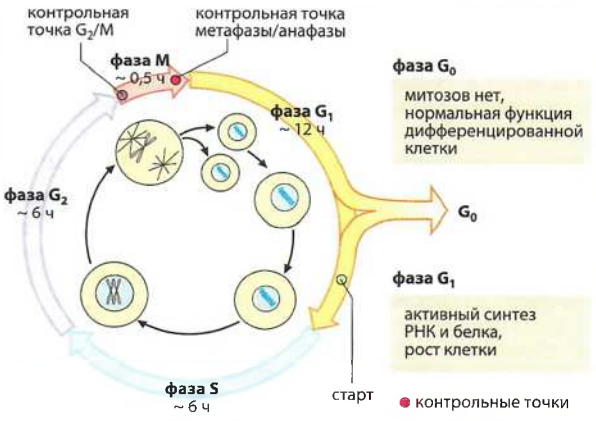
митоз,
цитокинез
(разделение цитоплазмы)

фаза G_2

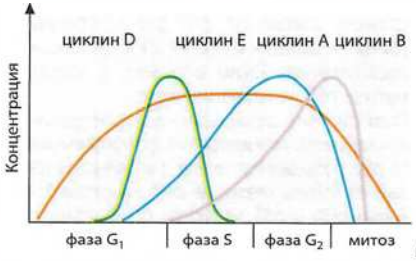
подготовка к митозу,
синтез тубулина

фаза S

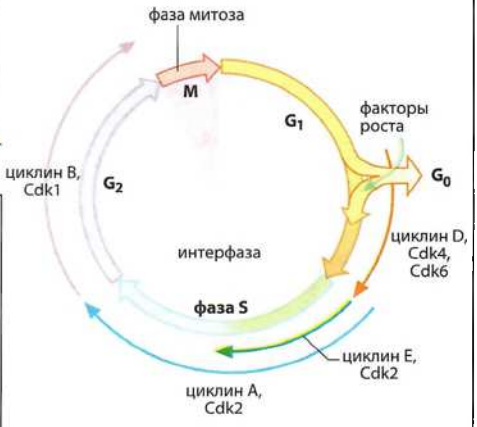
репликация ДНК,
синтез гистонов,
образование центросомы,
удвоение хромосом,
ослабление синтеза
РНК и белка



Б. Контроль клеточного цикла







Фаза клеточного цикла	Cdk	Семейство циклинов	Субстраты Cdk-циклинового комплекса
G_1	Cdk4 Cdk6	циклин D	рибосомные белки
G_1/S	Cdk2	циклин E	рибосомные белки, ферменты модификации гистонов, репликации ДНК, репарации ДНК, созревания центросомы
S	Cdk2 Cdk1	циклин A	факторы транскрипции, ферменты модификации гистонов, репликации ДНК, репарации ДНК, созревания центросомы
M	Cdk1	циклин B	гистоны, ламинины, белки ядерной поры, комплекса Гольджи, репликации и трансляции, белки, связывающие микротрубочки

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ II

Регуляция клеточного цикла осуществляется за счет сети белковых взаимодействий, отвечающих за запуск и продвижение клеточного цикла при соблюдении всех необходимых условий.

А. Регуляция активности циклинзависимых киназ

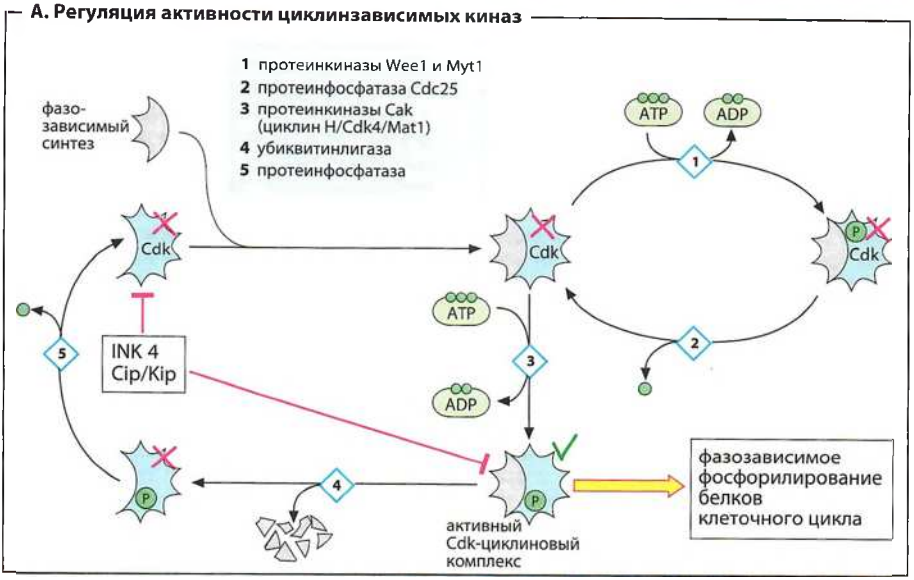
Циклинзависимые киназы (**Cdk**) являются центральным звеном механизма, регулирующего клеточный цикл (с. 454). Их активность строго регулируется и контролируется на многих уровнях: через связывание активирующих **циклинов**, отрицательную регуляцию по механизму фосфорилирования/дефосфорилирования (*ингибиторы Cdk* — **CKI**), а также через фолдинг белков и изменение их клеточной локализации.
Представленный на рисунке гетеродимерный Cdk-циклиновый комплекс возникает путем комбинации разных циклинов (A–D) и разных Cdk (1–6), как было описано в предыдущем разделе. Активация протеинкиназы происходит путем фосфорилирования под действием ***Cdk-активирующей киназы*** (Cak, [**3**]). Cak представляет собой особый Cdk-циклиновый комплекс со структурой Cdk7/циклин H, содержащий дополнительный белок Mat1. Фосфорилирование протеинкиназами **Wee1** и **Myt1** [**1**] инактивирует Cdk. Этому ингибирующему действию препятствует протеинфосфатаза **Cdc25** [**2**].
Ингибиторы Cdk (**CKI**) относятся к двум семействам. Представители семейства **INK4** связываются непосредственно с Cdk и ингибируют их активность, а представители семейства **Cip/Kip** связываются с активным Cdk-циклиновым комплексом.
Инактивация Cdk-циклиновых комплексов осуществляется за счет мечения циклина убиквитином [**4**], что приводит к расщеплению комплексов в протеасомах (с. 172). Cdk остается в неактивном состоянии до следующего клеточного цикла. Затем протеинфосфатазы [**5**] вновь дефосфорилируют все клеточные белки, участвующие в реализации соответствующей стадии клеточного цикла, включая Cdk.

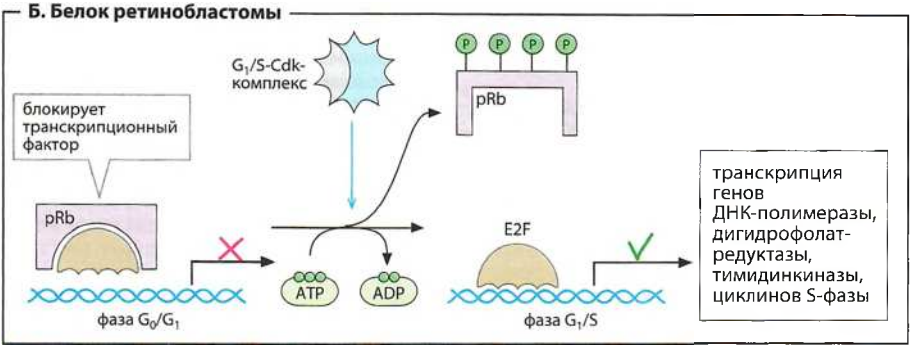
Б. Белок ретинобластомы

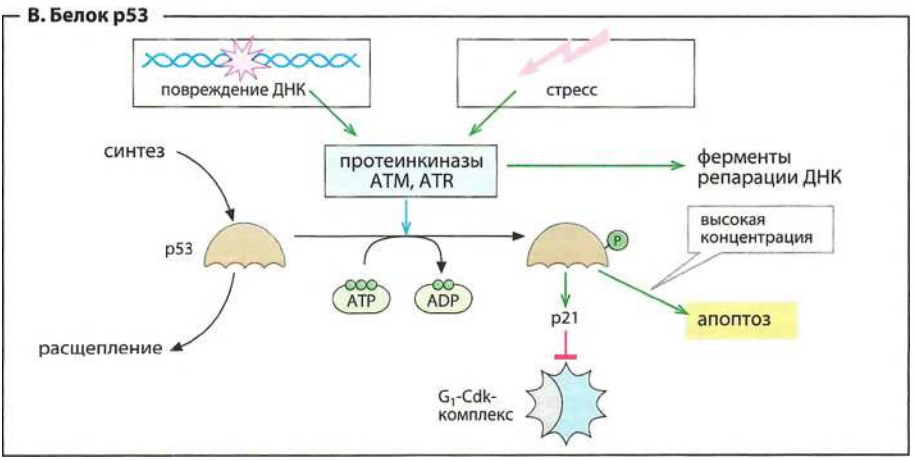
Белок ретинобластомы (**Rb-белок**, pRb) является важным субстратом G_1/S-Cdk-комплекса. В ходе клеточного цикла pRb проходит через стадии фосфорилирования и дефосфорилирования. В фазах G_0 и G_1 pRb находится в нефосфорилированной форме и связывается с **транскрипционным фактором E2F**, тем самым блокируя его активность. При переходе цикла в фазу S pRb фосфорилируется и высвобождает E2F, который может активировать гены-мишени. Продукты этих генов (например, ДНК-полимераза, дигидрофолатредуктаза, тимидинкиназа и циклины S-фазы) необходимы для осуществления репликации в S-фазе.

В. Белок p53

Белок p53 называют «сторожем генома», поскольку он активируется специфическими протеинкиназами (ATM или ATR) при *повреждении ДНК* или *стрессе*. Фосфорилированный p53 выступает в роли *транскрипционного фактора* и индуцирует синтез белка **p21**. Этот белок, в свою очередь, является *ингибитором Cdk* (из семейства Cip/Kip) и блокирует действие G_1-Cdk-комплекса, так что клеточный цикл останавливается при переходе в S-фазу, и при необходимости клетка может осуществить репарацию поврежденной ДНК. Когда репарация успешно завершена, p53 дефосфорилируется, убиквитинируется и поступает в протеасому для расщепления. Таким образом, в нормальных клетках p53 не накапливается.
Если система репарации не справляется с повреждением, концентрация фосфорилированного p53 повышается, и это в конечном итоге вызывает гибель клетки за счет апоптоза (с. 458).
Белки pRb и p53 являются продуктами **генов-супрессоров опухолей** (противоонкогенов, с. 460). Их полное отсутствие, например в результате мутации, приводит к ускоренному делению клетки, что является характерным признаком новообразований. Действительно, соматические *мутации* pRb и p53 обнаруживаются более чем в половине опухолей человека.
Папилломавирус человека (ВПЧ, HPV), вызывающий рак шейки матки, кодирует среди прочего белок E6, который взаимодействует с *опухолевым супрессором p53* и способствует его разрушению.


А. Регуляция активности циклинзависимых киназ
1 протеинкиназы Wee1 и Myt1
2 протеинфосфатаза Cdc25
3 протеинкиназы Cak (циклин H/Cdk4/Mat1)
4 убиквитинлигаза
5 протеинфосфатаза
фазо-зависимый синтез
Cdk
INK 4 Cip/Kip
ATP
ADP
P
активный Cdk-циклиновый комплекс
фазозависимое фосфорилирование белков клеточного цикла


Б. Белок ретинобластомы
G1/S-Cdk-комплекс
блокирует транскрипционный фактор
pRb
ATP
ADP
фаза G0/G1
E2F
фаза G1/S
транскрипция генов ДНК-полимеразы, дигидрофолат-редуктазы, тимидинкиназы, циклинов S-фазы


В. Белок p53
повреждение ДНК
стресс
синтез
протеинкиназы ATM, ATR
ферменты репарации ДНК
p53
ATP
ADP
высокая концентрация
расщепление
p21
апоптоз
G1-Cdk-комплекс

АПОПТОЗ

А. Пролиферация клеток и апоптоз

Количество клеток каждой ткани определяется в основном двумя процессами — **пролиферацией** и *физиологической гибелью*, **апоптозом**. Оба процесса контролируются стимулирующими и ингибирующими факторами, которые находятся в свободном виде (факторы роста и цитокины) или связаны с поверхностью соседних клеток (см. ниже). Апоптоз не следует путать с **некрозом** (не показан), который представляет собой гибель клеток в результате внешнего химического или физического воздействия.

Апоптоз — программированная гибель клеток, осуществляемая «чисто» и избирательно. Морфологически апоптоз выражается в сморщивании клетки, образовании мембранных пузырьков, называемых «апоптозными тельцами», сжатии ядра, конденсации хроматина и фрагментации ДНК. В биохимическом плане этот процесс сопровождается появлением на внешней поверхности цитоплазматической мембраны отрицательно заряженных остатков *фосфатидилсерина*. *Макрофаги* и другие фагоцитирующие клетки распознают этот сигнал и удаляют апоптотические клетки путем *фагоцитоза* без развития воспалительной реакции.

Апоптоз не только регулирует разрастание ткани (точнее, увеличение численности клеток), но и удаляет ненужные, лишние клетки, например в эмбрионе или в иммунной или нервной системе. Болезнетворные клетки тоже удаляются за счет апоптоза; это могут быть опухолевые или пораженные вирусом клетки, а также клетки с непоправимо поврежденной ДНК. Знакомое всем проявление апоптоза — шелушение кожи после солнечного ожога.

Б. Регуляция апоптоза

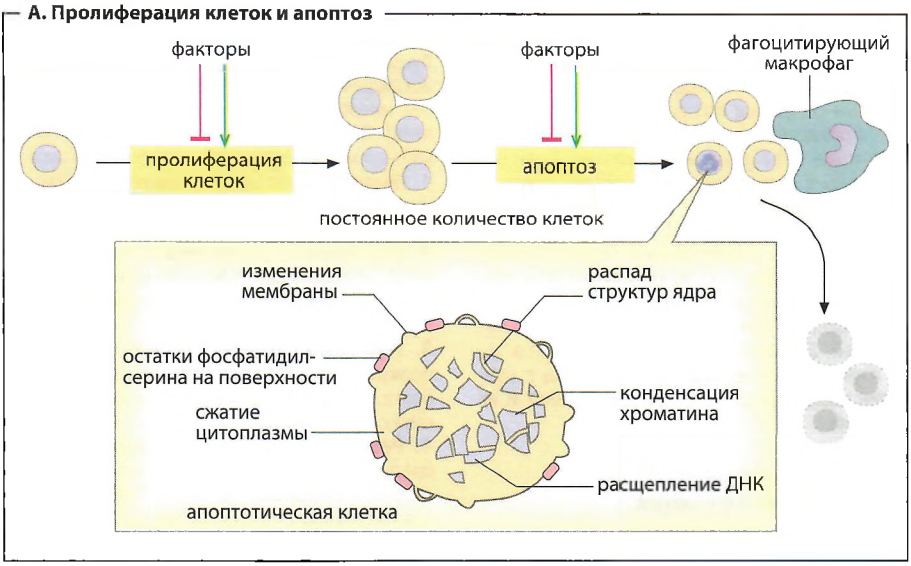
Ключевым этапом апоптоза является действие **каспаз** (caspase, от англ. **c**ysteine **asp**artic **a**cid-**s**pecific **e**nzyme) — группы специализированных *цистеиновых протеиназ* (с. 172), которые в активном состоянии расщепляют белки вблизи остатков аспарагиновой кислоты. Эти ферменты образуют *ферментный каскад*, напоминающий каскад свертывания крови. Когда клетка получает сигнал апоптоза (см. ниже), неактивная форма фермента (**прокаспаза**) активируется за счет ограниченного протеолиза. Начинают каскад **инициаторные каспазы** (каспазы 2, 8, 9 и 10). Они активируют **эффекторные каспазы** (каспазы 3, 6 и 7), которые расщепляют важные клеточные белки, что в итоге и приводит к гибели клетки. Важными субстратами эффекторных каспаз являются *ламинины* ядерной оболочки, *протеинкиназы*, *транскрипционные факторы*, *белки snRNP* (с. 254) и *ингибиторы* специальных ДНКаз, способных расщеплять ядерную ДНК.

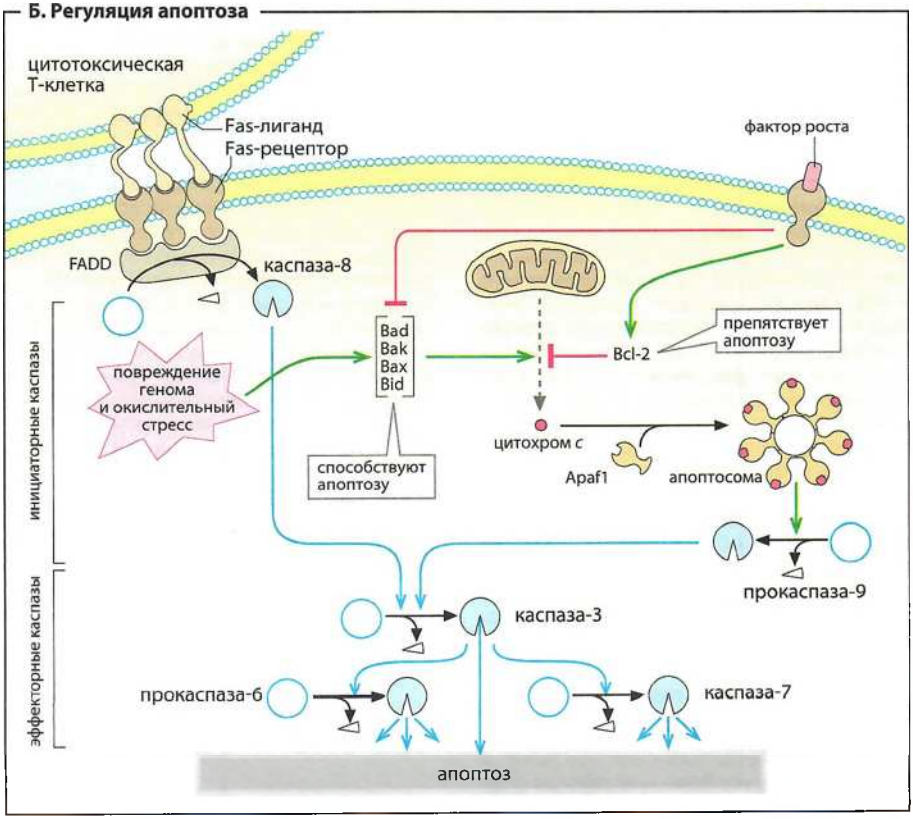
Апоптоз контролируется внеклеточными и внутриклеточными сигналами. *Внешний путь инициации апоптоза* запускается в результате взаимодействия лигандов с *рецепторами семейства факторов некроза опухоли* (TNFR, «рецепторы смерти»). К ним, в частности, относятся **рецепторы Fas**, имеющиеся на плазматической мембране большинства клеток тела. Взаимодействие *лигандов Fas* с клеточными рецепторами Fas приводит к образованию тримеров рецепторов. Эти тримеры через адаптерный белок FADD (**F**as-**a**ssociated **d**eath **d**omain) активируют инициаторные каспазы 8 и 10 внутри клетки, и это запускает апоптоз.

Внутренний (митохондриальный) путь запускается генотоксическим (повреждение ДНК, с. 264) или окислительным стрессом (с. 298). При посредничестве **белков Bcl** химический стресс нарушает целостность внешней митохондриальной мембраны. В результате митохондриальные белки проникают в цитоплазму. **Цитохром *c*** (с. 130) и другие белки запускают каспазный каскад, связываясь с адаптерным белком **Apaf1** и способствуя образованию **апоптосомы** — кольцевого гептамера, превращающего прокаспазу-9 в активную инициаторную *каспазу-9*.

К семейству **белков Bcl** относятся не только проапоптотические белки (**Bad**, **Bak**, **Bax** и **Bid**), но и ингибиторы апоптоза, включая **Bcl-2**. В условиях *стресса* подвижное равновесие между Bcl белками сдвигается в сторону апоптоза. Расщепление Bid с образованием **tBid** под действием каспазы-8 также приводит к активации Bcl-2. Так осуществляется связь между внешним и внутренним путями инициации апоптоза, которые усиливают друг друга. Внеклеточные **факторы роста** обеспечивают инактивацию Bad или репликацию Bcl-2, тем самым предотвращая апоптоз.

Наконец, активированные инициаторные каспазы 8, 9 и 10 активируют **прокаспазу-3**, запуская расщепление клеточных компонентов.


А. Пролиферация клеток и апоптоз
факторы
пролиферация клеток
факторы
апоптоз
фагоцитирующий макрофаг
постоянное количество клеток
изменения мембраны
распад структур ядра
остатки фосфатидил-серина на поверхности
конденсация хроматина
сжатие цитоплазмы
расщепление ДНК
апоптотическая клетка


Б. Регуляция апоптоза
цитотоксическая Т-клетка
Fas-лиганд
Fas-рецептор
фактор роста
FADD
каспаза-8
Bad
Bak
Bax
Bid
Bcl-2
препятствует апоптозу
повреждение генома и окислительный стресс
способствуют апоптозу
цитохром c
Apaf1
апоптосома
прокаспаза-9
каспаза-3
прокаспаза-6
каспаза-7
апоптоз
инициаторные каспазы
эффекторные каспазы

ОНКОГЕНЫ

Онкогены — это клеточные гены, которые в случае изменения их последовательности или нарушения регуляции экспрессии могут вызывать неконтролируемую пролиферацию клеток. Сначала такие гены (*вирусные онкогены*) были обнаружены у ретровирусов, способных вызывать опухолевые заболевания (опухолевые вирусы). Вирусы такого типа (с. 414) способны включать хозяйские гены в собственный геном. Если же такие гены позднее встраиваются в геном других клеток, это может приводить к опухолевому заболеванию. Опухоли, вызванные вирусной инфекцией, встречаются сравнительно редко, но их изучение внесло значительный вклад в развитие наших представлений об онкогенах и их функциях.

А. Протоонкогены: биологические функции

Клеточные формы онкогенов (так называемые **протоонкогены**) кодируют белки, участвующие в контроле процессов роста и дифференцировки. В полном смысле слова онкогенными эти гены становятся лишь тогда, когда их последовательность изменяется в результате *мутаций* (с. 264), *делеций* или других процессов, а также в результате образования избытка продуктов этих генов за счет *усиления экспрессии*.

Уровень экспрессии повышается, если в результате **амплификации** возникает несколько функциональных копий соответствующего гена или если ген попадает под влияние очень активного промотора (с. 252). Если одновременно с этим нарушается контроль экспрессии онкогена со стороны **генов-супрессоров опухоли** (противоонкогенов, с. 456), может начаться опухолевая **трансформация** и нерегулируемая пролиферация поврежденных клеток. Обычно активация одного онкогена не приводит к нарушению контроля роста. Неконтролируемый рост начинается лишь тогда, когда с течением времени в ДНК одной и той же клетки появляется несколько мутаций и возникают проблемы регуляции. Если иммунная система не удаляет такую трансформированную клетку, через несколько месяцев или лет это может привести к появлению макроскопически различимого **новообразования** (опухоли).

Б. Продукты онкогенов: биологические функции

Общей особенностью всех онкогенов является то, что они кодируют белки, участвующие в *передаче сигналов*, связанных с регуляцией **клеточного цикла** (с. 454) или **апоптоза** (с. 458). Для обозначения онкогенов используют трехбуквенные сокращения, указывающие на происхождение вирусного гена (например, *myc* — ген миелоцитоматоза, вирусного заболевания птиц). В зависимости от функции продукты онкогенов можно разделить на несколько групп.

1. Лиганды рецепторов, например *факторы роста* и *цитокины*, способствующие пролиферации клеток.

2. Мембранные рецепторы односпирального типа, обладающие тирозинкиназной активностью, которые могут связывать факторы роста и гормоны (с. 410).

3. ГТФ-связывающие белки и адаптерные белки. К ним относятся G-белки и родственные белки, такие, как Ras (с. 414) — продукт онкогена *c-ras*.

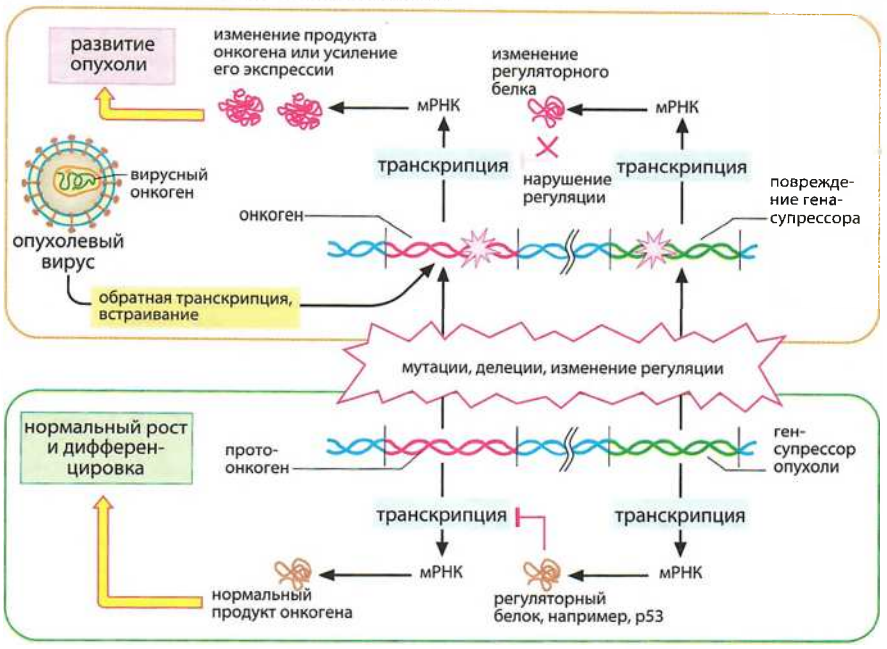
4. Рецепторы липофильных гормонов опосредуют действие стероидных гормонов и родственных сигнальных веществ. Они регулируют транскрипцию специфических генов (с. 428). Продукты некоторых онкогенов (например, *erbA*) относятся к этому семейству *лиганд-зависимых транскрипционных факторов*.

5. Опухолевые супрессоры ингибируют клеточный цикл в полностью дифференцированных клетках. Поэтому гены этих белков называют *антионкогенами*. О роли белков p53 и pRb см. на с. 456.

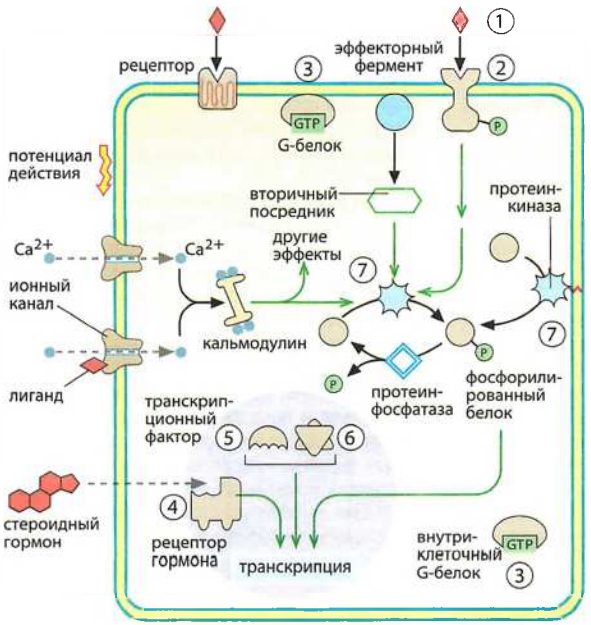
6. ДНК-связывающие белки. Многие онкогены кодируют *транскрипционные факторы*. Особенно сильное влияние на пролиферацию клеток оказывают продукты генов *myc*, *fos* и *jun*. Продукты двух последних генов образуют гетеродимерный транскрипционный фактор AP-1.

7. Протеинкиназы играют важнейшую роль в передаче сигнала в клетке. Фосфорилируя белки, они изменяют их биологическую активность, восстановить которую может только противоположное действие *протеинфосфатаз* (с. 420). Процессы фосфорилирования протеинкиназами и дефосфорилирования протеинфосфатазами (*взаимные превращения белков*) необходимы для регуляции клеточного цикла (с. 454) и других важных клеточных механизмов. Кроме того, протеинкиназа Raf участвует в передаче сигнала инсулина (с. 438).

А. Протоонкогены: биологические функции



Б. Продукты онкогенов: биологические функции



Продукты онкогенов
(примеры генов)

1. лиганды:
   sis, hst, int-2, wnt-1
2. рецепторы:
   fms, trk, trkB, ros, kit, mas, neu, erbB
3. ГТФ-связывающие белки:
   Ha-ras, Ki-ras, N-ras
4. ядерные рецепторы гормонов:
   erbA, NGF1-B
5. опухолевые супрессоры:
   Rb, p53, wt1, DCC, APC
6. ДНК-связывающие белки:
   jun, fos, myc, N-myc, myb, fra1, erg1, rel
7. протеинкиназы:
   src, yes, fps, abl, met, mos, raf

ген

ОБРАЗОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ

А. Деление клеток

Клетки тела обычно находятся под жестким «социальным» контролем. Они делятся лишь до тех пор, пока не начинают контактировать с другими клетками, когда деление клеток останавливается за счет *контактного торможения*. Исключением из этого правила являются лишь эмбриональные клетки (рост тканей), клетки кишечного эпителия (которые постоянно обновляются), клетки костного мозга (участвующие в кроветворении) и **опухолевые клетки**. *Неконтролируемая пролиферация* клеток — важный признак новообразования. Нормальные клетки в клеточной культуре делятся 20–60 раз, а опухолевые клетки практически бессмертны, и механизм контактного торможения их не останавливает. Другим характерным признаком опухолевых клеток является *отсутствие апоптоза*.

В медицине принято различать *доброкачественные* и *злокачественные опухоли*. Доброкачественные опухоли образованы из медленно растущих и в основном дифференцированных клеток, в то время как злокачественные опухоли демонстрируют быстрый инвазивный рост и образуют метастазы (дочерние опухолевые образования). На сегодняшний день известно около 200 типов опухолевых заболеваний, которые становятся причиной более 20% смертей в Европе и Северной Америке.

Б. Опухолевая трансформация

Превращение нормальной клетки в опухолевую клетку называется **трансформацией**.

Нормальные клетки имеют все признаки полностью дифференцированных клеток, предназначенных для определенной функции. Они больше не делятся и обычно находятся в фазе G_0 клеточного цикла (с. 454). Их форма может быть различной и определяется структурой цитоскелета.

Напротив, *опухолевые клетки* постоянно делятся и часто не имеют четкой дифференцировки, т. е. сохраняют некоторые признаки эмбриональных клеток. Поверхность таких клеток изменена, что особенно ярко проявляется в нарушении механизма контактного торможения соседними клетками. Цитоскелет изменен и часто редуцирован, в результате чего опухолевые клетки приобретают округлую форму. Ядра могут иметь необычную форму и размер и присутствуют в разном количестве.

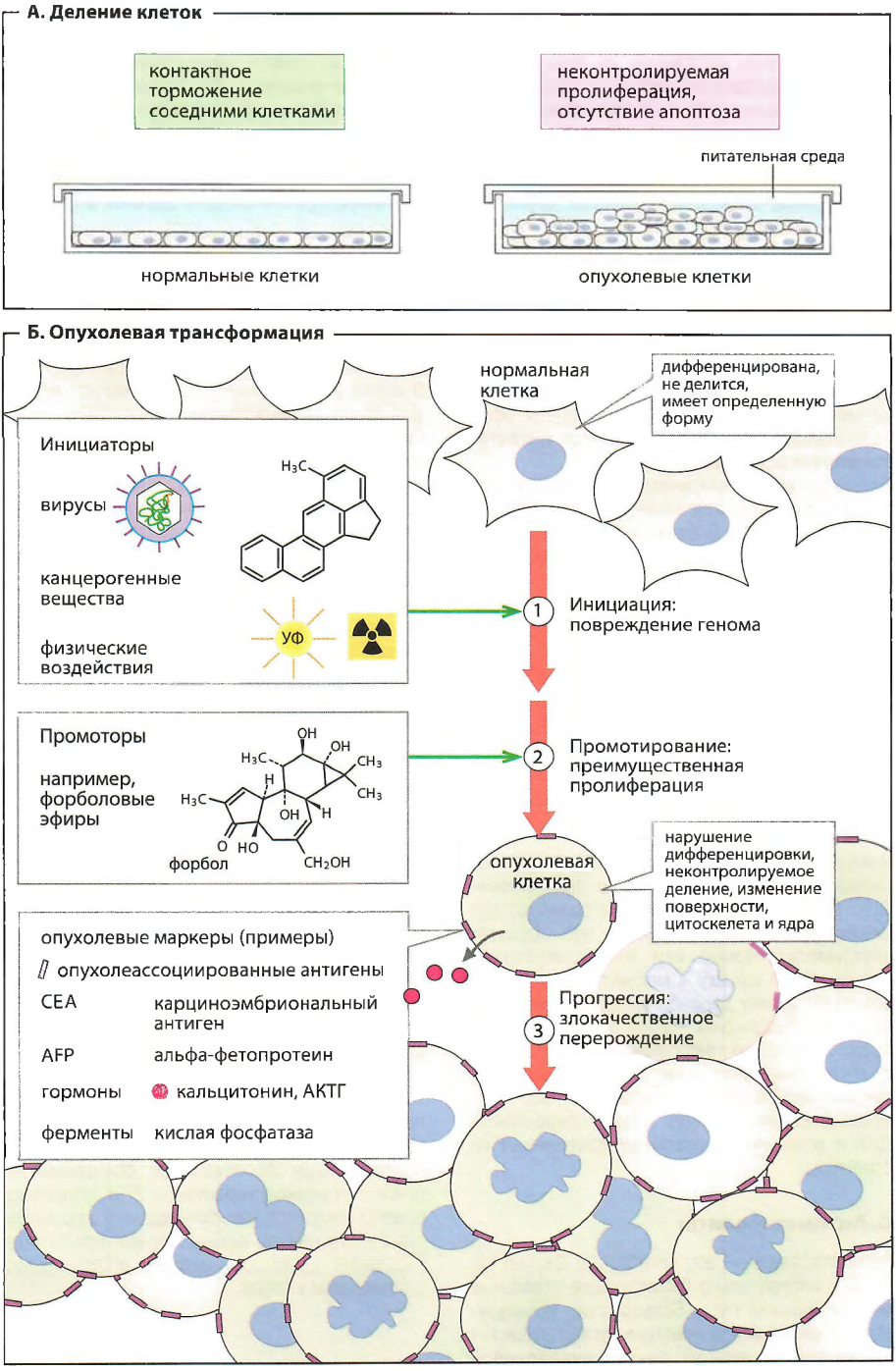
В диагностике многих опухолевых заболеваний важная роль отводится **опухолевым маркерам**. Это белки, которые в опухолевых клетках образуются в большем количестве, чем в норме (группа 1), или синтезируются в других клетках под действием опухолевых клеток (группа 2). К первой группе относятся *опухолеассоциированные антигены*, секретируемые гормонами, а также ферменты (некоторые примеры перечислены в таблице).

Процесс опухолевой трансформации клетки происходит в несколько этапов.

1. Инициация. Развитие практически всех опухолей начинается с повреждения ДНК какой-то клетки. Эти дефекты почти всегда бывают вызваны внешними факторами, среди которых *канцерогенные химические вещества* (например, компоненты табачных смол), *физические воздействия* (ультрафиолетовое излучение, рентгеновские лучи, с. 264) или, в редких случаях, *опухолевые вирусы* (с. 466). В организме человека насчитывается около 10^{14} клеток, и, возможно, большинство из них за время своего существования претерпевают подобные изменения, но обычно срабатывает механизм репарации ДНК (с. 264). С наибольшей вероятностью за инициацию развития опухоли отвечают дефекты в **протоонкогенах** (с. 460); именно они являются основной причиной *опухолевой трансформации*. Определенный вклад в инициацию опухолевой трансформации может вносить потеря **антионкогенов** (генов-супрессоров опухоли).

2. Промотирование — избирательная пролиферация трансформированных клеток. Это очень медленный процесс, который может продолжаться несколько лет. Впрочем, некоторые вещества, такие, как *форболовые эфиры*, способны его ускорять. Форболовые эфиры содержатся в растениях (например, рода *Euphorbia* (молочай) и могут вызывать активацию протеинкиназы С (с. 420).

3. Прогрессия опухоли постепенно приводит к образованию видимого образования. Когда солидные опухоли достигают определенного размера, они образуют собственную сосудистую сеть, которая снабжает их кровью (*ангиогенез*). В процессе метастазирования важную роль играют *коллагеназы* (матриксные металлопротеиназы, с. 364), которые ослабляют соединительную ткань, позволяя опухолевым клеткам отделиться и попасть в кровоток. В настоящее время разрабатываются методы противоопухолевой терапии, направленные на остановку ангиогенеза и метастазирования. С некоторыми формами лейкоза удается бороться с помощью специфических тирозинкиназ.


А. Деление клеток
контактное торможение соседними клетками
неконтролируемая пролиферация, отсутствие апоптоза
питательная среда
нормальные клетки
опухолевые клетки
Б. Опухолевая трансформация
нормальная клетка
дифференцирована, не делится, имеет определенную форму
Инициаторы
вирусы
канцерогенные вещества
физические воздействия
УФ
1 Инициация: повреждение генома
Промоторы
например, форболовые эфиры
форбол
2 Промотирование: преимущественная пролиферация
опухолевая клетка
нарушение дифференцировки, неконтролируемое деление, изменение поверхности, цитоскелета и ядра
опухолевые маркеры (примеры)
опухолеассоциированные антигены
CEA карциноэмбриональный антиген
AFP альфа-фетопротеин
гормоны кальцитонин, АКТГ
ферменты кислая фосфатаза
3 Прогрессия: злокачественное перерождение

ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Опухоль (с. 462) образуется из вырожденных (трансформированных) клеток, которые в результате генетических дефектов приобретают способность к неконтролируемому росту. Большинство трансформированных клеток узнается и удаляется иммунной системой (с. 314). Но если система защиты недостаточно эффективна, может начаться быстрый рост опухоли. Тогда необходимо попытаться остановить этот рост физическими или химическими методами.

Широко используется метод направленного **γ-облучения**, которое оказывает на клетки мутагенное действие и в результате останавливает их рост (с. 264). Другой подход состоит в остановке роста опухоли с помощью **химиотерапии**. Химиотерапевтические препараты, останавливающие рост клеток, называют **цитостатическими препаратами**.

Большинство цитостатических препаратов (цитостатиков) прямо или косвенно останавливают репликацию ДНК в S-фазе клеточного цикла (с. 404). Препараты первой группы (**А**) вносят химические изменения в клеточную ДНК, что препятствует транскрипции и репликации. Препараты второй группы (**Б**) ингибируют синтез предшественников ДНК. К сожалению, ни радиотерапия, ни химиотерапия не обладают достаточной селективностью и поэтому повреждают также и здоровые клетки организма, что приводит к серьезным нежелательным последствиям.

А. Алкилирующие агенты, антрациклины

Алкилирующие агенты — это вещества, образующие ковалентные связи с основаниями ДНК. Если вещество такого типа содержит две реакционноспособные группы, оно образует внутримолекулярные или межмолекулярные *перекрестные сшивки* в молекулах ДНК и способствует изгибу двойной спирали. В качестве примеров соединений такого рода на рисунке представлены **циклофосфамид** и неорганический комплекс **цисплатин**. Такие антрациклины, как **доксорубицин** (адриамицин), встраиваются нековалентным образом между основаниями ДНК и приводят к локальным изменениям ее структуры.

Б. Антиметаболиты

Антиметаболиты — это ингибиторы ферментов (с. 92), избирательно блокирующие отдельные метаболические пути. Большинство используемых в клинической практике цитостатических препаратов влияют на **синтез нуклеотидов** (с. 194). Многие из них представляют собой модифицированные основания или нуклеотиды, которые *конкурентным* образом ингибируют ферменты-мишени (с. 92). Многие также встраиваются в ДНК и предотвращают репликацию.

Цитостатические препараты (шприц на рисунке) часто активны не сами по себе, а лишь после превращения в действующие вещества. Это относится и к аналогу аденина **6-меркаптопурину**, который сначала превращается в мононуклеотид тиоинозинмонофосфат (тИМФ, tIMP) [**1**], а затем, через серию промежуточных стадий, в тдГТФ (tdGTP), который встраивается в ДНК и приводит к образованию перекрестных сшивок и других аномалий в ДНК. Второй эффективный метаболит 6-меркаптопурина — S-метилированный тИМФ ингибирует *амидофосфорибозилтрансферазу* ([**3**], с. 192).

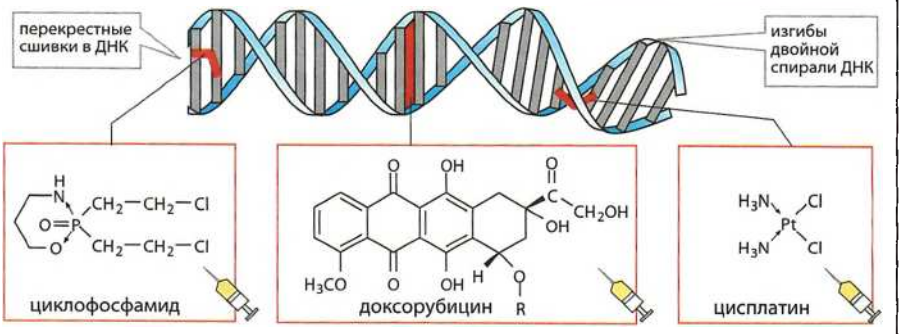
Гидроксимочевина избирательно ингибирует *рибонуклеотидредуктазу* ([**4**], с. 194). Эта ловушка радикалов удаляет радикалы тирозина, необходимые для функционирования редуктазы. Два других важных цитотоксических препарата препятствуют синтезу тимина на стадии образования дезоксимононуклеотида. Образующийся из **5-фторурацила** или 5-фтордезоксиуридина дезоксимононуклеотид ингибирует активность *тимидилатсинтазы* [**5**], поскольку атом фтора в пиримидиновом кольце не может замещаться метильной группой. Кроме того, фторсодержащий аналог нуклеозида встраивается в ДНК.

Вспомогательным ферментом для тимидилатсинтазы служит *дигидрофолатредуктаза*. Этот фермент участвует в регенерации кофермента N^5,N^{10}-метилен-ТГФ, восстанавливая ДГФ до ТГФ с NADPH в качестве восстанавливающего агента (с. 194). Часто применяемый в химиотерапии аналог фолиевой кислоты **метотрексат** является очень эффективным конкурентным ингибитором дигидрофолатредуктазы. Его действие приводит к исчерпанию клеточных запасов N^5,N^{10}-метилен-ТГФ и тем самым останавливает синтез ДНК.

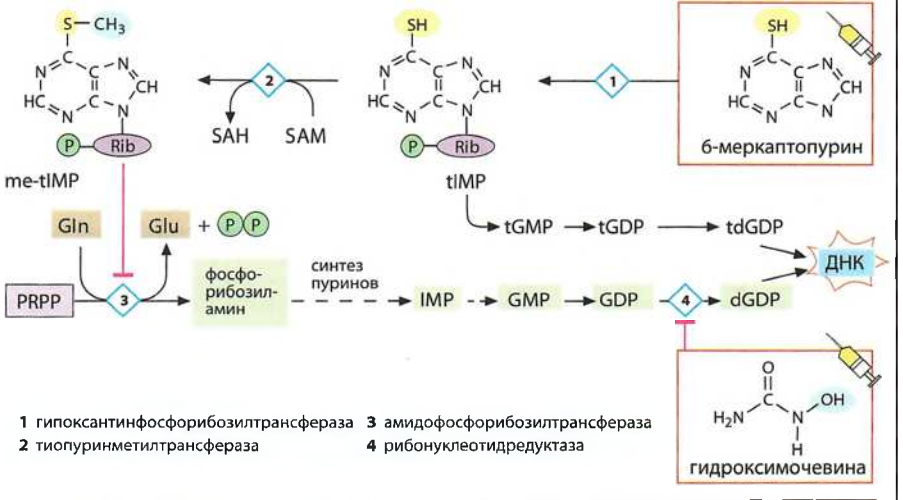
■ Дополнительная информация

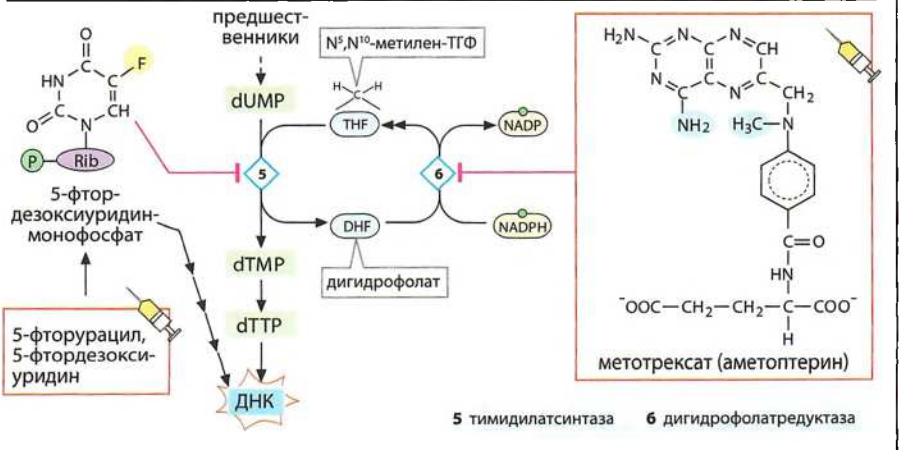
Цитостатические препараты оказывают сильное побочное действие, поэтому в настоящее время разрабатываются новые подходы к борьбе с опухолевыми заболеваниями, основанные на принципах **генной терапии** (с. 272). Например, предпринимаются попытки введения в организм предшественников лекарственных препаратов (пролекарств), которые активны исключительно в опухолевых клетках.

А. Алкилирующие агенты, антрациклины



Б. Антиметаболиты





ВИРУСЫ

Вирусы представляют собой *паразитарные нуклеопротеиновые комплексы*. Простейшие вирусы состоят всего из одной молекулы нуклеиновой кислоты (либо ДНК, либо РНК, но никогда вместе) и белковой оболочки. Вирусы *не имеют собственного метаболизма* и реплицируются только при помощи хозяйских клеток. По этой причине вирусы не рассматриваются в качестве независимых организмов. *Патогенными* являются вирусы, повреждающие хозяйские клетки в ходе собственной репликации. К заболеваниям вирусного происхождения относятся СПИД, бешенство, полиомиелит, корь, краснуха, оспа, грипп и простудные заболевания.

А. Строение вирусов (примеры)

Здесь изображены лишь некоторые из множества известных вирусов; все они представлены в одинаковом увеличении.

Вирусы, размножающиеся только в бактериях, называют **бактериофагами** (или просто фагами). В качестве примера простого фага на рисунке изображен **вирус М13**. Он содержит однонитевую молекулу ДНК (онДНК, ssDNA), состоящую примерно из 7000 нуклеотидных оснований (н.о.), окруженную белковой оболочкой из упакованных в виде спирали 2700 белковых субъединиц. Оболочку вируса называют *капсидом*, а всю структуру целиком — *нуклеокапсидом*. В генной инженерии вирус М13 используют в качестве *вектора* для переноса ДНК (с. 268).

Фаг Т4 (внизу слева) — один из самых крупных вирусов. Он имеет более сложную структуру и в своей «головке» содержит двунитевую ДНК (днДНК, dsDNA), состоящую примерно из 170 000 пар оснований (п.о.). «Ножки» фага прикрепляются к бактериальной клетке, в которую фаг впрыскивает свою ДНК.

Вирус табачной мозаики (в центре) — патоген растений; по структуре он напоминает М13, но содержит не ДНК, а однонитевую РНК. **Полиовирус**, возбудитель полиомиелита, тоже относится к РНК-содержащим вирусам. Нуклеокапсид **вируса гриппа** окружен дополнительной *оболочкой*, образованной из плазматической мембраны клетки-хозяина (в центре вверху). В оболочке содержатся вирусные белки, участвующие в развитии инфекции.

Б. Капсид риновируса

Риновирусы вызывают простудные заболевания. Капсид этих вирусов имеет форму *икосаэдра*, т. е. состоит из 20 равносторонних треугольников. Его поверхность образована тремя разными белками, организованными в виде пентамеров и гексамеров.

В. Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека (*ВИЧ*) вызывает *синдром приобретенного иммунодефицита* (**СПИД**). По структуре он напоминает вирус гриппа (**А**).

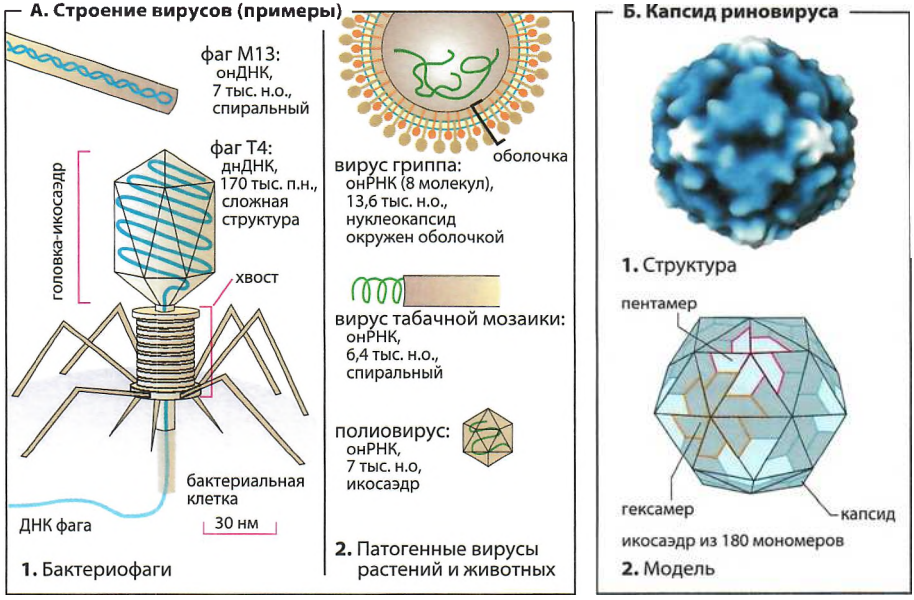
Геном ВИЧ состоит из двух молекул однонитевой РНК (каждая по 9,2 тыс. н.о.), заключенных в двухслойный капсид и белковую оболочку. ВИЧ поражает главным образом Т-хелперные клетки (с. 314), нарушая функцию иммунной системы.

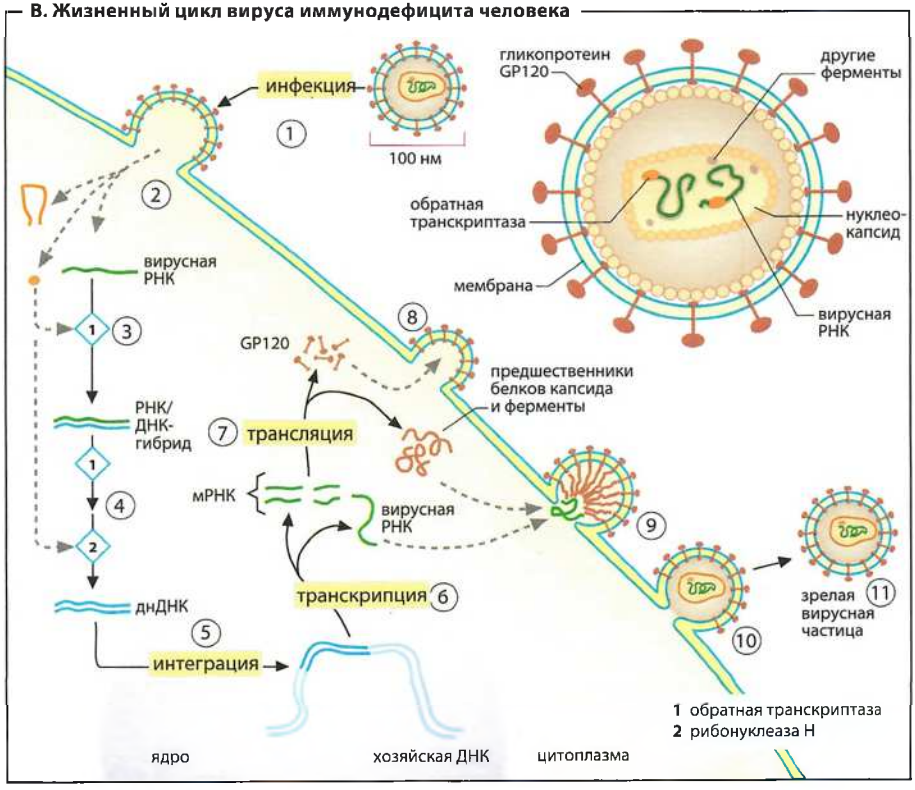
При инфицировании клеток (**1**) оболочка вируса сливается с плазматической мембраной клетки-мишени, и содержимое нуклеокапсида попадает в цитоплазму (**2**). В цитоплазме вирусная РНК сначала транскрибируется в РНК/ДНК-гибрид (**3**), а затем в двунитевую ДНК (**4**). Этот процесс катализирует *обратная транскриптаза* вируса при помощи РНКазы Н [**2**]. Образующаяся днДНК встраивается в геном хозяйской клетки (**5**) и долгое время пребывает в неактивном состоянии.

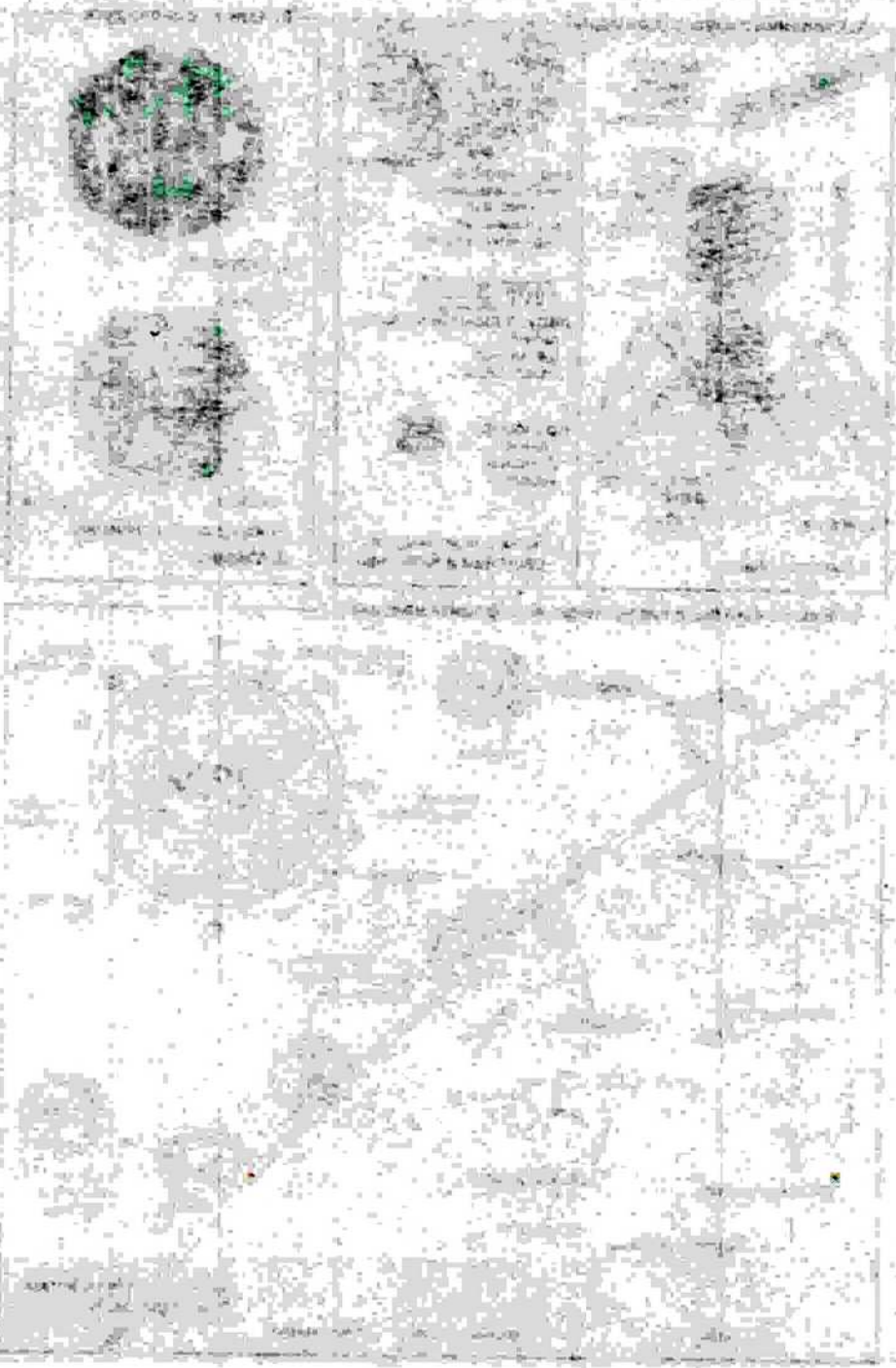
При репликации вируса под действием ферментов хозяйской клетки происходит транскрипция участка ДНК, соответствующего вирусному геному (**6**). В результате образуется не только однонитевая РНК вируса, но и мРНК предшественников вирусных белков (**7**). Сначала эти предшественники встраиваются в плазматическую мембрану клетки (**8**, **9**), а потом подвергаются протеолитической модификации (**10**). Цикл завершается высвобождением новых вирусных частиц (**11**).

ВИЧ относится к группе так называемых **ретровирусов**, цикл репликации которых начинается с синтеза ДНК на основе РНК, т. е. обратного процесса по отношению к обычному процессу транскрипции (от ДНК к РНК).

На сегодняшний день развитие СПИДа у ВИЧ-инфицированных больных удается надолго затормозить с помощью комбинированной химиотерапии, основанной на ингибировании *обратной транскриптазы* и *ВИЧ-протеиназы*, катализирующей модификацию вирусных белков.


А. Строение вирусов (примеры)
фаг M13:
онДНК,
7 тыс. н.о.,
спиральный
фаг T4:
днДНК,
170 тыс. п.н.,
сложная
структура
головка-икосаэдр
хвост
бактериальная
клетка
ДНК фага
30 нм
1. Бактериофаги
оболочка
вирус гриппа:
онРНК (8 молекул),
13,6 тыс. н.о.,
нуклеокапсид
окружен оболочкой
вирус табачной мозаики:
онРНК,
6,4 тыс. н.о.,
спиральный
полиовирус:
онРНК,
7 тыс. н.о,
икосаэдр
2. Патогенные вирусы
растений и животных
Б. Капсид риновируса
1. Структура
пентамер
гексамер
капсид
икосаэдр из 180 мономеров
2. Модель


В. Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека
инфекция
1
100 нм
гликопротеин
GP120
другие
ферменты
обратная
транскриптаза
нуклео-
капсид
мембрана
вирусная
РНК
2
вирусная
РНК
1
3
8
GP120
предшественники
белков капсида
и ферменты
РНК/
ДНК-
гибрид
7
трансляция
1
4
мРНК
вирусная
РНК
2
9
днДНК
транскрипция
6
5
интеграция
10
зрелая
вирусная
частица
11
1 обратная транскриптаза
2 рибонуклеаза H
ядро
хозяйская ДНК
цитоплазма



Приложения

Сокращенные названия аминокислот представлены на с. 61, оснований и нуклеотидов — на с. 75, моносахаридов — на с. 41.

а.к.	аминокислота
АДГ	антидиуретический гормон
АДФ (ADP)	аденозин-5′-дифосфат
АКТаза	аспартаткарбамоилтрансфераза
АКТГ	адренокортикотропный гормон (кортикотропин)
АЛК	5-аминолевулиновая кислота
АМФ (AMP)	аденозин-5′-монофосфат
АПБ	ацилпереносящий белок
АПК	антигенпрезентирующая клетка
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТФ (ATP)	аденозин-5′-трифосфат
БАК	белок-активатор катаболизма
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКМ	внеклеточный матрикс
ГАМК	γ-аминомасляная кислота
ГДФ (GDP)	гуанозин-5′-дифосфат
ГМФ (GMP)	гуанозин-5′-монофосфат
ГТФ (GTP)	гуанозин-5′-трифосфат
гЭПР	гладкий эндоплазматический ретикулум
гяРНК	гетерогенная ядерная РНК
Да	Дальтон
ДАГ	диацилглицерин
ДГ	дегидрогеназа
днДНК	двунитевая ДНК
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФГ	2,3-дифосфоглицерат
ЖК	жирная кислота
$ИФ_3$	инозит-1,4,5-трифосфат
ИФН	интерферон
кДа	килодальтон
кДНК (cDNA)	комплементарная ДНК
КК	креатинкиназа
KoQ	кофермент Q
KoA (CoA)	кофермент А
КСФ	колониестимулирующий фактор
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	липопротеины промежуточной плотности
М	молярность (моль/л)
мРНК	матричная РНК
мяРНК	малая ядерная РНК
н.о.	нуклеотидное основание
онДНК	однонитевая ДНК
п.н.	пара нуклеотидов
ПДГ	пируватдегидрогеназа
ПК	протеинкиназа
ПЛФ	пиридоксальфосфат
ПНП	предсердный натрийуретический пептид
ПФП	пентозофосфатный путь
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
рРНК	рибосомная РНК
РФК	реактивные формы кислорода
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СПР	саркоплазматический ретикулум
тыс. п.н.	тысяча пар нуклеотидов
ТДФ	тиаминдифосфат
ТКК	трикарбоновые кислоты
тРНК (tRNA)	транспортная РНК
ТТГ	тиреотропный гормон
УДФ (UDP)	уридин-5′-дифосфат
УМФ (UMP)	уридин-5′-монофосфат
УТФ (UNP)	уридин-5′-трифосфат
ФЕП	фосфоенолпируват
цАМФ (cAMP)	3′,5′-циклический АМФ
цГМФ (cGMP)	3′,5′-циклический ГМФ
ЦДФ (CDP)	цитидин-5′-дифосфат
ЦМФ (CMP)	цитидин-5′-монофосфат
ЦТФ (CTP)	цитидин-5′-трифосфат
шЭПР	шероховатый эндоплазматический ретикулум
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭПР	эндоплазматический ретикулум
ЭТЦ	электронтранспортная цепь
CD	кластер дифференцировки
Cdk	циклинзависимая протеинкиназа
CoA	кофермент А
FAD (ФАД)	флавинадениндинуклеотид
FMN (ФМН)	флавинмононуклеотид
Glut	переносчик глюкозы
HLA	человеческий лейкоцитарный антиген
hsp	белок теплового шока
Ig	иммуноглобулин
MHC	главный комплекс гистосовместимости
NAD^+ ($НАД^+$)	никотинамидадениндинуклеотид (окисленный)
NADH (НАДН)	никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный)
$NADP^+$ ($НАДФ^+$)	никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (окисленный)
NADPH (НАДФН)	никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (восстановленный)
SAH	S-аденозил-L-гомоцистеин
SAM	S-аденозил-L-метионин
STR	короткий тандемный повтор

1. Основные единицы системы СИ

Величина	Единица СИ	Сокращение	Примечание
Расстояние	метр	м	1 ярд = 0,9144 м; 1 дюйм = 0,0254 м, 1 ангстрем (Å) = 10^{-10} м = 0,1 нм
Масса	килограмм	кг	1 фунт = 0,4536 кг
Время	секунда	с	
Сила тока	Ампер	А	
Температура	Кельвин	К	°С (градус Цельсия) = К – 273,2; Фаренгейт: °С = 5/9 (°F – 32)
Сила света	кандела	кд	
Количество вещества	моль	моль	

2. Другие величины

Величина	Единица измерения	Сокращение	Размерность	Примечание
Частота	Герц	Гц	$с^{-1}$	
Объем	литр	л	10^{-3} $м^3$	1 галлон (gal) США = 3,785 л
Сила	Ньютон	Н	кг·м/$с^2$	
Давление	Паскаль	Па	Н/$м^2$	1 бар = 10^5 Па; 1 мм рт.ст. = 133,3 Па
Энергия, работа, тепло	Джоуль	Дж	Н·м	1 калория = 4,1868 Дж
Мощность	Ватт	Вт	Дж/с	
Электрический заряд	Кулон	Кл	А·с	
Напряжение	Вольт	В	Вт/А	
Концентрация	молярность	М	моль/л	
Молекулярная масса	Дальтон	Да	1,6605·10^{-24} г	
Молярная масса	—	—	г	
Относительная молекулярная масса	—	Mr	—	безразмерная величина
Скорость реакции	—	v	моль/с	
Каталитическая активность	катал	кат	моль/с	1 МЕ = 1,67·10^{-8} кат
Удельная активность	—	—	кат/(кг фермента)	Обычно: МЕ/(мг фермента)
Коэффициент седиментации	Сведберг	S	10^{-13} с	
Радиоактивность	Беккерель	Бк	распад/с	1 Кюри (Ки) = 3,7·10^{10} Бк

3. Множители и приставки для кратных единиц

Множитель	Приставка	Сокращение	Пример
10^9	гига	Г	ГГц = 10^9 Гц
10^6	мега	М	МПа = 10^6 Па
10^3	кило	к	кДж = 10^3 Дж
10^{-3}	милли	м	мМ = 10^{-3} моль/л
10^{-6}	микро	мк	мкВ = 10^{-6} В
10^{-9}	нано	н	нкат = 10^{-9} кат
10^{-12}	пико	п	пм = 10^{-12} м

4. Важные константы

Константа	Размерность
Универсальная газовая постоянная, R	8,314 Дж/(моль·К)
Число Авогадро, N	$6{,}0225 \cdot 10^{23}$
Константа Фарадея, F	96 480 Кл/моль

Некоторые представленные в книге графики и схемы взяты из других источников и воспроизводятся с разрешения авторов и издательств.

Страница	Схема	Источник
65	А	Goodsell, D. S. Trends Biochem. Sci. 1993; 18: 65–68.
151	А	Yanez, A. J, et al. FEBS Lett. 2004; 577: 54–158.
161	А	Asturias, F. J, et al. Nature Structural & Molecular Biology 2005; 12: 225–232.
211	В	Omary, M. B. et al. Trends Biochem. Sci. 2006; 31: 383–394.
237	А	RCSB, Protein Data Bank, Molecule of the Month, http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb57_1 .html
243	В	http://en.wikipedia.org/wiki/Human_genome
293	Б	Voet, D., Voet, J. C. Biochemistry. New York: John Wiley & Sons; 1990, p. 306, Fig. 11–47.
315	А	Voet, D., Voet, J. C. Biochemistry. New York: John Wiley & Sons; 1990, p. 1097, Fig. 34–13.
317	А	Voet, D., Voet, J. C. Biochemistry. New York: John Wiley & Sons; 1990, p. 1112, Fig. 34–33.
317	Б	Janeway, C. A, Travers, P. Immunologie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 1994, p. 164, Fig. 4.3c.
323	Б	Pezzutto, A., et al. Taschenatlas der Immunologie, 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2007, p. 85B.
339	В	Doenecke, D., et al. Karlsons Biochemie, 15th ed. Stuttgart: Thieme; 2004, Fig. 23.7.
351	Б	Voet, D., Voet, J. C. Biochemistry. New York: John Wiley & Sons; 1990, p. 1126, Fig. 34–55.
353	Б	Darnell, J., et al. Molecular Cell Biology, 2nd ed. New York: Freeman and Co.; 1990, p. 923, Fig. 23–26.
363	Б	Alberts, B., et al. Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York; Garland Publ.; 2008, p. 1170, Fig. 19.45.
365	Б	http://www.pdb.org/pdb/education_discussion/molecule_of_the_month/download/Collagen.pdf
381	А, Б	Doenecke, D., et al. Karlsons Biochemie, 15th ed. Stuttgart: Thieme; 2004, Fig. 23.69.
387	Б	http://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AVerlauf_Insulin-Glucagon-CLP1_nach_Habener.svg
389	Б, В	Cahill, C. F. Annu. Rev. Nutr. 2006; 26: 1–22.
423	Г	Doenecke, D., et al. Karlsons Biochemie, 15th ed. Stuttgart: Thieme; 2004, Fig. 20.21.
447	А	Malumbres M., Barbacid M. Trends Biochem. Sci; 2005; 30; p. 630–641. Fig. 1.

Учебники

Alberts B., Johnson A., Walter P., Lewis J. Molecular Biology of the Cell. 5th ed. New York: Garland Science; 2007.

Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. Biochemistry. 7th ed. New York: Freeman; 2011.

Devlin T. M., ed. Textbook of Biochemistry: With Clinical Correlations. 7th ed. New York: Wiley-Liss; 2010.

Murray R. K., Bender D., Botham K. M., Kenelly P. J. Harper's Illustrated Biochemistry. 29th ed. New York: McGraw-Hill/Appleton and Lange; 2012.

Lodish H., Berk A. et al., Molecular Cell Biology. 6th ed. New York: Freeman New York; 2008.

Mathews C. K., van Holde K. E., Appling D. R., Anthony-Cahill S. J. Biochemistry. 4th ed. New York: Prentice Hall; 2012.

Nelson D. L., Cox M. M. Lehninger Principles of Biochemistry. 5th ed. New York: Freeman; 2008.

Voet D., Voet J.G. Biochemistry. 4th ed. New York: Wiley; 2011.

Справочные издания

Branden C., Tooze J. Introduction to Protein Structure. 2nd ed. New York: Garland; 1998.

Murphy K., Travers P., Walport M. Janeway's Immunobiology. 8th ed. New York: Garland; 2011.

Michal G., Schomburg D. Biochemical Pathways. 2nd ed. New York: Wiley-Blackwell; 2012.

Nature Publishing Group. Encyclopedia of life sciences, http://www.els.net (интернет-энциклопедия, основанная на современных научных публикациях в области биохимии и клеточной биологии).

Webb E.C., ed. Enzyme nomenclature 1992. San Diego: International Union of Biochemistry and Molecular Biology/Academie Press; 1992.

Некоторые периодические издания

Annual Review of Biochemistry. Annual Reviews, Inc., Palo Alto, CA, United States (наиболее значительный сборник обзоров по биохимии).

Current Biology, Current Opinion in Cell Biology, Current Opinion in Structural Biology и другие журналы из этой серии.

Current Biology Ltd., London (краткие современные обзоры).

Trends in Biochemical Sciences. Elsevier Trends Journals, Cambridge, United Kingdom («новостная газета» биохимиков, официальный источник информации Международного биохимического и молекулярно-биологического общества (IUBMB)).

Предметный указатель

AB0 система групп крови 308, 309
ABC-переносчики 338
Amanita muscaria 374
Amanita phalloides 208, 250
B-клетки 288, 312–315
Bombyx mori 68
Bordetella pertussis 414
C-пептид 438, 439
C-конец 66, 67, 72
C3, C5-конвертазы 318, 319
Ca^{2+}-АТФаза 222, 223
CD4 316
CD8 316, 317
Clostridium botulinum 224
Clostridium tetani 224
D-клетки 280, 281
EcoRI 246, 266, 267
Escherichia coli 90, 206
– lac-оперон 252, 253
– ПДГ комплекс 122, 123
– структура клеток 206, 207
F-актин 64, 65, 208–211, 350
FAD 96, 97, 122, 130, 404, 405
$FADH_2$ 130
Fas-рецепторы 458, 459
Fc-рецепторы 322
flap эндонуклеаза 248, 249
FMN 96, 97, 130, 404, 405
Foxo транскрипционный фактор 252, 253
G-актин 208, 209, 350
G-белки 226, 368, 374, 375, 414, 415, 460, 461
– активация 414, 415
– передача сигнала 414, 415
– рецепторы, связанные с G-белками (GPCR) 410, 411, 414, 415
– типы 414, 415
Glut переносчики глюкозы 150, 151, 222, 223, 282, 382, 386
– в печени 326
Grb адаптерный белок 438, 439
GroEL/ES 232, 233
H^+/K^+-АТФаза 280, 281
– ингибиторы 286
H2-блокаторы 286, 287
Helicobacter pylori 286, 287
Hevea brasiliensis 54
HLA (человеческий лейкоцитарный антиген), *см.* MHC
Ig, *см.* иммуноглобулины
MHC (главный комплекс гистосовместимости) 314–317
Lac-оперон 252, 253
Lac-репрессор 252, 253
M13 бактериофаг 466, 467
MCAD дефицит 168, 169
Mek протеинкиназа 422, 423, 438, 439
MELAS синдром 137, 356, 357
MERRF синдром 137
Myt протеинкиназа 456, 457
N-конец 66, 67, 72
Na^+/K^+-АТФаза 118, 119, 346, 347
NAD^+ 22, 96, 97
– биосинтез 214, 215, 404, 405
NADH 22, 96, 108, 112, 120–122
– дыхательная цепь 130, 131
– и жировое перерождение печени 168
– транспорт 128, 129
$NADP^+$ 22, 96, 97
– биосинтез 404, 405
NADPH 22, 96, 108, 166
– образование 142, 143, 300
– оксидаза 312, 313
NK-клетки 312, 313
NTCP полипептид 338, 339
OATP полипептид 338, 339
OCT переносчик 338, 339
p21 белок 456, 457
p53 белок 456, 457
pH 24
– крови 24, 25, 302, 303
– оптимум активности ферментов 88, 89
– шкала 24, 25
pK_a 24
P/O отношение 120
R-состояние 90, 91
Rab белки 226
Raf протеинкиназа 422, 423, 438, 439
Ran белок 214, 215
Ras G-белок 414, 422, 423, 438, 439
Rb белок 456, 457
Rhizobium 174
RISC комплекс 272, 273
S белок 306, 307, 402
S-аденозилгомоцистеин (SAH) 98
S-аденозилметионин (SAM) 98, 99, 354, 355
STR повторы ДНК 270, 271
SRP частицы 230, 231
SNAP-25 белок 224, 225
SNARE белки 224, 225
Sos адаптерный белок 438, 439
SERM модуляторы эстрогеновых рецепторов 366, 367
StAR белок 434, 435
STAT активаторы транскрипции 450, 451

Streptococcus mutans 358
Streptomyces 262, 412
Substantia nigra 180
Т-клетки 288, 312–315
– активация 316, 317
– образование 312
– рецепторы 312, 316, 317
– хелперные 314, 315
– цитотоксические 314, 315
Т-состояние 90, 91
Т-трубочки 352, 353
TATA-бокс 250, 251
– белок TBP 250, 251
UCP-1 разобщающий белок 134, 135
V-системы 90
VHL белок 136, 137
Vibrio cholerae 414
Wee1 протеинкиназа 456, 457
Z-линия 350, 351

А
Абсцизовая кислота 54
Авидин 404
Агароза 42, 43, 270, 271
Адаптерные белки 410, 422, 438, 460
– AP2 224, 225
– в апоптозе 458
Адгезионные белки 362, 363
Аддисона синдром 430
Аденилаткиназа 134, 135, 354
Аденилатциклаза 150, 151, 414, 416, 417
– в биосинтезе стероидных гормонов 435
Аденин 18, 19, 74, 75
– фосфорибозилтрансфераза 190, 191
Аденозилкобаламин 100
Аденозин 74, 75
– дезаминаза 190, 191
– недостаточность 196, 197
Аденозиндифосфат (АДФ) 148, 194, 195
Аденозинмонофосфат (АМФ) 134, 148, 194, 195, *см. также* циклический АМФ (цАМФ)
– расщепление 190, 191
Аденозинтрифосфат (АТФ) 26, 106–109, 114–116
– в мышцах 354, 355
– гидролиз 114, 115, 116
– образование 120, 121
  • в анаэробных условиях 150, 151
– регуляция гликолиза 148, 149
– синтаза 114, 130, 132, 133, 212
  • регуляция 134, 135
– синтез 132, 133, 194, 195, 216
  • регуляция 134, 135
– структура 114, 115
Адипонектин 340, 341
Адипоциты 46, 340, 341
Адреналин 62, 180, 181, 372, 373, 382, 383
– биосинтез 444, 445
– действие 444, 445
  • опосредованное цАМФ 417
– регуляция метаболизма углеводов 148–150
Адреногенитальный синдром (АГС) 430
Адренодоксин 334
– редуктаза 334, 335
Адренокортикотропный гормон (АКТГ) 417
– как опухолевый маркер 463
Адренолейкодистрофия 236, 237
Адриамицин 464, 465
АДФ/АТФ-транслоказа 128, 129
Азот
– соединения 17, 174, 175
– фиксация 174, 175
– цикл 174, 175
– экскреция 174, 175
Азотистая кислота 264, 265
Аквапорины 222, 223, 346, 347
Аконитат 124
Аконитатгидратаза (аконитаза) 124, 125
Аксонемы 212
Аксоны 368, 369
– транспорт 210
Активация
– G-белков 414, 415
– Т-клеток 316, 317
– аминокислот 240, 241
– глюкозы 102
– жирных кислот 154, 155
– зимогенов 282, 283
– компонентов системы комплемента 318, 319
– коферментов 102, 103
– метаболической регуляции 110, 111
– протеолитическая 110, 111
– трамбоцитов 304
– трипсиногена 172, 173, 280
Активный транспорт 220, 221
– вторичный 220, 282, 283
Активный центр (ферментов) 70, 84
Актин 208, 209
– F-актин 64, 65, 208–211, 350
– G-актин 208, 209, 350
– микрофиламенты 208–211
– филаменты 362, 363
  • промежуточные 68, 69, 208–211

Актинин 208, 350
Актиномицин D 262, 263
Акцепторный участок (А) 258, 260
Аланиновый цикл 326
Алкалоз 302, 303, 348
– респираторный 302
Алканы 46, 47
Алкаптонурия 186, 187
Алкилирующий агент 264, 265, 464, 465
Алкильный радикал 298
Алкогольдегидрогеназа (АДГ) 64, 65, 336, 337
Аллантоин 190, 191
Аллергены 322, 323
Аллергия 322, 323, 446
Аллолактоза 252, 253
Аллопуринол 196, 197
Аллостерические ферменты 90, 91, 92
Аллостерическое действие 90, 91
– гемоглобин 296, 297, 300
– ингибирование 92, 93
Альбинизм 186, 187
Альбумины 200, 290, 291
Альдегиддегидрогеназа 63, 336, 337
Альдегидоксидаза 446
Альдегиды 16, 17
Альдимины 16, 98, 176, 177, 378
Альдогексозы 38, 40
Альдолазы 140, 141
– В 152, 153
Альдопентозы 40
Альдостерон 56, 57, 346, 347, 430, 431
– биосинтез 430, 431, 434, 435
– биохимическое действие 430, 431
Альфа-амантин 250
Альфа-спираль 66, 67
Альфафетопротеин 463
Альцгеймера болезнь 232, 380, 381
Амидофосфорибозилтрансфераза 464, 465
Амилаза 276, 311
– α-амилаза 278, 279, 282, 283
Амилоза 42, 43
Амилоид β 232, 380, 381
Амилопектин 42, 43
Амилорид 346, 347
Аминоациладенилат 256, 257
Аминоацил-тРНК 256, 257, 260, 261
4-Аминобутират 62
Аминогликозиды 262, 263
Аминокислоты 58, 59, *см. также* Белки
– активация 240, 241, 256, 257
– алифатические 60, 61
– ароматические 60, 61
– биосинтез 184, 185
– всасывание 282, 283
  • нарушение 286
– выведение 344, 345
– генетический код 256, 257
– глюкогенные 144, 170, 178, 179
– дезаминирование 170, 171, 180, 181
– декарбоксилирование 170, 171, 180, 181
– дефекты 186, 187
– заменимые 178, 179, 184, 185
– кетогенные 170, 178, 179
– кислые 60, 61
– классификация 60, 61
– метаболизм 170, 171
  • в мышцах 356, 357
  • в печени 182, 183, 324, 325
– незаменимые 60, 180, 181, 184, 185, 392
– нейтральные 60, 61
– непротеиногенные 62, 63
– номенклатура 60, 61
– основные 60, 61
– последовательность 66
– потребности организма 184, 185
– предшественники 126
– протеиногенные 58, 60, 61
– расщепление 120, 121, 170–181, 236, 384
– с разветвленной цепью 60, 184, 356, 384
– серосодержащие 60, 61
– трансаминирование 170, 171, 176, 177, 180, 181
– транспорт 128, 129
– функции 58, 59
– циклические 60, 61
– энантиомеры 58, 59
Аминоксидаза 62
5-Аминолевулиновая кислота (АЛК) 198, 199
– АЛК-синтаза 198, 199
Аминопептидазы 172, 173, 282, 283
Аминопропанол 63
Аминотрансферазы (трансаминазы) 104, 105, 129, 178, 179, 182, 183, 385
Амины 16, 17
– биогенные 18, 62, 63, 372, 373, 444
Аммиак 17, 108, 109, 170, 174
– баланс 174, 175, 348, 349
Аммония ионы 174, 348, 349
– ассимиляция 174
АМФ, *см.* Аденозинмонофосфат
АМФ-зависимая протеинкиназа 134, 135, 150
Амфиболические реакции 126, 127
Амфипатические вещества 34, 35, 218, 292
– мембранные липиды 218

Анаболические гормоны 382
Анаболические пути 106, 107, 108, 109
– регуляция 110, 111
Анализ мочи 354
Аналоги
– переходного состояния 92
– субстрата 92
Анаплеротические реакции 126, 127, 178
Анафилактический шок 450
Анаэробные условия 108, 120, 121
– в мышцах 354, 355
– гликолиз 138, 139, 140, 150, 151, 302
– синтез АТФ 150, 151
Ангидриды 17, 116
Ангиогенез 462
Ангиотензин I 348, 349
Ангиотензин II 66, 344, 345, 348, 349, 430
Ангиотензиноген 341, 348, 349
Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 348, 349
Андерсона болезнь 153
Андрогены 432, 433
– и остеопороз 366
Анемия 310, 311
– аутоиммунная гемолитическая 323
– железодефицитная 310, 311, 400, 401
– мегалобластная 404
– пернициозная 323, 404
– серповидно-клеточная 232, 272, 273, 310, 311
– талассемия 310
Аннексины 418
Аномеры 38, 39
Антациды 286
Антибиотики 262, 263
– образование 288
– устойчивость 262, 266
Антигенпрезентирующие клетки (АПК) 314, 315
Антигены 312
– групп крови 308, 309
– опухолевые 462, 463
– рецепторы 316, 317
Антигистаминные препараты 286, 287, 446
Антидиуретический гормон (вазопрессин) 222, 346, 347, 417, 442, 443
Антикоагулянты 306, 307
Антикодон 76, 77, 240
Антиметаболиты 464, 465
Антиоксиданты 96, 298, 299, 402
Антионкогены 460, 462
Антипараллельные слои (структура белка) 66
Антитела 312, 313, 314, 315, 320, 321, *см. также* Иммуноглобулины
Антитромбин III 306, 307
Антрациклины 464, 465
Апатит 358, 359
АПК-комплекс 306, 307
Апопротеины 292, 293
– B-48 284, 285
– B-100 292–295
– C-II 294, 295
– E 294, 295
Апоптоз 216, 458, 459
– и продукты онкогенов 460
– регуляция 458, 459
– устойчивость опухолевых клеток 462
Апоферритин 399
Аппетит, гасители 342
Арабинан 43
Арабиноза 40, 41
Арахидоновая кислота 48, 49, 448, 449
– синтез 162, 163
Арахиновая кислота 49
Аргиназа 183
Аргинин 60, 61, 63, 179, 384
– биосинтез 184, 185, 348
– расщепление 178, 179
– цикл мочевины 182, 183
Аргининосукцинат 182, 183, 349
– лиаза 183, 349
– синтаза 183, 349
Ароматаза 432, 433
Аррестин 414
Артериосклероз 56, 310
Артрит ревматоидный 323, 366, 367
Асиалогликопротеины 290
Аскорбат 96, 360
Аскорбиновая кислота (витамин C) 96, 97, 298, 299, 302, 360, 404, 405
Аспарагин 60, 61, 72, 179
– синтез 184, 185
Аспарагиназы 176
Аспарагиновая кислота 60, 61
Аспартат 59, 63, 72, 179, 182, 183
– аминотрансфераза 104, 105, 129, 178, 179, 182, 183, 385
– как маркерный фермент 311
– карбамоилтрансфераза 90, 91, 192
– расщепление 178, 179
– синтез 184, 185
• пиримидинов 192, 193
– цикл мочевины 182, 183
Аспирин, *см.* Ацетилсалициловая кислота
Астма 323
Атеросклероз 310

Атропин 374
АТФ, *см.* Аденозинтрифосфат
АТФазы 222, 223, 352
АТФ-синтаза 114, 130, 132, 133, 212
Аутоиммунные заболевания 322, 323, 380
– гемолитическая анемия 323
– гепатит 323
Аутотрофы 106, 107
Аутофагия 234, 235
Ацетальдегид 168, 336–339
Ацетат 19, 336, 337, 339
– и жирная печень 168
Ацетат-КоА-лигаза 336, 337, 375
N-Ацетилгалактозамин 40, 41, 309
– трансфераза 309
N-Ацетилглутамат 182
– синтетаза, недостаточность 186, 187
N-Ацетилглюкозамин 40, 41, 44, 309
Ацетилирование 72
– аминосахаров 40, 41
Ацетил-КоА 18, 19, 54, 55, 102, 108, 109, 112
– ацетилтрансфераза 329
– биосинтез жирных кислот 160, 161
– карбоксилаза 112, 113, 156, 160, 161
  • регуляция 160
– метаболизм этанола 336, 337
– расщепление жирных кислот 112, 120, 121, 126, 154, 155, 156, 159
– регуляция гликолиза 148, 149
– синтез холестерина 166, 167
– цикл трикарбоновых кислот 124, 125
N-Ацетилнейраминовая кислота 40, 41, 52
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) 286, 306, 307, 448, 449
Ацетилхолин (АХ) 372, 373, 417
– и мышечные сокращения 352
– ингибиторы 374
– метаболизм 374, 375
– рецепторы 352, 374, 375
  • антитела 380, 381
  • мускариновые 374, 375
  • никотиновые 374, 375, 380, 381, 412, 413
– функция в пищеварении 280, 281
Ацетилхолинэстераза 374, 375
– ингибиторы 380
Ацетоацетат 328, 329, 384
Ацетоацетил-КоА 328, 329
Ацетон 328, 329
Ацидоз 302, 303, 348, 349
– метаболический 302, 328, 348
  • и диабет 440, 441
– молочный 152, 153, 302
  • влияние этанола 337
– респираторный 302
Ацилирование 72
Ацилкарнитин 156, 157
Ацилкарнитинтранслоказа 168
Ацил-КоА 112, 113, 120, 121, 154, 155, 156, 157
– MCAD 168, 169
– дегидрогеназа 156, 157
– синтетаза 156
Ацил-переносящий белок (АПБ) 160
Аэробные условия 120, 121

Б

Базальная мембрана 364, 365
Базедова болезнь 323
Бактерии 204
– в секвенировании ДНК 268, 269
– нитрифицирующие 174, 175
– разрушение гранулоцитами 312, 313
– структура клеток 206, 207
Бактериостатические вещества 262
Бактериофаги 268, 269, 466, 467
Бактерицидные вещества 262
Бактероиды 174, 175
Барбитураты, индукция цитохромов 334
Барий 394
Беккера дистрофия 356, 357
Белки 58, 64, 65
– биосинтез 170, 171
  • цитоплазматический путь 228, 229
  • секреторный путь 228, 229
– буферные свойства 302, 303
– в плазме 288–291
– вторичная структура 66, 67
– гликозилирование 230, 231
– глобулярные 70
– двигательные 64, 210, 212, 213
– денатурация 70
– защитные 64
– канальные 220, 221
– катализ 64, *см. также* Ферменты
– конформация 70, 71
– лизосомальные 234, 235
– мембранные 220, 221, 230
– метаболизм 170–189
  • в печени 324, 325
– мышечные 64
  • как энергетический резерв 382
– пищевые 392, 393
– последовательность 240
– посттрансляционные модификации 68, 71, 73, 226, 230

– растворимые 70, 71
– расщепление 276, 277, 282, 283
– регуляторные 64
– созревание 232, 233
– сортировка 228, 229
– структурные 64, 68, 69
– транспорт 64, 222, 223, 226, 228, 229
– третичная структура 66, 67
– уровень экспрессии 266, 267
– фолдинг 232, 233
– фосфорилирование 420, 421
– хранение 64
– четвертичная структура 66, 67
– ядерные 214, 215
Белок-активатор катаболизма (БАК) 252, 253
Бензохинон 96, 97
Бензпирен 264, 265
Бери-бери 404
Биливердин 200, 201
– редуктаза 200, 201
Билирубин 200, 201, 298, 299
– глюкурониды 200
– и гепатит 338
Биогенные амины 18, 62, 63, 372, 373, 444
Биоминерализация 358, 396
Биотин (витамин H) 98, 99, 404, 405
Биотрансформация 226, 227, 332, 334
– реакции фазы I и II 332, 333
– система цитохрома P450 334, 335
– функция печени 324, 325, 332, 333
Бисфосфонаты 366, 367
Бляшки артериальные 310
Бора эффект 296, 297
Ботулизм 224
Ботулинический токсин 224
Боумана капсула 344, 345
β-Бочонок (структура белка) 220, 221
Брадикинин 447
Брассиностероиды 54
Бром 394
Бромистый этидий 270, 271
Буллезный эпидермолиз 366, 367
Буферные системы 24, 25, 302, 303
– емкость 24, 302, 303
– мочи 348
– плазмы 302, 303
Бычья губчатая энцефалопатия 232, 380, 381

В

Вазопрессин, *см.* Антидиуретический гормон
Вакуоли 204
Валериановая кислота 49
Валин 60, 61, 179
– расщепление 180, 181
Валиномицин 262, 263
Ванадий 394
Ванилилминдальная кислота 444, 445
Вегенера болезнь 323
Везикулы 34, 35, 224–227
Вектор 128
Веносекция 400
Взаимные превращения 332, 333, 460
– ферментов 110–112, 148
Виагра 418
Виллебрандта фактор, недостаточность 304
Виллин 208, 210, 211
Виментин 208, 209, 350
Винкулин 362, 363
Вирусы 466, 467
– идентификация РНК 272, 273
– иммунодефицита человека (ВИЧ) 466, 467
ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) 466, 467
Витамин D-связывающий белок 434
Витамины 46, 54, 88, 392, 393, 402–405
– A (ретинол) 54, 55, 402, 403
– B_1 (тиамин) 404, 405
– B_2 404, 405
– B_6 404, 405
– B_{12} (кобаламин) 100, 404, 405
  • недостаточность 100, 310, 311, 404
– C (аскорбиновая кислота) 96, 97, 298, 299, 360, 404, 405
– D (холекальциферол) 54, 402, 403
  • недостаточность 366, 367, 400–402
  • передозировка 396
– E (токоферол) 54, 55, 298, 299, 402, 403
– H (биотин) 98, 99, 402, 405
– K (филлохинон) 46, 54, 56, 402, 403
  • антагонисты 306, 307, 402
  • водорастворимые 404, 405
  • жирорастворимые 402, 403
Внеклеточный матрикс (ВКМ) 358, 360–365
– базальная мембрана 364, 365
– патологии 366, 367
– расщепление белков 364, 365
– рецепторы 362, 363
– структура 362, 363
Внешний фактор 404
Внутренний фактор 278, 279, 404
Вода 32, 33, 394, 395
– как растворитель 28, 29, 32, 33
– потребность 392–395
– рециркуляция 346, 347

Водородные связи 32, 33
– в белках 66, 70, 71
– в ДНК 78, 79
Волокна пищевые 276, 277
Волосы 68
Воротная вена 276, 277, 284
Воск 46, 47
Воспаление 314, 322, 448
Всасывание 276, 277, 282–285
– минеральных веществ 394, 398, 399
– фаза пищеварения 386, 387
Вторичные посредники 368, 369, 374, 410, 416–419
– диацилглицерин (ДАГ) 416, 417, 422, 423
– инозит-1,4,5-трифосфат 416, 417
– кальций 396, 397, 418, 419
– цАМФ 414–417, 422, 423
– цГМФ 418, 419

Г

Газы, транспорт 296, 297
Галактит 152, 153
Галактоза 44, 138
– D-галактоза 40, 41, 138
– всасывание 282, 283
– метаболизм 138, 139, 326, 327
– УДФ-галактоза 326
Галактоземия 105, 152, 153, 326
Галактозилтрансфераза 309
Галактозилцерамид 52, 53
Галактозо-1-фосфат 152, 153, 326, 327
– уридилтрансфераза 152, 153
Галактуроновая кислота 40
Гальваническая ячейка 22
ГАМК (γ-аминомасляная кислота) 62, 63, 372, 373
– в головном мозге 376, 377
– рецепторы 375
– шунт 178, 376
Ганглиозиды 46, 47, 52, 53, 164, 219
Гаптокоррин 278, 279
Гастрин 280, 281, 286, 287, 446, 447
Гастрит 286, 287
Гексозаминидаза 52
Гексозомонофосфатный путь, *см.* Пентозофосфатный путь
Гексокиназа 140, 141
– изомераза 150
Геликаза 248, 249, 250
Гельзолин 208
Гель-электрофорез 268–270
Гем 96, 97, 398, 399
– биосинтез 198, 199, 216
– группы 130, 132, 133, 296
– коферменты 96, 97
– оксигеназы 200, 201
– расщепление 200, 201
– реутилизация 398, 399
Гематокрит 136, 288
Гематоэнцефалический барьер 376
Гемоглобин (Hb) 64, 65, 136, 296, 297
– аллостерическая регуляция 296, 297, 300
– буферное действие 302
– конформации 296, 297
– кривая насыщения 296, 297
• правый сдвиг 300, 301
– структура 66, 67, 296, 297
Гемоглобинопатии 310
Гемолитическая желтуха 200
Гемосидерин 398–401
Гемостаз 304, 306
Гемофилия А 304
Гемофилия В 304
Гемохроматоз 400, 401
Гендерсона–Хассельбаха уравнение 24, 25
Генетический код 256, 257
Генная инженерия 266
– в медицине 272, 273
Геном 242, 243
Гены 78, 240, 242
– альтернативный сплайсинг 242
– библиотеки 268, 269
– домашнего хозяйства 252
– количество 242, 243
– онкогены 460, 461
– промоторная область 242, 243
– структура 242, 243
– экспрессия 240, 241
Геометрические изомеры 14
Гепарин 306, 307, 364, 365
Гепатит
– алкогольный 338, 339
– аутоиммунный 323
– вирусный 104, 105
Гепатоклеточная желтуха 200
Гепатомегалия (болезнь фон Гирке) 152, 153
Гепатоциты 324, 325
– цитоскелет 210, 211
Гепсидин 400, 401
Гераниол 54, 55
Гестагены 432, 433
Гетерогенная ядерная РНК (гяРНК) 240–243
– сплайсинг 254, 255
Гетерогликаны 42
Гетеротрофы 106, 107

Гетерофагия 234
Гетерохроматин 214, 244
Гефестин 400, 401
Гиалуронат 364, 365
Гиалуроновая кислота 43–45
Гиббса–Гельмгольца уравнение 28, 29, 34, 35
Гидратация 32, 33
Гидратная оболочка 32, 84
– удаление 84
Гидрид-ион 96
Гидрокарбонат 182, 278, 279, 296, 297
– буфер 302, 303
– в почках 346, 347
3-Гидрокси-3-метилглутарил-КоА (3-ГМГ-КоА) 166, 167, 328, 329
– редуктаза 166, 167
• ингибирование статинами 168, 169
Гидроксиалкильная группа 98
Гидроксиапатит 358, 359
β-Гидроксиацил-КоА 156, 157
3-Гидроксибутират 328, 329
– дегидрогеназа 385
β-Гидроксибутират 384
– дегидрогеназа 104, 105, 329
Гидроксид-ион 24
α-Гидроксилаза 158, 330
Гидроксиламин 264
Гидроксилирование 72, 360
Гидроксильный радикал 298, 299
Гидроксиметилбилансинтаза 198, 199
Гидроксиметилглутарил-КоА
– лиаза 329
– синтаза 329
Гидроксимочевина 464, 465
Гидроксипролин 360
5-Гидрокситриптофан 53, *см. также* Серотонин
Гидролаза эфиров холестерина 434, 435
Гидролазы 82, 83, 234
– пищеварительные 276–279
Гидролиз 332
– АТФ 114–116
– ацетилсалициловой кислоты 332, 333
– жиров 284, 285
– компонентов пищи 276, 277
– нуклеиновых кислот 246
– энергия 28, 114–116
– эфирной связи 20
Гидролитическое дезаминирование 176, 177
Гидрофильные вещества 32, 34
Гидрофобные вещества 34
Гидрофобный эффект 34, 35, 70
Гидрохинон 96
Гидрохлортиазид 346, 347
Гипераммониемия 186, 187
Гипербилирубинемия 200
Гиперболическая зависимость 87, 93
Гипервентиляция 302
Гипергликемия 382, 383
– влияние этанола 336, 337
– инсулиновая недостаточность 440, 441
Гиперлипидемия 310
– влияние этанола 336, 337
– инсулиновая недостаточность 440
Гиперполяризация 370, 371
– постсинаптической мембраны 368, 369, 374
– светочувствительных клеток 378
Гиперурикемия 152, 196, 197
– влияние этанола 336, 337
Гиперхолестеринемия 294
Гиповитаминоз 402, 403
Гипоксантин 188, 190, 191, 194
– фосфорибозилтрансферазы недостаточность 190, 191, 196, 197
Гипоксия 136, 137, 400
– и головной мозг 376
– индукция факторов HIF 136, 137
Гипоталамо-гипофизарная ось 426, 430, 437
Гиппуровая кислота 332
Гираза, ингибиторы 262, 263
Гистамин 62, 63, 372, 373, 424, 446, 447
– и секреция соляной кислоты 280, 281, 286, 287
– метаболизм 446, 447
– рецепторы 446
Гистидин 60, 61, 63, 72, 179
– дезаминирование 176, 180
– кривая диссоциации 58, 59
– метилтрансфераза 446
– расщепление 180, 181
Гистоны 64, 65, 214, 215, 244, 245
– ацетилтрансферазы 244, 245
– деацетилазы 244, 245
Главные клетки желудка 280, 281
Главный комплекс гистосовместимости (MHC) 316
– белки класса I и II 314–317
Гладкие мышцы 350
– сокращения 352
Гладкий эндоплазматический ретикулум (гЭПР) 164, 166, 226, 227
Глаз 378, 379
Гландулярные гормоны 426, 427
Гланцманна миастения 366, 367
Глиальный фибриллярный кислый белок 208, 209

Гликирование 440, 441
Гликоген 42, 43
– баланс 146, 147
– как энергетический резерв 382, 383
– метаболизм 144, 146, 147
  • в мышцах 354, 355, 357
  • в печени 324–327
  • регуляция 146, 148–151
– синтаза 146, 147, 150, 151
  • киназа 3 438, 439
  • регуляция 148–151
– синтез 138, 139, 442, 443
– фосфорилаза 146, 150, 151, 404
  • недостаточность 356, 357
  • регуляция 150, 151
Гликогенин 42, 146, 147
Гликогенозы 152, 153, 234
Гликогенолиз 138, 139, 442, 443
Гликозаминогликаны 44, 102, 306
– во внеклеточном матриксе 362, 363
– нарушение расщепления 366, 367
Гликозидазы 230, 231, 276
– β-гликозидазный комплекс 282, 283
Гликозидная связь 18, 19, 38, 44, 45, 74
Гликозиды 38, 39
Гликозилирование 72, 440
Гликозилтрансферазы 230, 231
– мутации 308
Гликозурия 440
Гликокаликс 52, 218, 230
Гликолиз 120, 121, 138–141
– анаэробный 138–140, 150, 151, 302
  • в мышцах 354, 355
– в эритроцитах 300, 301
– аэробный 138–140
– влияние этанола 336, 337
– липогенез 340, 341
– реакции 140, 141
– регуляция 112, 113, 148, 149, 442, 443
Гликолипиды 46, 47, 50–53, 326
– в мембранах 218, 219
– синтез 54, 55
Гликопротеины 44, 45, 230, 326
– мембранные 218–220
– в плазме 290
– в слюне 278
Гликохолевая кислота 330, 331
Глиоксилат 236
– аминотрансфераза 236
– детоксикация 236
Глиоксилатный цикл 126
Глиоксисома 126
Глицеральдегид 326, 327
– 3-фосфат 140, 141
Глицерин 48–51, 108, 109, 144, 154, 155
– 3-фосфатдегидроггеназа 116, 117, 140, 141
– киназа 145, 164
– фосфорилирование 164
Глицеролипиды 46, 50
– структура 50, 51
3-Глицерофосфат 128, 129, 144, 155, 164, 165, 340, 341
Глицин 58–61, 179, 330, 331
– амидинотрансфераза 355
– коллаген 360, 361
– конъюгация 332
– нейромедиаторная функция 372, 373
– расщепление 178, 179
– рецепторы 375
– синтез 184, 185
Глия 376, 377
Глобулины 290, 291, *см. также* Иммуноглобулины
Глутамат 59–61, 63, 72, 117, 174, 179
– биосинтез 184, 185, 384
– дегидрогеназа 104, 105, 174–177, 182, 183, 384, 385
  • в почках 348, 349
  • как маркерный фермент 311
– декарбоксилаза 376, 377
– метаболизм 178, 179
– на N-конце 72
– нейромедиаторная функция 372, 373, 376, 377
– расщепление 178, 179
– рецепторы 375
– синтаза 174, 175
γ-Глутаматполуальдегид 178, 179
γ-Глутамилтранспептидаза 338
γ-Глутамилтрансфераза 104, 105
Глутамин 117, 179, 182, 183, 384, 385
– в головном мозге 376, 377
– конъюгаты 332
– расщепление 348, 349
– синтез 184, 185
– синтетаза 64, 65, 116, 117, 376, 377, 384, 385
Глутаминаза 175, 176, 182, 183, 348, 349, 376, 377, 384, 385
Глутаминовая кислота 60, 61
Глутатион 96, 184, 185, 298, 299
– в эритроцитах 300, 301
– влияние этанола 338, 339
– конъюгаты 332
– пероксидаза 62, 63, 298–301
– редуктаза 298–301

Глюкагон 150, 382, 383, 442, 443
– глюконеогенез 144, 148, 252, 253
– при голодании 388, 389
– регуляция метаболизма углеводов 148–151
– уровень сахара в крови 382, 383, 386, 387
– цАМФ-опосредованное действие 417
Глюкагоноподобные пептиды 442, 446, 447
Глюканотрансфераза 146, 147
Глюкоамилаза 282, 283
Глюкоза 38, 39, 40, 41, 138, 382
– активация 102
– всасывание 282, 283
– метаболизм 82, 120, 121, 138, 139, *см. также* Гликолиз; Глюконеогенез
  • в головном мозге 376, 377
  • в мышцах 356, 357
  • в печени 324–327
– оксидаза 94, 95
– переносчики (Glut) 150, 151, 222, 223, 282, 382, 386
  • в печени 326
  • натрийзависимые 222, 282
– пероральный тест на переносимость 386
– предшественники 126
– реакции 38, 39
– УДФ-глюкоза 102, 103, 146, 326, 327
– уровень в крови 40, 146, 147, 326, 382, 383
– ферментативное определение 94, 95
1,6-Глюкозидаза 146, 147
β-Глюкозидаза 52
Глюкозилтрансферазы 326
Глюкозилцерамид 52, 53
Глюкозо-1-фосфат 38, 146, 326, 327
Глюкозо-6-фосфат 38, 39, 138–145
– дегидрогеназа 142, 143
– изомераза 140, 141
Глюкозо-6-фосфатаза 144, 145
– в печени 326
– недостаточность 152, 226
Глюкозы переносчики 150, 151, 222, 223, 282, 382, 386
– в печени 326
Глюкокиназа 140
– регуляция 110
– транслокация 150, 151
Глюкокортикоиды 426
– гормон-респонсивные элементы 252, 253
– образование муцинов 280, 281, 286
Глюконеогенез 126, 138, 139, 144, 145, 148
– в печени 324, 384
– в почках 348
– влияние этанола 336, 337
– при голодании 388, 389
– регуляция 112, 113, 148, 149, 442, 443
Глюконовая кислота 38
Глюконолактон 38, 39
Глюкоцереброзидаза, недостаточность 168, 169
Глюкуронат 332, 333
– УДФ-глюкуронат 102, 326, 327, 332, 333
β-Глюкуронидазы 200
Глюкурониды 326, 327
Глюкуронилтрансфераза 200, 201, 333
Глюкуроновая кислота 38, 44, 45
– D-глюкуроновая кислота 40, 41
– УДФ-глюкуроновая кислота 200
Головной мозг
– метаболизм веществ 376, 377
– нейромедиаторы 376, 377
– потребность в глюкозе 382
– при голодании 388, 389
– смерть 376
Голодание 376, 377, 388, 389
Гольджи аппарат 204, 205, 226, 227
Гомеостаз 218, 324
– кальций 396, 397
– функция гормонов 424, 425
– функция крови 288, 289
– функция почек 344
Гомогентизиновая кислота, оксидаза 186, 187
Гомогликаны 42
Гомоцистеин 62, 63, 98, 194, 195
– метаболическое действие 186, 187
Гормон роста 340, 442, 443, *см. также* Соматотропин
Гормональная регуляция 424, 425
Гормонзависимая липаза 134, 135, 340, 384, 385
Гормонзависимая триацилглицеринлипаза 340, 341
Гормон-респонсивные элементы 428
Гормоны 64, 424, 425, 442, 443, *см. также* Специфические гормоны
– аутокринное действие 426, 427
– в желудочно-кишечном тракте 280
– в жировой ткани 340, 341
– в почках 344, 345
– иерархия 426, 427
– метаболическая функция 148, 149, 382, 383
– механизм действия 428, 429
– нейрогормоны 368, 369
– паракринное действие 426, 427
– стероидные 54–57
– уровень в плазме 426, 427
– функции 424, 425
– цАМФ-опосредованное действие 416, 417

– щитовидной железы 436, 437
– эндокринное действие 426, 427
– ювенильные 54, 55
Гоше болезнь 52, 168, 159, 234
Гоше клетки 168
Грамицидин 262, 263
Гранулеза 432, 433
Гранулоцитов/макрофагов колониестимулирующий фактор 451
Гранулоциты 312, 313
– базофильные 288, 289
– нейтрофильные 288, 289
– уничтожение бактерий 312, 313
– эозинофильные 288, 289, 322, 323
Грелин 442, 443
Гремучий газ 28, 29
Гриппа вирус 466, 467
Грудной проток 284, 285
Группы крови 52, 308, 309
– антигены 308, 309
– система АВО 308, 309
– совместимость 308, 309
ГТФ-связывающие белки, *см.* G-белки
Гуанидин 17
Гуанидинацетат 354, 355
– метилтрансфераза 355
Гуанилатциклаза 378, 379, 418
Гуанин 74, 75
Гуаниновые нуклеотиды, факторы обмена 414, 422
Гуанозиндифосфат (ГДФ) 194, 195
Гуанозинмонофосфат (ГМФ) 194, 195
– расщепление 190, 191
– циклический 378, 379
Гуанозинтрифосфат (ГТФ) 194, 195

Д

Даунорубицин 262, 263
Двигательные белки 64, 210, 212, 213
Двойная спираль 78, 79
Дегидратация 20
Дегидроаскорбиновая кислота 96
Дегидрогеназы оксокислот 122, 123, 180
Дезаминирование 170, 171, 176, 177
Дезоксиаденозин 196
Дезоксиальдозы 40, 41
2-Дезоксирибоза 40, 41, 78
Дезоксирибонуклеазы 276, 278, 279
Дезоксирибонуклеиновая кислота, *см.* ДНК
Дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (dNTP) 268, 269
– в полимеразной цепной реакции 270
Дезоксирибонуклеозиды 74
Дезокситимидинмонофосфат (dTMP) 74, 75, 188, 189
Дезоксихолевая кислота 56, 57, 330, 331
Дейодазы 63, 436
Декарбоксилаза аминокислот 63
Декарбоксилирование 62
– окислительное 122, 170, 171, 180
Декстраны 42, 43, 358, 359
Деление клеток 214, 462, 463, *см. также* Клеточный цикл
– опухолей 460–463
Деминерализация 366
Денатурация 14, 70, 71
Дендритные клетки 314
Дендриты 368, 369
Денитрификация 174, 175
Дентин 358, 359
Деполяризация 370, 371, 386
– волна 370
– постсинаптической мембраны 368, 369, 374
Дерматансульфат 364, 365
Дерматит контактный 323
Дерматомиозит 323
Десатуразы жирных кислот 162
Десмин 208, 209, 350
Десульфирование 332
Детоксификация 324, 325, 332, 334
– тяжелых металлов 332
Дефосфорилирование 110
Диабет
– несахарный 346
– сахарный 386, 400, 440, 441
  • осложнения 440
  • тип 1 328, 440, 441
  • тип 2 342, 343, 440, 441
– ювенильный 323
Диазепам, гидроксилирование 333
Диаминоксидаза 446
Диастереомеры 14, 15
Диацилглицерин (ДАГ) 48, 49, 50, 155, 164, 165
– как вторичный посредник 416, 417, 422, 423
Дигидролипоамидацетилтрансфераза 122, 123
Дигидролипоамиддегидрогеназа 122, 123
Дигидрооротат 192, 193
Дигидропиридин, рецепторы 352, 353, 419
5α-Дигидротестостерон (ДГТ) 432
Дигидроуридин 76
Дигидрофолат 100
Дигидрофолатредуктаза 194, 195
– ген 242
– ингибиторы 464, 465

Дигиталоиды 56
Дидезоксинуклеозидтрифосфаты (ddNTP) 268, 269
Диета, *см.* Питание
Дикарбоксилатный переносчик 129
Дикарбоновые кислоты 158
Диметилбензимидазол 100
Динактин 212
Динамин 224, 225
Динеины 210, 212, 213
2,4-Динитрофенол 134, 135
Динорфины 372, 373
Динуклеотиды 74, 75
Диоксид углерода, транспорт 296, 297
Диоксид углерода/бикарбонат (буфер) 302, 303
Дипептидазы 172, 173
Дипептиды 66
Дисахариды 40, 41, 392
Диспротеинемия 290
Дистрофин 356
– недостаточность 356, 357
Дисульфидизомераза белков 232, 233
Дисульфидные связи 70, 71, 72, 96, 184, 232
– в антителах 320, 321
Дисульфиды 16, 17
– в редокс-системах 22, 23
Дитиолы 96
Диурез 346
1,3-Дифосфоглицерат 116, 117, 140, 141, 300
2,3-Дифосфоглицерат 300, 301
Дифосфоглицератмутаза 300
Дифосфоглицератфосфатаза 300, 301
Диффузия
– облегченная 220, 221, 222, 412
– свободная 220, 221
ДНК 74, 78, 79, 188
– амплификация 270, 271
– библиотеки 268, 269
– биосинтез 194, 195
– генетическая информация 240
– кДНК 266, 268
– клонирование 246, 266, 267
– кодирующая нить 78, 79, 240, 241, 250
– контрольные элементы 250, 252, 428
– митохондриальная (мтДНК) 136, 137, 216
  • мутации 356
– репарация 264, 265
– репликация 188, 189, 214, 240, 241, 248, 249
– секвенирование 268, 269
– смысловая нить 78, 79, 241
– спаривание оснований 78, 79
– структура 78, 79
– типирование 270, 271
– транскрипция 188, 189, 214, 215, 240, 241, 250, 251
– триплеты 240, 256
– ядерная 214, 215
ДНКаза, *см.* Дезоксирибонуклеазы
ДНК-лигаза 246–249
ДНК-метилтрансферазы 244, 245
ДНК-полимеразы 246–249
– механизм действия 246, 247
– ПЦР 270
ДНК-связывающие белки 64, 460, *см. также* Транскрипционные факторы
Добавочные клетки желудка 280, 281
Доксорубицин 464, 465
Долихол 54, 55, 230, 231
– дифосфат 230, 231
Допа 62, 63, 444, 445
– декарбоксилаза 444, 445
Допамин 62, 63, 372, 373
– биосинтез 444, 445
– действие 444, 445
– недостаточность 444
– рецепторы 375
Дыхательный алкалоз 302
Дыхательный ацидоз 302
Дыхательная цепь 108, 130, 131
– митохондриальная локализация 216, 217
– расщепление жирных кислот 156, 157
– редокс-системы 132, 133
Дыхательный контроль 134, 135
Дюшенна мышечная дистрофия 356, 357

Е

Еноил-КоА 156, 157
– гидратаза 158
– изомераза 158, 159
Енолаза 140, 141
Енолфосфат 17, 116

Ж

Желатина 360
Железо 394, 395
– всасывание 398–401
– выведение 398
– метаболизм 398, 399
– недостаточность 310, 311, 400, 401
– потребность 394, 395
– распределение в тканях 398, 399
Железосерные кластеры 96, 130, 132, 133, 398, 399
Желтое тело 432

Желтуха 200
Желудочно-кишечный тракт, гормоны 446, 447
Желудочный сок 278–280
– pH 25
Желчные камни 330, 338
Желчные кислоты 34, 55–57, 154, 155, 278, 279, 330, 331
– биосинтез 154, 155, 166, 404
– в печени 328–331
– вторичные 56, 330, 331
– конъюгированные 330, 331
– первичные 56, 330, 331
– расщепление жиров 284
– соли 278, 279, 330, 331
• метаболизм 330, 331
• расщепление жиров 284, 285
Желчные пигменты 200, 278, 279
Желчный пузырь 330
Желчь 276, 278, 279, 330
– в печени 330
– желчный пузырь 330
– транспортные системы 338, 339
– функция в пищеварении 284
Жирная печень 168, 169, 338, 339
Жирные кислоты 46–49
– активация 154, 155
– биосинтез 154, 155, 161–163
• в жировой ткани 340, 341
• в печени 324, 325, 328, 329
– всасывание 284, 285
– десатуразы 154, 155, 162
– длинноцепочечные 156–158, 284, 292
– классификация 48, 49
– короткоцепочечные 156, 158, 284
– метаболизм 112, 120, 121, 126, 134, 154, 155
• влияние этанола 336, 337
– насыщенные 158
– ненасыщенные 48, 158, 162, 163
– полиненасыщенные 162, 163
• потребность 392
– предшественники 126
– при голодании 389
– с нечетным числом атомов 158, 159
– с очень длинной цепью 156, 158, 162
• расщепление 236, 237
– с разветвленной цепью 156
• метилразветвленные 158, 159, 236, 237
– свободные 48
– синтаза 18, 160, 161
– среднецепочечные 156, 158
– *транс*– 162
– транспорт 128, 129, 156, 157, 292
• в митохондрии 168, 169
– элонгация 154, 155, 162, 163
– эссенциальные (незаменимые) 46, 48, 49
Жировая ткань 340–343
– белая 340
– бурая 340
– в фазе всасывания 386, 387
– гормоны 340, 341
– оборот глюкозы 382, 383
– при голодании 388, 389
– транспорт липидов 384
Жиры 46–51, *см. также* Липиды
– биосинтез 54, 55, 328, 329, 386
– блокаторы 286, 287
– гидролиз 284, 285
– заменители 286, 287
– как энергетический резерв 382, 383
– липогенез 154, 155, 340, 341
– нейтральные 48, 154
– пищевые 392, 393
– структура 48, 49
Желудок 280

З

Закон действующих масс 28, 29
Замещение
– нуклеофильное 20, 21
– электрофильное 20
Звездчатые клетки 324
Зеркальные изомеры 14
Зимогены 278, 280
– активация 282, 283
Зоб 400, 401
Зрение 378, 379
Зубы 358, 359

И

Идуроновая кислота 40, 41, 44
Изолейцин 60, 61, 179
– расщепление 180, 181
Изоляция, роль липидов 46, 47
Изомеразы 82, 83, 100
Изомеры 14, 15
Изопентенилдифосфат 54, 55, 166, 167
Изопрен 54, 55
Изопренилирование 54
Изопреноиды 47, 54, 55, 154, 155
– исходные соединения 126
Изостерические ферменты 90, 91
Изотонический раствор 288
Изоферменты
– глюкокиназы 150

– тиокиназы 124
Изоцитрат 124, 125
– дегидрогеназа 124, 125
Изоэлектрическая точка 58
Иммунная система 288, 289, 312–323
– врожденная 312–314
– органы 312, 313
– приобретенная 312–314
Иммунный ответ 312–315
– гуморальный 314
– клеточный 314
Иммуноглобулины (Ig) 290, 291, 316, 317
– IgA 320, 321
– IgD 320, 321
– IgE 320, 321
• и аллергия 322, 323
– IgG 44, 45, 64, 65, 320, 321
• структура 320, 321
– IgM 316, 317, 320, 321
– домены 320, 321
Иммуносупрессоры 380
Импортины 214, 215
Инвертаза 40
Ингибирование 92, 93
– бесконкурентное 92
– кинетика 92, 93
– конечным продуктом 330
– конкурентное 92, 93
– неконкурентное 92, 93
– обратимое 92, 93
– обратной связью 110, 112, 148, 192, 198
– продуктом 110, 330
– регуляция метаболизма 110, 111
– смешанного типа 92
– ферментов 92, 93, 334, 335
Ингибиторы 92, 93
Индекс массы тела 342, 343
Инициаторный комплекс 258, 259
Инициации факторы 258, 259
Инозинмонофосфат (ИМФ) 188–190
– в биосинтезе пуринов 192–195
Инозит-1,4,5-трифосфат 50, 164
– как вторичный посредник 416, 417
Инсулин 64, 65, 112, 113, 382, 383, 386, 438, 439
– биосинтез 438, 439
– недостаточность 440, 441
– передача сигнала 438, 439
– регуляция метаболизма липидов 340, 341, 440
– регуляция метаболизма углеводов 148–151, 440
• переносчики глюкозы 222
• транскрипция ФЕП-КК 252, 253
– регуляция секреции 386, 387
– рецепторы 438, 439
– структура 438, 439
– уровень в плазме крови 426, 427
– устойчивость к 342, 343
– эндокринное и паракринное действие 426
Инсулиновых рецепторов субстраты 422, 438
Инсулиноподобные факторы роста 341, 442, 443
Интегрины 362, 363
Интеркаляция 262
Интерлейкины 314, 315, 450, 451
– рецептор ИЛ-6 450, 451
Интерфаза 214, 454, 455
Интерфероны 312, 450, 451
Интроны 242, 243
– точки ветвления 254, 255
Инулин 42, 43
Инфаркт миокарда 104, 105, 356, 357
Ионизирующее излучение 264, 265
Ионные каналы 64, 65, 118, 119, 220, 370, 371, 412, 413
– в нервных клетках 370, 371
– лиганд-зависимые 368–370, 374, 410, 412, 413
– патологии 381
– потенциал-зависимые 370, 286, 412, 413
– сопряженные рецепторы 410, 411
Ионотропные рецепторы 368, 369, 374, 375
Ишемия 446

Й

Йод 394, 395
– недостаточность 394, 400, 401
Йодид 436
– в катализе 30, 31
Йодирование 72

К

Кавеолин 224
Кадмий 394
Калий 394, 395
– каналы 370, 371, 412, 413
– реутилизация 346, 347
Каллидин 447
Кальдесмон 352
Кальмодулин 210, 211, 416, 418, 419, 422, 423
Кальсеквестрин 352, 353
Кальций 394, 395
– всасывание 394
– вторичный посредник 396, 397, 418, 419
– гомеостаз 396, 397

– метаболизм 396, 397
– накопление 394
  • в гЭПР 226, 227
  • в митохондриях 216
– недостаточность 366, 367, 394
– потребность 394, 395
– функции 396, 397
  • в регуляции мышечных сокращений 352, 353
  • в ремоделировании костей 396, 397
– хелатные комплексы 306, 307
Кальцитонин 358, 359
– опухолевый маркер 463
– ремоделирование костей 396, 397
Кальцитриол 54, 56, 57, 344, 345, 358, 402, 403
– биосинтез 434, 435
– ремоделирование костей 396, 397
Кальция фосфат 358, 359
Камфора 54, 55
Канальные белки 220, 221
Канцерогены 264, 462, 463
Каприловая кислота 49
Каприновая кислота 49
Капроновая кислота 49
Капсид 466
– риновируса 466, 467
Карбаминогемоглобин 296
Карбамоилфосфат 181, 183, 192, 193
– синтаза 174, 175, 182, 183
  • регуляция 192
Карбения ион 20, 21
Карбоангидраза 346, 347
N-Карбоксибиотин 98
Карбоксилазы 98
γ-Карбоксилирование 72
Карбоксипептидазы 172, 173, 278, 279, 282, 283
Карбонатапатит 358, 359
Карбонатдегидратаза 280, 281, 296, 297, 302, 303
Карбоновые кислоты 16, 17, 48, 49
– амиды 16, 17
– ангидриды 17
– эфиры 16, 17
Кардиолипин 50, 51, 164, 216
Кариес 358, 400, 401
Каркасные белки 422
Карнитин 156, 168, 236
– ацилтрансфераза 112, 113, 156, 157
– пальмитоилтрансфераза 168
Карнитиновый челнок 128, 129, 154, 156
β-Каротин 402, 403
Каротиноиды 46, 298, 299
Каррагинан 42, 43
Карциноэмбриональный антиген 463
Каспазы 458, 459
Катаболизм
– гормоны 382
– пути 106–109
  • регуляция 110, 111
Каталаза 30, 31, 236, 237
Катализ 30, 31, 84, 85
Катализаторы 82, 83, *см. также* Ферменты
Каталеротические реакции 126, 127
Катепсины 172
Катехоламины 62, 180, 181, 340, 372, 444, 445
– биосинтез 404, 444, 445
– действие 444, 445
– инактивация 444, 445
Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) 444, 445
Каучук 54, 55
Кератансульфат 364, 365
α-Кератин 68, 69
Керниктерус 200, 381
Кернса–Сайра синдром 137
Кетимин 176, 177
Кетоацидоз 302
– влияние этанола 336, 337
β-Кетоацил-КоА 156, 157
Кетоамин 441
Кетогексозы 40
Кетогексокиназа 326, 327
Кетонемия 152
Кетоновые тела 154, 155, 302, 303, 324
– биосинтез 328, 329, 384
  • влияние этанола 336, 337
– в головном мозге 376, 377
– при голодании 389
– при диабете 440, 441
– расщепление 384, 385
Кетонурия 440
Кетоны 16, 17
Кетопентозы 40
Киназы 138, *см. также* Протеинкиназы
– аденилат 134, 135, 354
– полинуклеотидов 246, 247
– циклинзависимые 454, 455
Кинезины 210, 212, 213
Кинины 447
Кислая фосфатаза 234
– в костях 358
– как опухолевый маркер 463
Кислород
– соединения 17
– транспорт 296, 297
Кислотно-основное равновесие 288, 289, 302, 303

– и функция печени 324, 325
– и функция почек 346, 347
Кислотно-основной катализ 84
Кислотно-основные реакции 20, 21
Кислотоамидная связь 18, 19, 66
Кислоты 24, 25
Кишечник
– всасывание 386, 387
– метаболизм 384
– транспорт липидов 384
Клатраты 34, 35
Клатрин 224, 225
Кленового сиропа болезнь 186, 187
Клетки
– взаимодействия 218
– киллеры (NK-клетки) 312, 313
– структура 204, 205
Клеточная стенка 204
Клеточный цикл 454–457
– и продукты онкогенов 460
– контроль 454, 455
– контрольные точки 454, 455
Клональная селекция 314
Клонирование 246, 266, 267
Клоны 266
Коактиваторно-медиаторный комплекс 252, 253, 428
Кобаламин (витамин B_{12}) 100, 101, 180, 404, 405
– недостаточность 100, 404
Кобальт 100, 394, 395
Ковалентный катализ 84
Кодоны 78, 240, 256
– стартовый 256
– стоп-кодон 62, 256, 260
Коклюшный токсин 414
Колбочки (клетки глаза) 378
Колипаза 276, 278, 279, 284, 285
Коллагеназы 462
Коллагеноз смешанный 323
Коллагены 65, 68, 69, 360, 361
– биосинтез 360, 361, 404
– в зубах 358
– в костях 358, 359
– во внеклеточном матриксе 362, 363
• базальная мембрана 364, 365
– волокна 360, 361
– дефекты 366, 367
– классификация 360
– структура 360, 351
Колониестимулирующие факторы (КСФ) 450, 451
Колонии клеточные 268, 269
Колхицин 196, 197
Комедиаторы 372, 373
Компартментализация 110–113
Комплемента система 312, 318, 319
Конкурентные ингибиторы 92, 93
Конна синдром 430
Коннексин 408
Контактное торможение 462, 463
Контрольные точки 454, 455
Контрольные элементы 250, 252, 428
Конформация 14, 15
– белков 70, 71
• влияние фосфорилирования 420, 421
• рецепторных белков 410
– гемоглобина 296, 297
– моносахаридов 38, 39
– тРНК 77
– ферментов 90, 92
Концентрационный градиент 220
Конъюгация 332, 333
Копропорфириноген III 198, 199
Кори цикл 326, 354
Короткие тандемные повторы (STR) 270, 271
Корриновое кольцо 100, 404
Кортизол 56, 57, 112, 113, 382, 383, 430, 431
– биосинтез 430, 431, 434, 435
– биохимическое действие 430, 431
– и глюконеогенез 144, 148, 149, 252, 253
– механизм действия 428, 429
– содержание в плазме крови 426, 427
Кортизон 430
Кортикостероиды 430, 431
– и остеопороз 366
Кортикотропин 426
– рилизинг-гормон 426
Кости 358, 359, 396, 397
– ремоделирование 396, 397
Костный мозг 312, 313
Кофакторы 72, 96, 394
– восстановительные 130
– кальций 396, 397
– металлы 88, 89
Кофеин 372, 417
Коферменты 54, 72, 88, 89, 96–103, 402
– А (КоА) 18, 98, 99
– доступность 110
Крахмал 40, 42
– расщепление 282
Креатин 354, 355
Креатинин 344, 354, 355
Креатинкиназа (КК) 104, 105, 311, 354, 355
– при инфаркте миокарда 356
Креатинфосфат 114, 354, 355

Кребса цикл 124
Кривая диссоциации 24, 25
– гистидина 58, 59
Кристы 216, 217
Кровотечения 306
Кровь 288–311
– pH 24, 25, 302, 303
– группы 52, 308, 309
  • AB0 308, 309
  • антигены 308, 309
  • совместимость 308, 309
– маркерные ферменты 310, 311
– переливание 308, 309
  • гемохроматоз 400
– плазма 288, 289
  • белки 288–291
  • буферные свойства 302, 303
  • метаболиты 288, 289
  • уровень гормонов 426, 427
– регуляция давления 348, 349
– сахар 40, 146, 147, 326, 382, 383
  • источники 388, 389
  • после еды 386, 387
  • регуляция 382, 383
– свертывание 288, 289, 304, 305, 396
  • внесосудистый путь 304, 305
  • внутрисосудистый путь 304, 305
  • и гепатит 338
  • нарушения 304
– сыворотка 288
– уровень этанола 336, 337
– функции 288, 289
Кройтцфельдта–Якоба болезнь 232, 380, 381
Крона болезнь 323
Ксантин 190, 191
– дегидрогеназа 190, 191
  • ингибиторы 196
  • недостаточность 196, 197
Ксантинурия 196, 197
Ксенобиотики 226, 332
Ксеродерма пигментная 264
Ксилоглюкан 43
Ксилоза 40, 41
Кумарины 306, 307, 402
Купфера клетки 324
Кураре 374
Кушинга синдром 366, 430
КФ (классификация ферментов) 82

Л

Лайнуивера–Берка координаты 86, 87, 92, 93
Лактаза, недостаточность 286, 287
β-Лактамные антибиотики 262, 263
Лактат 82, 120, 121, 302
– в мышцах 354, 355
– глюконеогенез 144, 145
– дегидрогеназа (ЛДГ) 82, 83, 104, 105, 144
– измерение активности 94, 95
– как маркерный фермент 311
Лактоза 40, 41
– lac-оперон 252, 253
– непереносимость 286, 287
– переваривание 282
Лактоферрин 398, 399
Ламберта–Бера закон 94
Ламберта–Итона синдром 380
Ламинины 209, 458
– во внеклеточном матриксе 362, 363
– недостаточность 366, 367
– ядерные 208
Лангерганса клетки 438, 442
Лауриновая кислота 49
Лед 32, 33
Лейдига клетки 432, 433
Лейкоз 322, 323
Лейкотриены 448, 449
Лейкоциты 288, 289
Лейцин 60, 61, 179
– расщепление 180, 181
Лекарства, *см. также* Специфические лекарства
– биотрансформация 332–335
– влияние этанола на метаболизм 336, 337
– ингибиторы ферментов 92
– мишени 104, 105
– цитостатические 100
Лектиновый путь 318, 319
Лецитин, *см.* Фосфатидилхолин
– холестерин-ацилтрансфераза 294, 295
Леша–Нихана синдром 196, 197
Лиазы 82, 83
Либерины 426, 427
Лигазы 82, 83, 98
– аминоацил-тРНК 256, 257
– АТФ-зависимые 284
– ДНК 246–249
Лигандзависимые ионные каналы 368–370, 374, 410, 412, 413
Лиганды 110, 460, 461
Лигноцериновая кислота 49
Лизилгидроксилаза 366
Лизилоксидаза 366
Лизин 60, 61, 72, 179
– расщепление 180, 181
Лизосомного накопления болезни 234

Лизосомные белки 234, 235
Лизосомы 204, 205, 227, 234, 235
– pH 24, 25
Лизофосфатидаты 164, 165
Лизофосфолипиды 50, 51
Лизоцим 278, 279, 312, 313
Лимонная кислота 302, *см. также* Цитрат
Лимфатическая система 276, 277
– узлы 312, 313
Лимфокины 450
Лимфоциты 288, 289, 312–314
Линена цикл 328
Линолевая кислота 48, 49, 158, 162
Линоленовая кислота 48, 49, 162
Липазы 154, 276, 278, 279, 284
– гормонзависимые 134, 135, 340, 341, 384, 385
– панкреатические 284, 285
– триацилглицеринов 284, 285
Липидный пероксидный радикал 298, 299
Липидный якорь 54, 220, 221
Липидозы 234
Липиды 46, 47, 292, *см. также* Жиры; Жирные кислоты
– биологическая функция 46, 47
– биосинтез 164, 165, 226, 227, *см. также* Липогенез
– болезни накопления 168
– всасывание 284, 285
– двойной слой 219
– классификация 46, 47
– мембранные 218, 219
– метаболизм 154–169
  • в печени 324, 325, 328, 329
  • нарушения 168, 169
  • роль инсулина 340, 341, 440
– пероксиды 298, 299, 338
– пищевые 46, 47, 392, 393
– расщепление 276, 277, 284, 285
– транспорт 302, 384, 385
Липоамид 96, 97, 122
Липогенез 154, 155, 164, 165, 340, 341
Липоевая кислота 96, 97
Липокортин 448, 449
5-Липоксигеназы 448, 449
Липолиз 154, 155, 340, 341
– при голодании 388
Липопротеинлипаза 292, 293, 340, 341, 384–386
– дефекты 310
Липопротеиновые комплексы 284, 292, 293
Липопротеины 56, 292–295, 324, *см. также* Липопротеиновые комплексы; Хиломикроны
– высокой плотности (ЛПВП) 292–295
– низкой плотности (ЛПНП) 292, 293
  • опосредованный рецепторами эндоцитоз 224, 225, 294
– очень низкой плотности (ЛПОНП) 292, 293, 328, 329
– промежуточной плотности (ЛППП) 292, 293
Липофусцин 234
Литохолевая кислота 56, 57, 330, 331
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) 417, 432, 433
– уровень в плазме 426, 427

М

Магний 394, 395
МакАрдля синдром 153, 356, 357
Макромолекулы 206
Макрофаги 288, 312–315
– и апоптоз 458, 459
Малат 124–127
– дегидрогеназа 124–129
Малатный челнок 128, 129, 178
Малатный-оксоглутаратный переносчик 129
Малая интерферирующая РНК (миРНК) 76, 272, 273
Малая ядерная РНК (мяРНК) 76, 77
Малеиновая кислота 14, 15
Малонил-КоА 112, 160
Мальтоза 40, 41
Малые ядерные рибонуклеопротеиновые частицы (snRNP) 254, 255
Малярия 310
Маннит 40, 41
Манноза 38–41, 44, 138, 234, 235
Маннозо-6-фосфат 234
Марганец 394, 395
Маркерные ферменты 310, 311
– в костной ткани 358
Марфана синдром 366, 367
Масла 48
Матриксные металлопротеиназы 364, 365, 462
– регуляция 364, 365
Матричная РНК (мРНК) 76, 77, 240, 241
– 5′- и 3′-модификации 254, 255
Мевалонат 166, 167
Мегалобластная анемия 404
Мед 40
Медиаторы 424
Медь 132, 133, 394, 395
– недостаточность 400, 401
Международное нормализованное отношение (МНО) 306
Международные единицы (МЕ) 86
Меланин 62, 180, 181

Мелатонин 372, 373
Мембраны 218, 219
– белки 220, 221
  • интегральные 220, 221, 230
– двойной слой 34, 35
– защита от РФК 298, 299
– комплекс атаки 318, 319
– митохондриальные 128, 216, 217
– плазматические 204, 205, 218, 219
– постсинаптические 368, 369, 374
  • гиперполяризация 368, 369, 374
  • деполяризация 368, 369, 374
– потенциал 118, 119, 128, 220, 370
  • действия 352, 368–371
  • покоя 118, 370, 371
  • стабилизация 396
– пресинаптическая 368, 369
– рецепторы 408–411
  • продуктов онкогенов 460, 461
– сохранение энергии 118, 119
– текучесть 218
– функции 218, 219
– ядерные 214, 215
Менахинон 55
Менкеса болезнь 400, 401
Менструальный цикл 432, 433
Ментол 54, 55
6-Меркаптопурин 464, 465
Метаболизм 106
– мышцы 354, 355
– печень 324, 325
– почки 348, 349
– при голодании 388, 389
– промежуточный 106, 109, 324, 386
– роль гормонов 424, 425
– ЦНС 376, 377
– эритроциты 300, 301
Метаболиты 106
– в плазме крови 288, 289
– при голодании 388, 389
– пул 108
– регуляция 112, 113
  • метаболизма углеводов 148, 149
– транспорт 128, 129
Метаболический ацидоз 302, 328, 348
– при диабете 440, 441
Метаболический синдром 342, 343
Метаботропные рецепторы 368, 369, 374, 375
Металлопротеиназы 332
Металлы в роли кофакторов 88, 89
Метан 32, 33
– растворимость 34, 35
Метастазы 462
Метгемоглобин 296, 300
– редуктаза 300, 301
α-Метилглюкозид 39
Метилгуанидин 76
Метилирование 332
Метилкобаламин 100, 194
Метилксантины 416
Метилмалонил-КоА 100, 180, 181
– мутаза 180, 181
Метилмалоновая ацидемия 186, 187
Метилнитрозамины 264, 265
Метилтрансферазы 100
Метионин 60, 61, 98, 179, 194, 195
– расщепление 180, 181
– роль в кислотно-основном равновесии 302, 303
– синтаза 186, 187, 194, 195
Метотрексат 464, 465
Миастения гравис 375, 380, 381
Миелиновая оболочка 368, 369
Миелопероксидаза 312, 313
МикроРНК (миРНК) 76, 272, 273
Микроворсинки 210, 211
Микросомальная алкогольоксидаза 336, 337
Микротрубочки 208–211
– ассоциированные белки 208, 210
– транспортная функция 212, 213
Микрофиламенты 208–211
Микседема первичная 323
Минеральные вещества 392–395
Миоглобин 354, 355
Миозин 64, 65, 212, 213, 350, 351
– типа V 212, 213
– филаменты 212, 350, 351
Миоинозит 50, 51
Миокарда инфаркт 104, 105, 356, 357
Миокиназа 354
Миоклональная эпилепсия (синдром MERRF) 137
Миопатии 136
Миотония 356
Миристиновая кислота 49
Митогенные сигналы 454
Митоз 454, 455
Митохондриальные заболевания 136, 137
Митохондрии 128, 204, 205
– глюконеогенез 144
– ДНК (мтДНК) 136, 137, 216
  • мутации 356
– расщепление 234, 235
– структура 216, 217
– транспорт 128, 129

• жирных кислот 168, 169
– функции 216, 217
Михаэлиса константа 86
Михаэлиса–Ментен уравнение 86, 87
Мицеллы 34, 35
Множественная лекарственная устойчивость 338, 339
Мобилферрин 398, 400, 401
Молекулярная мимикрия 322
Молибден 394, 395
Молоко, содержание сахара 40
Молочная кислота 14, 15, 358
Молочный ацидоз 152, 153, 302
– влияние этанола 336, 337
Моноаминоксидаза (МАО) 62, 63, 446
– ингибиторы 62
Моноацилглицерины 48, 155, 164, 165
– всасывание 284, 285
Монокарбоксилатный переносчик 128, 129
Монокины 450
Монооксид азота (NO) 418, 419, 447
– синтаза 418
Моносахариды 40, 41, 138, *см. также* Сахара
– всасывание 282, 283
– пищевые 392
– реакции 38, 39
– структура 38, 39
Монотерпены 54
Монохроматический свет 94, 95
Моноциты 288, 289
Моча 344, 345
– pH 24, 25
– анализ 354
– образование 344, 345
Мочевая кислота 174, 175, 190, 191, 298, 299
– выведение 344, 345
– таутомерные формы 196, 197
Мочевина 70, 108, 109, 174, 182, 183, 384
– выведение 344, 345
– цикл 62, 170, 171, 182, 183
• митохондриальная локализация 216, 217
• нарушения 186, 187
Мукополисахаридозы 234, 366, 367
Муравьиная кислота 49
Мурамоилпентапептид-карбоксипептидаза 262, 263
Муреин 42, 43, 262
Мускарин 374
Мутагены 264, 265
Мутаротация 38, 39
Мутации 264
– механизмы репарации 264, 265
– митохондриальных генов 356
– со сдвигом рамки считывания 264, 265
– точечные 264, 265
Муцины 280, 286
Мышечная дистрофия
– Беккера 356, 357
– врожденная 366, 367
– Дюшенна 356, 357
Мышечные волокна 350, 351
Мышцы 26, 350–357
– анаэробный синтез АТФ 150, 151
– белки 64
– как энергетический резерв 382
– боли 356, 357
– волокна 350, 351, 353
• белые 354, 355
• красные 344, 355
– гладкие 350, 352
– гликоген 146, 147
– заболевания 356, 357
– метаболизм 354, 355, 386
• аминокислот 384
• глюкозы 382, 383
• источники энергии 356, 357
• при голодании 388, 389
– расслабление 352
– регуляция ионами кальция 352, 353
– сердечные 350, 352, 356, 357
• ишемия 356
– скелетные 350, 351
– сокращения 350, 351
• контроль 352, 353
• модель скольжения филаментов 350, 351
– тренировка 356
Мышьяк 394

Н

Наномоторы 212
Натрий 394, 395
– реутилизация 346–348
Натрий-калиевый насос 118
Негистоновые белки 214, 215
Нейраминидазы 290
Нейрогормоны 58, 59, 62, 368, 369, 424
Нейромедиаторы 58, 59, 62, 368, 369, 372, 373, 424
– в головном мозге 376, 377
– комедиаторы 372, 373
– рецепторы 368, 369, 374, 375
Нейромышечный контакт 352, 353
Нейроны 368, 369
Нейропептид Y 340, 341

Нейрофиламенты 208, 209
Нейтрофильные гранулоциты 288, 289
Неконкурентное ингибирование 92, 93
Некроз 458
– сердечной мышцы 356
Нервные клетки 368, 369
Нервоновая кислота 49
Нернста уравнение 22, 118
Несовершенный остеогенез 366, 367
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) 286, 448
Нефрон 344, 345
Ниацин 404
Нидоген 364
Никель 394
Никотин 374
Никотинамид 404, 405
– мононуклеотид 214, 215
– недостаточность 404
Никотинат 404, 405
– недостаточность 404
Ниманна–Пика болезнь 52
Нитрата восстановление 174, 175
Нитрификация 175
Нитрифицирующие бактерии 174, 175
Нитрогеназа 174, 175
Нитроглицерин 418
Норадреналин 62, 372, 373
– биосинтез 444, 445
– действие 444, 445
– рецепторы 375
Нормоксия 136, 137
Нуклеазы 246, 247, 276
Нуклеиновые кислоты 74
– модифицирующие ферменты 246, 247
– основания 74, 75
– пищеварение 276, 277
– расщепление 246
Нуклеозидфосфаты 98, 99
– киназы 194, 195
Нуклеозиды 74, 75
Нуклеокапсид 466
Нуклеосомы 64, 244, 245
Нуклеотиды 74, 75
– активация метаболитов 102, 103
– биосинтез 194, 195
  • регуляция 112, 113
– метаболизм 188–197
  • нарушения 196, 197
  • реутилизация 190, 191
– расщепление 190, 191
Нуклеофильное замещение 20, 21

О

Обратимые ингибиторы 92, 93
Обратная транскриптаза (ОТ) 246, 266, 466, 467
– ОТ-ПЦР 272, 273
Обрыв цепи (метод секвенирования) 268, 269
Обструктивная желтуха 200
Ожирение 342, 343
Оказаки фрагменты 248, 249
Окисление 16, 332
– глюкозы 38, 39
– жирных кислот 154–159, 216, 217, 236
Окислители 22
Окислительное дезаминирование 176, 177
Окислительное декарбоксилирование 122, 170, 171, 180
Окислительное фосфорилирование 106–109, 114, 115
– в митохондриях 216
– в мышцах 354, 355
Окислительный метаболизм 236, 237
Околоядерное пространство 214
Оксалоацетат 124–127
– глюконеогенез 144, 145
– транспорт 128
Оксидазы 236, 237
Оксидоредуктазы 82, 83
Окситоцин 442, 443
2-Оксобутират 180, 181
– дегидрогеназа 181
2-Оксоглутарат 124, 125, 170, 182, 348
– дегидрогеназный комплекс 122, 124, 125
Оксония ион 24
Октаацилсахароза 286
Октета правило 12
Олеиновая кислота 48, 49, 154, 162, 163
Олестра 286, 287
Олигонуклеотиды 74, 75
Олигосахариды 44, 45, 138, 230
– IgG 44, 45
– богатые маннозой 230
– расщепление 282
Олово 394
Омега-3 жирные кислоты 162
Омега-6 жирные кислоты 162
Омепразол 286, 287
Онкогены 460, 461
Оперон 242, 243
– lac 252, 253
Опсин 378
Опсонизация 318–320
Опсонины 318
Оптическая активность 14

Оптические изомеры 14, 15
Опухолевые супрессоры, гены 456, 460
Опухоли 462, 463
– доброкачественные 462
– злокачественные 462
– маркеры 462, 463
– образование 460–463
– цитостатические препараты 464, 465
Орбитали 12
Органеллы 204, 205
Ористат 286, 287
Орнитин 62, 63, 178
– карбамоилтрансфераза 183
– цикл мочевины 182, 183
Оротидин-5′-монофосфат 192, 193
Оротиковая ацидурия 196, 197
Основания 24, 25
Основной транскрипционный комплекс 250, 251
Остаточные тельца 234, 235
Остеобласты 358, 396, 397
Остеокальцин 402
Остеокласты 358, 396, 397
Остеомаляция 400–402
Остеопороз 366, 367, 396, 400
Острой фазы белки 290

П

Палиндром 246, 247
Палочки (клетки глаза) 378
Пальмитат 160
Пальмитиновая кислота 48, 49, 154, 156, 160, 162, 163
Пальмитоил-КоА 160, 164
Пальмитолеиновая кислота 162
Панкреатическая амилаза 276
Панкреатическая липаза 276, 311
– ингибирование 342
Панкреатический секрет 278–280
Пантетеин 98
Пантоевая кислота 98
Пантотеновая кислота 98, 404, 405
Папилломавирус человека 456
Паратиреоидный гормон 358, 359
– ремоделирование костей 396, 397
– цАМФ-опосредованное действие 417
Париетальные клетки желудка 280, 281
Паркинсона болезнь 62, 381, 444, 445
Пары нуклеотидных оснований 78, 79
Пары сопряженных кислот и оснований 24, 25
Пеллагра 404
Пемфигоид 323
Пенистые клетки 310
Пенициллин 262, 263
Пентозофосфатный путь 40, 138, 139, 142, 143
– в адипоцитах 340, 341
– в эритроцитах 300, 301
Пентозы 40, 41
Пепсин 88, 278–283
Пепсиноген 278, 279
– активация 280–283
Пептидазы 172, 366
Пептидилтрансфераза 76, 260, 261
Пептидильный участок (P) 258, 260
Пептидная связь 66
– синтез 260, 261
Пептиды 58, 64, 66, 67
– нейромедиаторы 372, 373
– рецепторы 375
Передача сигнала 316, 368, 408, 409
– G-белки 414, 415
– в синапсах 368, 369
– вторичные посредники 368, 369, 374, 410, 416–419
– изнутри наружу 362
– инсулин 438, 439
– клетки-мишени 408, 409
– параллельные пути 422, 423
– потенциал действия 352, 368–371
– разнообразие клеточных реакций 408, 409
– сигнальные каскады 422, 423
– сигнальные пептиды 228–231
– снаружи внутрь 362
– цитокины 450, 451
Переносчики 128, 129, 220–223, 282, *см. также* Транспорт
– ABC 236, 237, 338
– глюкозы (Glut) 150, 151, 222, 223, 282, 382, 386
  • в печени 326
  • натрийзависимые 222, 282
– двухвалентных металлов 400, 401
– митохондриальные 216, 217
– сахароспецифичные 282
Переходное состояние 20, 84, 85
– аналоги 92
– стабилизация 84
Периодическая таблица элементов 12, 13
Перлекан 364, 365
Пермеазы 220
Пернициозная анемия 323, 404
Пероксид водорода 236, 237, 298, 299
– в катализе 30, 31
Пероксидаза 94, 95
Пероксисомы 158, 168, 204, 205, 236, 237

– дефекты 236
– окислительный метаболизм 236, 237
Пероральный тест на переносимость глюкозы 386
Перфорин 314
Печень 324–339
– в фазе всасывания 386, 387
– жировое перерождение 168, 169, 338, 339
– метаболизм
  • аминокислот и белков 182, 183, 324, 325
  • гликогена 146–148
  • глюкозы 382, 383
  • углеводов 144, 148, 324–327
  • этанола 336, 337
– плода 312
– при голодании 388, 389
– цикл мочевины 182
Пинг-понг (механизм реакции) 84, 86
Пиноцитоз 224, 225
Пирановое кольцо 38, 39
Пиранозы 38, 39
Пиридоксаль 404, 405
– фосфат (ПЛФ) 98, 99, 176, 177, 404, 405, 444
Пиридоксамин 404, 405
– фосфат 98, 99, 176, 177
Пиримидины 74, 75
– биосинтез 188, 189, 192–195
– расщепление 188–191
– нарушения метаболизма 196, 197
– пиримидиновое кольцо 192, 193
Пироглутамат 372
Пируват 82, 108, 109, 112, 121, 126, 127, 140, 141
– в глюконеогенезе 144, 145
– в синтезе аминокислот 184, 185
– транспорт 128, 129
Пируватдегидрогеназа (ПДГ) 112, 113, 122
– в митохондриях 216
– комплекс 122, 123
– реакции 122, 123
Пируваткарбоксилаза 126, 127, 144, 145, 404
Пируваткиназа 140, 141
– регуляция 148, 149
Питание 392
Питательные вещества 392, 393
– белки 392, 393
– витамины 392, 393
– липиды 46, 47, 392, 393
– минеральные вещества 392, 393
– недостаточность 400–402
– углеводы 392, 393
Пищеварение 276–287
Пищеварительные соки 278, 279
Пищеварительные ферменты 276–279
Плазма, *см.* Кровь
Плазмалогены 50, 51
– биосинтез 236, 237
Плазматическая мембрана 204, 205
– структура 218, 219
Плазматические клетки 312–315
Плазмиды 266, 267
Плазмин 172, 306, 307, 364, 365
Плазминоген 306, 307
– активатор 306
Пластохиноны 54, 55, 96
β-Повороты (структура белка) 66, 67
Поглощение света 94
Подагра 196, 197
Покрытые везикулы 224, 225
Покрытые ямки 224, 225
Поли-А хвост 254, 255
Полиаденилатполимераза 254, 255
Полимеразная цепная реакция (ПЦР) 270, 271
– идентификация вирусной РНК 272, 273
Полимеразы 246, 247
– ДНК 246–249
– РНК 246, 250, 251
Полиненасыщенные жирные кислоты 162, 163
– потребность организма 392
Полинуклеотиды 74, 75
– киназы 246, 247
Полиовирус 466, 467
Полиольный путь 138, 139, 326
Полиомиелит 466
Полисахариды 42, 43, 138
– пищевые 392
– расщепление 282, 283
Полисомы 258
Полифенолы 338
Полихондрит 323
Половые гормоны 432, 433
– и остеопороз 366, 367
Полуацеталь 16, 38, 39
Помпе болезнь 153, 234
Порины 128, 220
– в митохондриях 216, 217
Последовательность остановки переноса 228, 230
Порфирии 198
Порфирины 198
– исходные вещества 126
Порфобилиноген 198, 199
– синтаза 198, 199
Пострезорбции фаза 388

Посттрансляционная модификация 68, 72, 73, 230
– аппарат Гольджи 226
Потенциал
– разность 26
– равновесный 118, 119, 370
– мембранный 118, 119, 128, 220, 370
  • действия 352, 368–371
  • покоя 118, 370, 371
– окислительно-восстановительный 22
– переноса групп 18, 28
– стандартный 22, 23
– химический 26, 30
Почечные клубочки 344, 345
Почки 344–349
– метаболизм веществ 348, 349
– глюконеогенез 144, 384
– при голодании 388, 389
– функции 344, 345
  • рецикл воды и электролитов 346, 347
Правастатин 168, 169
Праймер 246, 248, 268, 269
– ПЦР 270
Преальбумин 64, 65
Прегненолон 434, 435
– биосинтез кортизола 430, 431
Предсердный натрийуретический пептид (ПНП) 346, 347, 442, 443
Предшественники 126
– β-амилоида 380
– аминокислот 58, 59
– доступность 110
Препроглюкагон 442
Препроинсулин 438, 439
Препроколлаген 360
Прионы 232, 380, 381
Прогестерон 56, 57, 432–435
– биосинтез кортизола 430, 431
Прогормонконвертаза 438
Проинсулин 438, 439
Прокарбоксипептидазы 282, 283
Прокариоты 204, 205
– структура генов 242, 243
Прокаспазы 458, 459
Проколлаген 360, 361
Пролактин 442, 443
Пролин 60, 61, 72, 179
– в коллагене 360
– расщепление 178, 179
– синтез 184, 185
– *цис-транс*-изомераза 232, 233
Промежуточной плотности липопротеины (ЛППП) 292, 293
Промежуточные филаменты 68, 69, 208–211
Промежуточный метаболизм 106–109, 324, 386
Промотор 242, 243
Пропионил-КоА 158, 159, 181
– карбоксилаза 181
Пропионовая ацидемия 105
Пропионовая кислота 49
Простагландин-Н-синтаза 448, 449
Простагландины 424, 448, 449
– ингибиторы синтеза 286
– пищеварительная функция 280, 281
Простаноиды 448, 449
Простациклины 448, 449
Простетическая группа 88, 89, 132
Протеасомы 172, 173
Протеин С 306, 307, 402
Протеиназы 111, 172, 173, 304
Протеинкиназы 110–112, 122, 420, 421
– MAP 422, 423, 438
– Mek 422, 423, 438, 439
– Myt1 456, 457
– Raf 422, 423, 438, 439
– Wee1 456, 457
– АТФ-зависимые 134, 135
– аутофосфорилирование 420
– классификация 420, 421
– передача сигнала 368
– ПК-А 150, 151, 414, 416, 417, 420, 421
  • в биосинтезе стероидных гормонов 435
– ПК-В 422, 423, 438, 439
– ПК-С 416, 417, 420, 421
– ПК-G 418, 419, 421
– продукты онкогенов 460, 461
– фосфоинозит-зависимая 422, 423, 438, 439
Протеинфосфатазы (ПФ) 110, 111, 122, 420, 421, 460
– ПФ-1 438, 439
– регуляция клеточного цикла 456, 457
– регуляция метаболизма гликогена 150, 151
Протеогликаны 326
– в зубах 358
– в костях 358, 359
– во внеклеточном матриксе 364, 365
Протеолиз 170–173
– ограниченный 364
Протеолитическая активация/инактивация 110, 111
Протеом 242
Протондвижущая сила 118, 119
Протонный насос 234

Протоны
– градиент 118, 119, 128, 130, 132
• в митохондриальной мембране 216
– и функция почек 346, 347
– перенос 20, 84
Протоонкогены 460–462
Протопорфирин IX 198, 199
Протопорфириноген IX 198, 199
Протофиламенты 68, 69, 208, 209
Протромбин 304
Протромбиновое время 306
Протромбиновый комплекс 304, 305
Проферменты 172, 278, 280
Профилин 208
Профосфолипаза A2 282, 283
Процианидин 338
Проэластаза 282, 283
Псевдоуридин 76
Пурины 74, 75
– биосинтез 188, 189, 192–195
• регуляция 192
– нейромедиаторная функция 372, 373
– пуриновое кольцо 192, 193
– расщепление 188–191
Пуромицин 262
Путресцин 63

P

Работа 26, 27
Радикальные промежуточные соединения 96
Радиотерапия 464
Разобщители 134, 135
Раневье перехват 369
Ранитидин 286, 446
Рассеянный склероз 323, 381
Растительные стеролы 166
Рахит 359, 396, 400–402
Реактивные формы кислорода (РФК) 136, 298, 299
Ревматоидный артрит 323, 366, 367
Редокс-системы 22, 23
– в дыхательной цепи 132, 133
5α-Редуктаза 432, 433
Резус-система 308, 309
Рекомбинационная репарация 264, 265
Ренин 344, 345, 348, 349
Ренин-ангиотензин, система 348, 349
Репарация (ДНК) 264, 265
Репликация 188, 189, 214, 240, 241, 248, 249
– точка начала (ori) 248, 249, 266
Реполяризация 370
Ресвератол 338
Респираторный дистресс-синдром 168, 169
Рестрикция
– полиморфизм длины фрагментов 272, 273
– ферменты (рестриктазы) 246, 247
• в клонировании ДНК 266, 267
Ретиналь 46, 47, 378, 379, 402, 403
– изомераза 379
Ретинобластомы белок (Rb) 456, 457
Ретиноевая кислота 55, 402, 403
Ретиноиды 402
Ретинол 54, 55, 402, 403
– дегидрогеназа 379
Ретровирусы 466
Рефсума синдром 168, 169, 236, 237
Рецепторные тирозинкиназы 410, 420, 422
Рецепторы 408, 409
– механизм действия 410
– мусорщики 294, 310
– опосредование эндоцитоза 224, 225, 292, 293
– продукты онкогенов 460, 461
– сиротские 428
– сопряженные с
• G-белком 410, 411, 414, 415
• с ионным каналом 410, 411
• с ферментом 410, 411
– ядерные 428, 429
Рианодиновые рецепторы 352, 353, 418, 419
Рибит 96
Рибозимы 30, 76, 82, 83, 254, 260
Рибозо-5-фосфат 142, 143
Рибозы 18, 19, 40, 41
Рибонуклеазы 70, 71, 232, 276, 278, 279
– РНКаза H1 248, 249
Рибонуклеиновая кислота, *см.* РНК
Рибонуклеозиддифосфатредуктаза 195
Рибонуклеотидредуктаза 188, 189, 194, 195
– ингибиторы 464, 465
– регуляция 194
Рибосомная РНК (рРНК) 76, 77, 240, 258
Рибосомы 76, 77, 226, 240
– митохондриальные 216
– структура 258, 259
– факторы элонгации 212
Рибофлавин 404, 405
Рибулоза 40, 41
Рибулозо-5-фосфат 142, 143
Рилизинг-фактор 260, 261
Риновирус 466, 467
Ричардсон диаграмма 70, 71
РНК 74–77, *см. также* Трансляция
– биосинтез 194, 195
– гетерогенная ядерная (гяРНК) 240–243
• сплайсинг 254, 255

– идентификация вирусов 272, 273
– интерференция 272, 273
– малая интерферирующая (миРНК) 76, 77
– матричная (мРНК) 76, 77, 240, 241
• 5′ и 3′-модификации 254, 255
– микроРНК 76, 272, 273
– редактирование 284
– рибосомная (рРНК) 76, 77, 240, 258
– созревание 214, 215, 240, 241, 250, 251, 254, 255
– транспортная (тРНК) 76, 77, 240, 241
• аминоацил-тРНК 256, 257, 260, 261
РНКазы, *см.* рибонуклеазы
РНК-полимеразы 246, 250, 251
Родопсин 378, 379, 402, 410, 411

С

Сандхофа (Тея–Сакса) болезнь 52
Сапонины 56
Сарколемма 352
Саркомер 350, 351
Саркоплазма 352
Саркоплазматический ретикулум 226, 352, 353
– Ca^{2+} насос 222, 223
Сахара 38, 39, 138, *см. также* Индивидуальные сахара
– в крови 40, 146, 147, 326, 382, 383
– всасывание 282, 283
– источники 388, 389
– после еды 386, 387
– регуляция метаболизма 382, 383
Сахараза-изомальтаза 282, 283
– дефект 286, 287
Сахароза 40, 41
– непереносимость 286, 287
– расщепление 282
Сахароспирты 40, 41
Свет
– индукция сигнального каскада 378, 379
– монохроматический 94, 95
– поглощение 94, 95
Сдвиг рамки считывания 264, 265
Секвенирование ДНК 268, 269
Секостероид 56
Секретазы 380, 381
Секретин 280, 281, 446, 447
Селезенка 312, 313
Селен 394, 395
– недостаточность 400, 401
Селеноцистеин 62, 63, 300
– недостаточность 400, 401
Сенная лихорадка 323, 446
Сера 394, 395
– потребность организма 394, 395
– соединения 17
Сердечная мышца 350
– источники энергии 356, 357
– ишемия 356
– сокращения 352
Серилаланин 66, 67
Серин 50, 51, 60, 61, 63, 72, 164, 179, 384
– биосинтез 184, 185, 348
– гидроксиметилтрансфераза 194, 195
– дегидратаза 176, 177
– дезаминирование 176, 177
– расщепление 178, 179
Сериновые протеиназы 364, 365
Сероводород 17
Серотонин 62, 63, 372, 373, 446, 447
– рецепторы 375
Серпентиновые рецепторы 410
Серпины 306, 307
Серповидно-клеточная анемия 232, 310, 311
– диагностика 272, 273
Сесквитерпены 54
Сетчатка 378, 379
Сиаловая кислота 40
Сигнал-распознающие частицы (SRP) 230, 231
– рецепторы 230, 231
Симбиоз 174, 175
Синапсы 368, 369
Синаптическая щель 368, 369
Синаптобревин 224, 225
Синаптотагмин 224, 225
Синдром лизиса опухоли 196, 197
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) 466
Синтазы 82, 83
– жирных кислот 18, 160
• структура 160, 161
Синтетазы 82, 83
Сиротские рецепторы 428
Системная красная волчанка 323
β-Ситостерол 56
Сканирование 258, 259
Сквален 54, 55, 166, 167
Скелетные мышцы, *см.* Мышцы
Склеродерма 323
Скользящий зажим 248, 249
Скрепи 380, 381
Следовые элементы (микроэлементы) 12, 88, 392–395
Слизь, в желудке 278, 279
β-Слои (структура белка) 66–69

Слюна 278, 279
Соединительная ткань 358–367
Соль, растворимость в воде 28, 29
Соляная кислота, в желудке 276, 278, 286
– ингибирование 446
– образование 280, 281
– регуляция 280, 281, 448
Соматолиберин 442
Соматостатин 280, 281, 442, 443, 446, 447
Соматотропин 64, 65, 382, 442, *см. также* Гормон роста
Сорбит 38–41, 326
Спектрин 208
Спектрофотометрия 94, 95
Спермидин 236
Спермин 236
СПИД 466
Спираль
– α 66, 67
– двойная 78, 79
– трансмембранная 220, 221
– тройная 68, 69, 360, 361
Спирты 16, 17, *см. также* Этиловый спирт
Сплайсинг 254
– гяРНК 254, 255
Сплайсосома 254, 255
Стартовый кодон 256
Статины 168, 169, 426, 427
Стеариновая кислота 48, 49, 162, 163
Стенокардия 418
Стераны 56, 57
Стереоизомеры 14, 15
Стереоспецифичность 82, 83
Стерины 46, 47, 56, 57
– переносчики 166
– эстеразы 278, 279
Стеркобилин 200, 201
Стеркобилиноген 200, 201
Стероидные гормоны 54–57, 155, 426, *см. также* Специфические гормоны
– биосинтез 154, 155, 166, 226, 434, 435
– инактивация 434, 435
– кортикостероиды 430, 431
– метаболизм 434, 435
Стероидные спирты 56
Стероиды 46, 47, 54, 56, 57
Стигмастерин 56
Столбняк 224
Стоп-кодон 62, 256, 260
Стрептокиназа 306
Стрептомицин 262
Стронций 394
Структурные изомеры 14, 15
Субстраты
– аналоги 92
– индукция 334, 335
– интерференция 334, 335
– конкуренция 334, 335
– кривая насыщения 86, 87, 90, 91
– специфичность 82, 83
– сродство 86
– суицидные 262, 263
Субстратное фосфорилирование 114, 116, 117, 124, 140
Суицидный субстрат 262, 263
Сукцинат 124, 125
– в дыхательной цепи 130, 131
– дегидрогеназа 124, 125, 130
Сукцинил-КоА 100, 124, 125, 158
– биосинтез гема 198, 199
– лигаза 116, 117
– образование 180, 181
Сульфамиды 262, 263
Сульфатиазол 263
Сульфонилмочевина 386
Супероксиддисмутаза 298–300, 312, 313
Супероксидный радикал 298, 299
Суперспираль 68
Сурфактант 168
Сфингозин 52, 53, 154, 155
Сфинголипидозы 52, 168
Сфинголипиды 46, 47, 50, 52, 53
– белок-активатор 52
– синтез 154, 155, 164
Сфингомиелин 52, 53, 164, 218, 219
Сфингомиелиназа 52
Сфингофосфолипиды 52, 53
Сыворотка, определение ферментов 104, 105, 178, 310, 311

Т

Талассемия 310
Талин 362, 363
Тау-белок 380
Таурин 184, 185, 330, 331
Таурохолевая кислота 330, 331
Таутомеры 196
– мочевой кислоты 196, 197
Теломераза 248
Теломеры 248
Температура, зависимость ферментативной активности 88, 89
Теназный комплекс 304, 305
Теплового шока белки (hsp) 232, 233, 428, 429

Термогенин 134, 135
Термодинамика 28, 29
Тестостерон 56, 57, 432, 433
– биосинтез 434, 435
Тетрагидробиоптерин 180, 181, 444, 445
Тетрагидрокортизол 332, 333
– глюкуронид 333
Тетрагидрофолат (ТГФ) 100, 101
– производные 100, 101, 192–194
Тетрайодтиронин 436, 437
Тетрациклины 262, 263
Тея–Сакса болезнь 52, 234
Тиамин 404, 405
Тиаминдифосфат 98, 99, 122, 123, 142, 404
Тимидилатсинтаза 194, 195
– ингибиторы 464, 465
Тимидин 76
Тимидинмонофосфат (ТМФ) 188, 189
Тимин 74, 75, 78, 190, 191
– образование димеров 264, 265
Тимус 312, 313
Тиокиназы 124, 125
– изоферменты 124
Тиопуринметилтрансфераза 465
Тиоредоксин 194
– редуктаза 194, 195
Тиоспирты 16, 17, 70
– редокс-системы 22, 23
Тиоэфирная связь 18, 19
Тиреоглобулин 436, 437
Тиреолиберин 436
Тиреопероксидаза 436, 437
Тиреотоксикоз 323
Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) 436, 437
Тиреотропный гормон (ТТГ) 417, 436, 437
Тирозин 60, 61, 72, 179, 436
– гидроксилаза 180, 181
– метаболизм 180, 181
  • дефекты ферментов 186, 187
– радикал 194
– расщепление 404
– синтез катехоламинов 444, 445
Тирозиназа 180, 181
– недостаточность 186, 187
Тироксин 72, 382, 383, 436, 437
– и глюконеогенез 252, 253
Тироксин-респонсивный элемент 252, 253
Тироксинсвязывающий глобулин 436
Тиронин 436
Титин 350
Тканевые ингибиторы металлопротеиназ 364, 365
Тканевые факторы роста 364
Тканевый активатор плазминогена 306, 364, 365
Тканевый тромбопластин 304, 305
ТКИД (тяжелый комбинированный иммунодефицит) 196, 197
Токоферол (витамин Е) 54, 55, 298, 299, 402, 403
Токсикация 332, 334
Тонкие филаменты 350, 351
Топоизомеразы 246–249
Точечные мутации 264, 265
Трансальдолаза 142, 143
Трансаминазы 86, 175, 176
Трансаминирование 170, 171, 176, 177, 180, 181
Трансглутаминаза 304
Трансдуцин 378, 379, 410, 411
Транскетолаза 142, 143
Транскортин 430, 432–434
Транскрипционные факторы 64, 65, 110, 250, 408, 409, 428
– E2F 456, 457
– TFIID 250
– лигандзависимые 460
– онкогены 460
– основные 250, 251
Транскрипция 188, 189, 214, 215, 240, 241, 250, 251
– контроль 110–113, 252, 253
Транслокация 260
– сигналы 228, 229
Транслокон 230
Трансляция 214, 215, 240, 241, 256–261
– активация аминокислот 256, 257
– ингибиторы 262, 263
– инициация 258, 259
– элонгация 260, 261
Транспорт
– активный 220, 221
  • вторичный 220, 282, 283
– аминокислот 128, 129
– антибиотики 262
– АТФаз 222, 223
– белков 64, 222, 223, 226, 228, 229
  • альбумин 290, 291
  • сигналы транслокации 228, 229
– в аксонах 210
– в микротрубочках 212, 213
– везикулярный 224–227
– газов 296, 297
– железа 398, 399

– жирных кислот 128, 129, 156, 157, 168, 169, 292
– компонентов желчи 338, 339
– липидов 292, 384, 385
– митохондриальный 168, 169, 216
– пассивный 220, 221
– углеводов 128
– функция крови 288, 289, 296, 297
– функция липопротеинов 292, 293
Транспортная РНК (тРНК) 76, 77, 240, 241
Транстиреин 290, 291
Трансферазы 82, 83
Трансферрин 300, 398, 399, 401
– рецепторы 398
Трансформация 266, 267, 460, 462, 463, *см. также* Биотрансформация
Трегалаза 282, 283
Трегалоза 40, 41
Тредмиллинг актина 208
Треонин 60, 61, 63, 179
– дезаминирование 176, 177, 180, 181
– дегидратаза 176, 177
Триацилглицерины 48–51, 154, 155, 164, 165
– как энергетический резерв 382
– липазы 284, 285
• гормонозависимые 340, 341
– повторный синтез 284
– расщепление 284, 285
Триглицериды 310
Трийодтиронин 72, 436
Трикарбоксилатные переносчики 128, 129
Трикарбоновых кислот цикл 108, 109, 124, 125
– в мышцах 354, 355
– метаболическая роль 126, 127
– митохондриальная локализация 216, 217
– расщепление жирных кислот 156, 157, 178, 179
Тринитроглицерин 418
Триозофосфатизомераза 140, 141
Трипсин 172, 278–283
– ингибитор 282
Трипсиноген 172, 173
– активация 172, 173, 280, 282, 283
Триптофан 60, 61, 179
– недостаточность 286
– расщепление 180, 181
Тритерпены 54
Тройная спираль 68, 69, 360, 361
Тромбин 304, 305, 417
Тромбоксаны 448, 449
Тромбомодулин 306, 307
Тромбоз 306
– профилактика 402
Тромбоцитопения идиопатическая 323
Тромбоциты 288, 289
– активация 304
– ингибиторы агрегации 306, 307
– фактор активации 50
Тропины 426, 427
Тропоколлаген 64, 360, 361
Тропомиозин 64, 350–353
Тропонин 350–353, 418
Трубочки
– митохондриальные 216, 217
– поперечные 353
– Т-трубочки 353
Тубулины 208, 209
Тучные клетки 322, 323
– выделение гистамина 446, 447
Тяжелые металлы, детоксикация 332

У

Убиквитин 172, 173
Убихинол 298, 299
Убихинон 46, 54, 55, 96, 97, 124, 128
– в дыхательной цепи 130–132
Углеводороды 46, 47
Углеводы 38, 39, 138, *см. также* Дисахариды; Моносахариды; Полисахариды
– метаболизм 138–153
• в печени 144, 148, 324–327
• влияние этанола 336, 337
– пищевые 392, 393
– расщепление 276, 277, 282, 283
• нарушения 286, 287
– регуляция 138, 148–151
– транспорт 128
Удерживания сигнал 228
Уксусная кислота 49
Ультрафильтрация 344, 345
Ультрафиолетовое излучение 264, 265
Ураты 196
Урацил 74, 75, 190, 191
Уреотелические организмы 174
Уридиндифосфат (УДФ)
– УДФ-галактоза 326
– УДФ-глюкоза 102, 103, 146
• метаболизм 326, 327
– УДФ-глюконилтрансфераза 200, 201
– УДФ-глюкуронат 102, 326, 327, 332, 333
– УДФ-глюкуроновая кислота 200
Уридинмонофосфат (УМФ) 188, 189, 192–195
– УМФ-синтаза 192, 196
Уридинтрифосфат (УТФ) 194, 195

Уриказа 190
Урикотелические организмы 174
Уробилин 200, 201
Уробилиноген 200, 201
Урокиназа 306, 307, 364, 365
Уропорфириноген III 198, 199
– синтаза 198, 199

Ф

Фаги, *см.* Бактериофаги
Фагосомы 224, 312
Фагоцитоз 224, 225
Фаза пострезорбции 388
Фаза резорбции 386, 387
Фактор
– активации тромбоцитов 50
– некроза опухоли (ФНО)
– α 341, 451
– рецепторы 458
– обмена гуаниновых нуклеотидов 414, 422
– роста 424, 447
  • и ремоделирование костей 396, 397
– свертывания крови 172, 304, 305, 402
  • недостаточность 304
Фаллоидин 208, 209
Фарнезилдифосфат 166, 167
Фарнезол 54, 55
Фенилаланин 60, 61, 179
Фенилаланингидроксилаза 180, 181
– недостаточность 186, 187
Фенилацетат 186
Фенилкетонурия 105, 180, 186, 187
Фениллактат 186
Фенилпируват 186
Фенобарбитал 200
Фенпрокумон 306, 307
ФЕП-карбоксикиназа, *см.* Фосфоенолпируват
Фермент ветвления 146
Ферментация 108, 120, 140
Ферменты 30, 64, 82, 83
– активность 86, 87
  • зависимость от pH и температуры 88, 89
– аллостерические 90–92
– анализ 94, 95
– в диагностике 104, 105, 178, 310, 311
– в метаболизме нуклеиновых кислот 246, 247
– взаимные превращения 110–113, 148
– врожденная недостаточность 104, 105
– двухсубстратные реакции 86, 87
– изостерические 90, 91
– ингибирование 92, 93, 334, 335
– катализ 84, 85
– кинетика 86–89
– классификация 82, 83
– ключевые 110, 111
– компартментализация 110–113
– маркерные 310, 311, 358
– мембранные 218, 226
– определение глюкозы 94, 95
– пищеварительные 276–279
– регуляция активности 110, 111
– сопряженные рецепторы 410, 411
– специфичность 82, 83
– сродство к субстрату 86
– ядерные 214, 215
Ферредоксин 174, 175
Ферригидрат 398
Ферриредуктаза 398
Ферритин 398–401
Феррооксидаза 398
Ферропортин 400, 401
Феррохелатаза 198, 398
Фибриллин 362, 363
– генетический дефект 366, 367
Фибрин 304, 305
Фибриноген 304, 305
Фибринолиз 288, 306, 307
Фибробласты 358
Фиброз в печени 338
Фиброин 68
Фибронектины 362, 363
Филаменты
– микрофиламенты 208–211
– миозиновые 212, 350, 351
– промежуточные 68, 69, 208–211
– протофиламенты 68, 69, 208, 209
Филлохинон (витамин K) 46, 54, 55, 402, 403
– антагонисты 306, 307, 402
– недостаточность 402
Фильтрация 344, 345
Фимбрин 210, 211
Фитановая кислота 158, 168, 236, 237
Фитаноил-КоА-гидроксилаза 168, 169
– недостаточность 236
Фитол 54, 55
– Рефсума синдром 168, 169
Фишера проекционные формулы 15, 39, 58, 59
Флавины 96, 97, 130
– редокс-системы 22, 23, 96
Фодрин 210, 211
Фолат 404, 405
– недостаточность 100, 404
Фолиевая кислота 100
– ингибирование синтеза 262

– недостаточность 310, 311
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 432, 433
Фон Гирке болезнь 152, 153
Форболовые эфиры 462, 463
Форбса-Кори болезнь 153
Фосфата переносчики 128, 129
Фосфатазы 112, 420, 421
– в костях 358, 359
Фосфатидилинозит 50, 218, 219
– 3-киназа 438, 439
– 3,4,5-трифосфат 422, 423
– биосинтез 164, 165
– дифосфат 50, 164, 165, 416
– фосфат 164, 165
Фосфатидилсерин 50, 164, 218, 219, 458
Фосфатидилхолин (лецитин) 50, 51, 164, 165, 218, 219
– как сурфактант 168
Фосфатидилэтаноламин 50, 164, 218, 219
Фосфатидовые кислоты 46, 51, 155
– соли 46, 47, 50, 51
Фосфатный буфер 302, 303
Фосфоаденозинфосфосульфат (ФАФС) 102, 103, 332
Фосфоглицерат 116, 117, 140, 141
– киназа 140, 141
– мутаза 140, 141
Фосфоглицеролипиды, биосинтез 164
Фосфоглюконат 142, 143
– дегидрогеназа 142, 143
6-Фосфоглюконолактон 142, 143
Фосфодиэстераза 150, 151
– цАМФ-специфичная 416, 417
Фосфоенолпируват (ФЕП) 116, 117, 140, 141, 144, 145
– карбоксикиназа (ФЕП-КК) 112, 113, 144, 348, 349
  • регуляция транскрипции 252, 253
  • структура гена 242, 243
Фосфолипазы 50, 278, 279
– ФЛА2 284, 448, 449
– ФЛС-β 416, 417
Фосфолипиды 34, 35, 46, 47, 50
– биосинтез 54, 55, 154, 155, 328, 329
– в желчи 278, 279, 284
– мембранные 218, 219
4′-Фосфопантетеин 18
Фосфопируватгидратаза 116, 117
Фосфор 394, 395
– потребность организма 394, 395
– соединения 17
Фосфорибозиламинотрансфераза 112, 113
Фосфорибозилдифосфат 192, 193
– синтаза 112, 113
Фосфорилирование 72, 188, 189, 420, 421
– АТФ-зависимое 110
– в митохондриях 216
– в мышцах 354, 355
– окислительное 106–109, 114, 115
– субстратное 114, 116, 117, 124, 140
Фосфорная кислота 16, 17, 302
– ангидридная связь 18, 19, 114, 115
– диэфиры 16, 17
– сложноэфирная связь 19, 114, 115
– эфиры 16, 17, 38
Фосфорорганические соединения 374
Фосфосфинголипиды 52, 53
Фосфофруктокиназа 140, 141
– регуляция 148, 149
Фотолиаза 264
Фотолитоаутотрофы 106, 107
Фотореактивация 264, 265
Фоторецепторные клетки 378
Фотосинтез 26, 27, 106, 107
Фрагин 208
Фридрейха атаксия 137
Фруктоза 38–41, 138
– всасывание 282, 283
– 1,6-дифосфат 140, 141, 144, 145
– 1,6-дифосфатаза 148, 149
– 2,6-дифосфат 148, 149, 442
– метаболизм 138, 139, 326, 327
– непереносимость 152, 153, 286, 287
– 1-фосфат 152, 153, 326, 327
– 6-фосфат 140, 141, 145
Фтор 394, 395
– недостаточность 400, 401
Фторапатит 358
5-Фторурацил 464, 465
Фукоза 40, 41, 44
Фукозилтрансфераза 309
Фумараза 124, 125
Фумарат 124, 125, 182, 183
Фумаровая кислота 14, 15
Фунгистатические вещества 262
Фунгицидные вещества 262
Функциональная группа 16
Фурановое кольцо 38, 39

X

Хартнупа болезнь 286
Хашимото зоб 323
Хемокины 450

Хемолитоаутотрофы 106, 107
Хемоорганогетеротрофы 106, 107
Хемотаксис 318, 319
Хенодезоксихолевая кислота 56, 57, 330, 331
Хеуорса проекционные формулы 38, 39
Хилла коэффициент 90
Хиломикроны 276, 284, 285, 292, 293, 328, 384
– остатки 292, 293
Химиотерапия 464, 465
Химический потенциал 26, 30
Химотрипсин 172, 278, 279, 282, 283
Химотрипсиноген 282, 283
Хинон 22, 23
Хиральный центр 14, 15, 58
Хитин 42, 43
Хлопковое волокно 42
Хлорамфеникол 262, 263
Хлорид 394, 395
– рецикл 346, 347
Хлоропласты 204
Холевая кислота 56, 57, 330, 331
Холекальциферол (витамин D) 54, 402, 403
– недостаточность 366, 367, 400, 401, 402
– передозировка 396
Холерный токсин 52, 414
Холестаз 338
Холестан 56, 57
Холестерин 46, 47, 54–57, 154, 166
– биосинтез 154, 155, 166, 167
– в желчи 278, 279, 330, 331
– в мембранах 218, 219
– в печени 328, 329
– метаболизм 328, 329
– превращение в желчные кислоты 236, 237
– синтез стероидных гормонов 434, 435
– транспорт 292, 293
  • обратный 294, 295
– эфиры 294, 295
Холецистокинин 284, 446, 447
Холин 50, 51, 374
– ацетилтрансфераза 375
– УДФ-холин 102, 103
Холинэстераза 311
Хондроитинсульфат 364, 365
Хондроциты 358
Хорионический гонадотропин (чХГ) 442, 443
Хром 394, 395
Хроматин 214, 244, 245
– ремоделирование 244, 245, 252
Хромопротеин 378
Хромосомы 214, 242–245

Ц

цАМФ, *см.* Циклический АМФ
цАМФ-респонсивный элемент (CRE) 252, 253, 420
Цвиттерионы 58
– CRE-связывающий белок 252, 253, 420
ЦДФ-холин 102, 103
Целлобиоза 40, 41
Целлюлоза 40, 42, 43
Цельвегера синдром 228, 236, 237
Центральная догма молекулярной биологии 240, 241
Центральная нервная система 376, 377, 387
– метаболизм глюкозы 382, 383
Центросома 208, 210, 211
Церамид 52, 53, 154, 155
Церамидаза 52
Цереброзидоз 52
Цереброзиды 46, 47, 52, 53, 164
– болезнь Гоше 168
– в мембранах 218, 219
Цефалин 50
Цефалоспорины 262, 263
Цианокобаламин 100
Цикл лимонной кислоты 124
Циклинзависимые киназы 454, 455
– регуляция 456, 457
Циклины 454–457
Циклический АМФ (цАМФ) 74, 75
– и lac-оперон 252, 253
– как вторичный посредник 414–417
– метаболизм 416, 417
– образование 150
Циклический ГМФ (цГМФ) 378, 379
– как вторичный посредник 418, 419
– фосфодиэстераза 378, 379
Циклофосфамид 464, 465
Циметидин 446
Цинга 360, 366, 367, 404
Цинк 394, 395
Цинковые кластеры 428
Ципрофлоксацин 263
Цирроз 400
– алкогольный 338, 339
– первичный билиарный 323
Цисплатин 464, 465
Цистамин 18, 19, 62, 63, 98
Цистатионин-β-синтаза 186, 187
Цистеин 60–63, 72, 179
– и кислотно-основное равновесие 302, 303
– метаболизм 184, 185
– протеиназы 172

– расщепление 178, 179
– синтез 184, 185
Цистин 60, 184
Цистинурия 286
Цис-транс-изомеры 14, 15
Цитозин 74, 75
Цитозиндифосфат (ЦДФ) 194, 195
Цитозинтрифосфат (ЦТФ) 194, 195
– синтаза 194, 195
Цитозоль 204
Цитокератины 208, 209
Цитокинез 454
Цитокинины 54
Цитокины 424, 447, 450, 451
– аллергические реакции 322, 323
– в ремоделировании костей 396, 397
– и остеопороз 366
– передача сигнала 450, 451
– рецепторы 450, 451
Цитоплазма 204, 205, 206
– pH 24, 25
Цитоскелет 204, 208, 209
– структура 210, 211
– якорная функция 218
Цитостатики 464, 465
Цитохалазины 208, 209
Цитохромы 96, 334, 335
– C 130, 131, 458, 459 оксидаза 130, 131
– P450 (CYP) 226, 332–335
  • Cyt-P450 редуктаза 334, 335
– цитохром b5-редуктаза 300, 301
Цитрат 112, 124, 125, 160, 306
– лиаза 126, 127
– регуляция гликолиза 148, 149
– синтаза 124–126
– транспорт 128
Цитронеллол 54, 55
Цитруллин 62, 63, 182, 183, 348
ЦФДА раствор 300

Ч

Черная субстанция (Substantia nigra) 180

Ш

Шаперонины 232, 233
Шапероны 228, 232, 233
Шванновские клетки 368, 369
Шероховатый эндоплазматический ретикулум (шЭПР) 226, 227
– синтез белка 230, 231
– фолдинг белка 232, 233
Шиффа основания 98, 176, 440, 441

Щ

Щелочная фосфатаза (ЩФ) 104, 105, 311
– в костях 358
Щитовидная железа 436, *см. также* Гормоны щитовидной железы
– регуляция 436, 437

Э

ЭДТА 306
Эйкозаноиды 46, 47, 162, 447–449
Экдизон 56, 57
Экзергонические процессы 26, 27, 28, 108
Экзонуклеазы 246, 247
Экзоны 242, 243
Экзопептидазы 172, 276
Экзосомы 204
Экзотермические реакции 28
Экзоцитоз 221, 224, 225
Экскреция 174, 175, 344, 345
Экспортины 214, 215
Экспрессирующие плазмиды 266, 267
Эксцизионная репарация 264, 265
Эксцизионная эндонуклеаза 264, 265
Эластаза 172, 278, 279, 282, 283
Эластин 362, 363
Электрический диполь 32
Электролиты 12, 288, 289, 394
– в моче 344, 345
– рецикл 346, 347
Электронпереносящий флавопротеин (ETF) 156
– ETF-дегидрогеназа 156, 157
Электронтранспортная цепь 130, 131
Электрохимический градиент 26, 27, 118, 119, 220, 412
Элерса–Данлоса синдром 366, 367
Элиминирования реакция 20, 21
Элонгации факторы (eEF) 260, 261
Эмаль 358, 359
Эмболия 306, 310
Эмульсии 34, 284
Энантиомеры 14, 15
– аминокислот 58, 59
Эндергонические процессы 26, 27, 28, 106, 107, 108
Эндокринные железы 424
Эндонуклеазы 246, 247
– flap I (FENI) 248, 249
– эксцизионная 264, 265
Эндопептидазы 172, 276
Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) 204, 205
– биосинтез липидов 164, 166
– гладкий (гЭПР) 164, 166, 226, 227

– глюконеогенез 144
– метаболизм жирных кислот 158, 159
– функции 226, 227
– шероховатый (шЭПР) 226, 227
• синтез белков 230, 231
• фолдинг белков 232, 233
Эндорфины 372, 373
Эндосимбиоза теория 216
Эндосомы 204, 205, 234, 235
Эндотермические реакции 28
Эндоцитоз 221, 224, 225
– опосредованный рецептором 224, 225, 292, 293, 294
Энергетическое сопряжение 26, 27, 28, 106, 108, 116, 117
– разобщители 134, 135
Энергия 26, 27
– активации 30, 31, 84
– метаболизм 120, 121
• регуляция 134, 135
– потребности организма 392
– превращения 26, 27
– сохранение 26, 27
– резервы 342, 343, 382, 383
Энкефалины 372, 373
Энтальпия
– изменение (ΔH) 28, 29
– свободная 26, 28, 29, 132
Энтерогепатическая циркуляция 330
Энтеропептидаза 172, 280, 282, 283
Энтероэндокринная система 446
Энтропия 28
– изменение (ΔS) 28, 29
Энхансеры 252
Эпигенетика 244
Эпимеризация 38, 39
Эпителий 312
Эпоксидирование 334
Эпоксиды липофильные 236
Эргостерол 56, 57
Эритробластоз плода 308
Эритромицин 262, 263
Эритропоэз 398, 399
Эритропоэтин 136, 344, 345, 451
Эритроциты 136, 288, 289
– агглютинация 308, 309
– анемия 311
– метаболизм 300, 301, 386
– рециркуляция 398, 399
– функции 296, 297
Эруковая кислота 49
Эстрадиол 56, 57, 432, 433
– биосинтез 434, 435
Эстриол 432
Эстрогены 432, 433
– и жировая ткань 340, 341
– и остеопороз 366
Эстрон 432
Этанол
– действие 336, 337, 339
– и метаболизм жирных кислот 168, 338, 339
– и цирроз печени 338, 339
– окисление 236
– скорость всасывания 336
– энергетическая ценность 336, 392
Этаноламин 50, 51, 62, 63
Этерификация 38, 39
Эукариоты 204, 205
– структура генов 242, 243
Эухроматин 214, 244
Эфиры простые 16, 17
Эфиры сложные 38, 46, 47
– гидролиз 20
– карбоновых кислот 16, 17
– серной кислоты 332
– стеринов 46, 47
• холестерина 294, 295
– форболовые 462, 463
– фосфорной кислоты 16, 17, 38

Ю

Ювенильный гормон 54, 55
Ювенильный диабет 323

Я

Яблочный фермент 126, 127
Ядерная локализация, последовательность 214
Ядерная оболочка 214
Ядерная пора 214, 215
Ядерные белки 214, 215
Ядерные рецепторы 428, 429
– лиганды 429
Ядро 204, 205, 214, 215
Ядрышко 214
Язва 286, 287
Язвенный колит 323
Янтарная кислота 14, 15
Янус-киназа 450

ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



Нельсон Д. ***Основы биохимии Ленинджера*** *: в 3 т. / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. – 5-е изд. – 2021. – (Лучший зарубежный учебник).*

Т. 1 : Основы биохимии, строение и катализ. – 703 с. : ил.

Т. 2 : Биоэнергетика и метаболизм. – 4-е изд. – 2020. – 636 с. : ил.

Т. 3 : Пути передачи информации. – 4-е изд. – 2020. – 444 с. : ил.

В учебном издании, написанном американскими учеными, которые получили признание как талантливые преподаватели университетского уровня, рассмотрены современные концепции биохимии в соответствии с изменившейся идеологией этой науки.

Для студентов биологических, химических и медицинских вузов, а также научных работников.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛАБОРАТОРИЯ ЗНАНИЙ»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



Бурместер Г.-Р. ***Наглядная иммунология*** */ Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто ; пер. с англ. – 8-е изд. – 2022. – 320 с. : ил. – (Наглядная медицина).*

В справочном издании, написанном немецкими специалистами, изложены основы общей и медицинской иммунологии и методы лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний. Рассмотрены все известные заболевания, имеющие иммунную природу, во взаимосвязи теоретических принципов и клинических аспектов. Книга построена как атлас, где на каждом развороте помещена иллюстрация с необходимыми объяснениями, определениями и понятиями. Несмотря на краткость, даже трудные вопросы обсуждены в деталях. В приложении представлены критерии для диагностики иммунных заболеваний, приведены перечни известных кластеров дифференцировки и наиболее важных для иммунологии цитокинов. В кратком словаре дано объяснение основных иммунологических терминов. Имеется предметный указатель.

Для студентов медицинских, биологических и смежных специальностей, преподавателей и специалистов.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЛАБОРАТОРИЯ ЗНАНИЙ»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:



Пассарг Э. ***Наглядная генетика*** */ Э. Пассарг ; пер. с англ. под ред. д-ра биол. наук Д. В. Ребрикова. – 3-е изд. – 2022. – 508 с. : ил. – (Наглядная медицина).*

Издание в наглядной форме в виде цветных схем описывает основы, последние достижения и прикладные аспекты генетики, одной из самых динамично развивающихся биологических наук. Кроме обзора важнейших разделов, в том числе геномики, описаны генетические основы наследственных заболеваний человека, для каждого из которых указан соответствующий номер в базе данных по моногенным заболеваниям.

Для студентов и преподавателей биологических и медицинских вузов, генетиков, биохимиков, молекулярных биологов, а также всех интересующихся генетикой и генетическими основами наследственных заболеваний.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЛАБОРАТОРИЯ ЗНАНИЙ»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

Эта книга переведена на 15 языков и получила признание во всем мире. Авторы Ян Кольман и Клаус-Г. Рём дополняют и перерабатывают каждое новое издание.

Чем так хорош и привлекателен атлас «Наглядная биохимия»?
Этот содержательный справочник позволяет получить информацию оперативно и в наглядной форме. Сведения по биохимии представлены в объеме университетского курса. Каждая тема занимает разворот, где цветные схемы сопровождают текст, который раскрывает основные понятия, закономерности и биохимическое «содержание» жизненных процессов. Такая компактная форма подачи материала удобна при подготовке к экзаменам и олимпиадам, а также для систематизации и конкретизации знаний.

Настоящее издание атласа

◊ отражает современное состояние биохимической науки

◊ содержит переработанные и дополненные главы по биохимии иммунной и пищеварительной систем

◊ дополнено современными сведениями о моторных белках, процессах транспорта, свертывании крови и фибринолизе, биохимии жировой ткани, метаболической интеграции, медиаторах и рецепторах, трансдукции сигналов и т. д.

◊ дает представление о молекулярной 3D-графике

◊ снабжено цветной навигацией разделов, при этом быстрая идентификация атомов, биомолекул и коферментов облегчается их цветовой «кодировкой».

Для студентов и аспирантов профильных высших учебных заведений, биохимиков, медиков и специалистов в смежных областях знаний.

ISBN 978-5-93208-310-9
9 785932 083109