# БИОХИМИЯ

## КРАТКИЙ КУРС С УПРАЖНЕНИЯМИ И ЗАДАЧАМИ

Под редакцией чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина,
проф. А.Я. Николаева

2-е издание, исправленное и дополненное

Рекомендовано Департаментом образовательных медицинских учреждений и кадровой политики Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве учебного пособия для студентов медицинских и фармацевтических вузов



**Учебное пособие для вузов**

МОСКВА
ГЭОТАР-МЕД
2002

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072я73
Б63

**Рецензенты:**

Докт. биол. наук, проф., зав. кафедрой биохимии Волгоградской государственной медицинской академии *В.А. Закревский*

Докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики Астраханской государственной медицинской академии *Д.М. Никулина*

Б63 **Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами** / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина, проф. А.Я. Николаева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.: ил. – (Серия «XXI век»).

ISBN 5-9231-0185-8

Предлагаемое учебное пособие «Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами» состоит из двух частей: часть I предназначена для самостоятельной работы студентов, часть II – для выполнения заданий на лабораторных занятиях. Материал тем структурирован и удобен для усвоения. Изучение темы завершается выполнением контрольных заданий «Проверьте Ваши знания». Ответы на тесты, вопросы и задачи приведены в конце первой части пособия. Это дает возможность студенту не только хорошо разобрать теоретический материал, но и подготовиться к написанию теста на занятии и к беседе с преподавателем.

Вторая часть пособия составлена из заданий, которые необходимо выполнять на аудиторных занятиях по биохимии. Оценить правильность ответов на тесты, вопросы и задачи должен преподаватель. По темам приведены рекомендуемые лабораторные работы, выполнение и обсуждение результатов которых поможет закреплению изучаемого материала.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов.

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072я73

*Напечатано в Российской Федерации.*
*Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома.*

**ISBN 5-9231-0185-8**

© Коллектив авторов, 2001
© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2002

**Уважаемые студенты!**

Любая болезнь, а также механизмы лечебных мероприятий описываются в терминах и понятиях морфологии (анатомия, гистология), физиологии и биохимии, причем обязательно всеми этими фундаментальными дисциплинами вместе. Следовательно, в медицинском институте биохимию нужно изучать для того, чтобы уметь применять знания о молекулярных основах функционирования клеток, органов, организма в целом при изучении патоморфологии, патофизиологии, клинических дисциплин и при профессиональной врачебной деятельности.

Биохимия предмет нелегкий. Достичь указанных целей, а также успешно сдать экзамен можно только при систематической работе в течение всего курса. В этом Вам поможет учебное пособие «Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами».

В отличие от учебника, в пособии информация по каждой теме разделена на небольшие фрагменты, удобные для усвоения, и содержатся указания о том, что и в какой последовательности Вам нужно делать при изучении темы. Изучение темы завершается выполнением контрольных заданий «Проверьте Ваши знания». Без самоконтроля не будет усвоения. Ответы на тесты, вопросы и задачи приведены в конце первой части пособия. Но не заглядывайте сюда, пока не придумаете свои варианты ответов. Формулы и реакции, приведенные в тестах и других контрольных заданиях под рубрикой «Проверьте Ваши знания», Вам нужно будет уметь написать при беседе с преподавателем на занятиях, а также на экзамене.

Вторая часть пособия составлена из заданий, которые необходимо выполнить на аудиторных занятиях по биохимии. Оценит правильность Ваших ответов на тесты, вопросы и задачи преподаватель.

Биохимия развивается стремительно, особенно биохимия человека, и становится все более важной базой для изучения патогенеза болезней человека, разработки методов диагностики и лечения. Поэтому во многие разделы учебного пособия включена новая информация, которой нет в учебнике.

Желаем Вам успеха!

*Коллектив авторов*

# Список сокращений

А – аденин
АДГ – антидиуретический гормон
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрайсфераза
АЦ – аденилатциклаза
ГАМК – γ-аминомасляная кислота
ГТ – глутатионтрансфераза
ДАГ – диацилглицерин
ДГБП – дигидробиоптерин
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНКаза – дезоксирибонуклеаза
ДНП – дезоксирибонуклеопротеины
ДОФА – диоксифенилаланин
Дофамин – диоксифенилэтиламин
ДФФ – диизопропилфторфосфат
ИФ-3 – инозитолтрифосфат
К – кальмодулин
КК – креатинкиназа
ЛВП – липопротеины высокой плотности
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛНП – липопротеины низкой плотности
ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛПП – липопротеины промежуточной плотности
МАО – моноаминоксидаза
мРНК – матричная РНК
мяРНП – малые ядерные рибонуклеопротеины
ОА – оксалоацетат
ОПК – общий путь катаболизма
ПВК – пировиноградная кислота
ПКА (cAMP-зависимая) – протенкиназа А
ПКС – протеинкиназа С
ПФ – пиридоксальфосфат
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РНКаза – рибонуклеаза
рРНК – рибосомная РНК
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
Т – тимин
ТАГ – триацилглицерины
ТГБП – тетрагидробиоптерин
ТГФК ($H_4Ф$) – тетрагидрофолиевая кислота
ТПР – тиаминпирофосфат
тРНК – транспортная РНК
ФИФ – (ФИ-4,5-бисфосфат) – фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат
ФЛС – фосфолипаза С
ФРДФ – 5-фосфорибозил-1-дифосфат
ФС – фосфатидилсерин
ЦНС – центральная нервная система
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот
ЩУК – щавелевоуксусная кислота
ЭР – эндоплазматический ретикулум
ADP – аденозиндифосфат
AMP – аденозинмонофосфат
ATP – аденозинтрифосфат
ATPаза – аденозинтрифосфатаза
C – цитозин
cAMP – циклический аденозинмонофосфат
CDP – цитидиндифосфат
CMP – цитидинмонофосфат
CTP – цитидинтрифосфат
dATP – дезоксиаденозинтрифосфат
dCTP – дезоксицитидинтрифосфат
dGTP – дезоксигуанозинтрифосфат
dTTP – дезокситимидинтрифосфат
FAD – окисленный флавинадениндинуклеотид
$FADH_2$ – восстановленный флавинадениндинуклеотид
FMN – окисленный флавинмононуклеотид
$FMNH_2$ – восстановленный флавинмононуклеотид
G – гуанин
GDP – гуанозиндифосфат
Gi – G-ингибирующий белок
Gs – G-стимулирующий белок (ГТФ-связывающий белок)
GSSG – окисленный глутатион
GSH – глутатион
GMP – гуанозинмонофосфат
GTP – гуанозинтрифосфат
Hb – гемоглобин
IMP – инозинмонофосфат
KoA – кофермент (коэнзим) А (HSKoA – коэнзим А)
KoQ – кофермент (коэнзим) Q
NAD – окисленный никотинамидадениндинуклеотид
NADH – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
NADP – окисленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NADPH – восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
PAPS – 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат
$P_i$ ($H_3PO_4$) – фосфат неорганический
$PP_i$ ($H_4P_2O_7$) – пирофосфат неорганический
SAГ – S-аденозилгомоцистеин
SAM – S-аденозилметионин
U – урацил
UDP – уридиндифосфат
UDP – глюкуронат – уридиндифосфоглюкуроновая кислота
UMP – уридинмонофосфат
UTP – уридинтрифосфат
XMP – ксантозинмонофосфат

# ЧАСТЬ I

## КРАТКИЙ КУРС БИОХИМИИ С УПРАЖНЕНИЯМИ И ЗАДАЧАМИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

# РАЗДЕЛ 1. СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

1.1. Строение белков
1.2. Основы функционирования белков
1.3. Денатурация белков и поддержание их нативной конформации в условиях клетки
1.4. Многообразие белков
1.5. Физико-химические свойства белков и методы их разделения

В живых клетках синтезируется множество молекул, среди которых главную роль, определяющую особенности структуры и функций данной клетки, играют полимерные макромолекулы – белки, нуклеиновые кислоты, углеводы.

В первую очередь специфические особенности строения и функционирования каждой клетки определяются набором синтезирующихся в ней белков. Белки – это полимеры, содержащие в своем составе всего 20 из нескольких сот известных в природе аминокислот. Пептидные связи соединяют аминокислоты в структуру, называемую пептидной цепью белка.

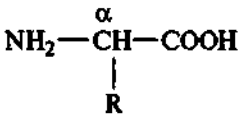
Пептидные цепи содержат десятки, сотни и тысячи аминокислотных остатков. За счет внутримолекулярных взаимодействий белки образуют определенную пространственную структуру. В результате молекулы большинства белков имеют форму, близкую к шаровидной (глобулярные белки). Молекулы некоторых белков образуют волокнистые структуры (фибриллярные белки).

На поверхности или в углублении трехмерной молекулы белков формируются участки, способные специфично соединяться с другими молекулами – лигандами. Эти участки связывания белков с лигандами определяют особенности функционирования индивидуальных белков.

В организме человека содержится около 50 000 индивидуальных белков. Каждый индивидуальный белок отличается от всех других индивидуальных белков по структуре и функциям. Общее содержание белков в организме взрослого человека равно примерно 15 кг.

# ТЕМА 1.1. СТРОЕНИЕ БЕЛКОВ

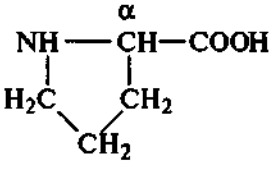
1. **Аминокислоты, входящие в белки. Пептидная связь.** В состав белков входят 20 α-аминокислот, общая формула которых:



2. **Аминокислоты различаются по строению, размерам, физико-химическим свойствам радикалов, присоединенных к α-углеродному атому.** Функциональные группы аминокислот определяют особенности свойств разных α-аминокислот.

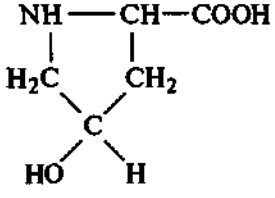
В α-аминокислотах можно выделить:
анионные группы: $-COO^-$;
катионные группы: $-NH_3^+$, $=NH^+$, $-NH-C(=NH_2^+)-NH_2$;
полярные незаряженные группы:
$-OH$, $-CONH_2$, $-SH$;
неполярные группы: $-CH_3$, алифатические цепи, ароматические циклы.

**Пролин** в отличие от других 19 мономеров белков не аминокислота, а иминокислота, радикал в пролине связан как с α-углеродным атомом, так и с аминогруппой.

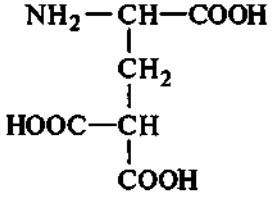


Пролин

Некоторые функциональные группы в радикалах аминокислот появляются после синтеза белка.



4-Гидроксипролин



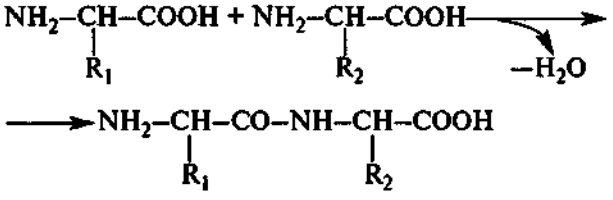
γ-Карбоксиглутаминовая кислота

3. **Аминокислоты различаются по их растворимости в воде.** Это связано со способностью радикалов взаимодействовать с водой (гидратироваться).

К гидрофильным относятся радикалы, содержащие анионные, катионные и полярные незаряженные функциональные группы.

К гидрофобным относятся радикалы, содержащие метильные группы, алифатические цепи или циклы.

4. **Пептидные связи соединяют аминокислоты в пептиды.** α-Карбоксильная группа одной аминокислоты может реагировать с α-аминогруппой другой аминокислоты с образованием **пептидной связи.**



Пептидные цепи белков представляют собой полипептиды, т.е. линейные полимеры α-аминокислот, соединенных пептидной связью (рис. 1. 1).

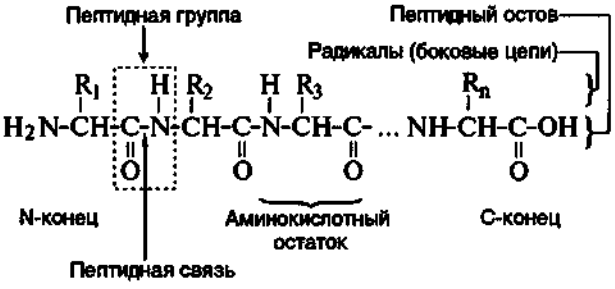



**Рис. 1.1.** Строение пептидной цепи.

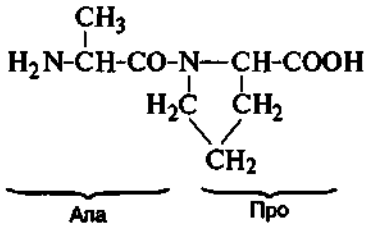
Мономеры аминокислот, входящих в состав полипептидов, называются **аминокислотными остатками.** Цепь повторяющихся групп —NH—CH—CO— называется **пептидным остовом.**

Аминокислотный остаток, имеющий свободную α-аминогруппу, называется N-концевым, а имеющий свободную α-карбоксильную группу – С-концевым.

Пептиды пишутся и читаются с N-конца.

Пептидная связь, образуемая иминогруппой пролина, отличается от других пептидных свя-

зей: у атома азота пептидной группы отсутствует водород, вместо него имеется связь с радикалом.




Аланилпролин

Пептиды различаются количеством аминокислот, аминокислотным составом и порядком соединения аминокислот. Сер–Ала–Глу–Гис и Гис–Глу–Ала–Сер – два разных пептида.

Пептидные связи очень прочные, и для их химического неферментативного гидролиза требуются жесткие условия: высокие температура и давление, кислая среда и длительное время.

В живой клетке, где нет таких условий, пептидные связи могут разрываться с помощью протеолитических ферментов, называемых протеазами или пептидгидролазами.

Наличие пептидных связей в белке можно определить с помощью биуретовой реакции.

Свободное вращение в пептидном остове возможно между атомом азота пептидной группы и соседним α-углеродным атомом, а также между α-углеродным атомом и углеродом карбонильной группы. Благодаря этому линейная структура может приобретать более сложную пространственную конформацию.

## 1.1.1. Задания

**1.** Заполните табл. 1.1.

**Таблица 1.1.** Классификация аминокислот по полярности радикалов

| Свойства радикала | Полное и сокращенное название аминокислот | Строение аминокислот | Название функциональных групп радикалов |
|---|---|---|---|
| **Гидрофобные** | | | |
| **Гидрофильные:** | | | |
| незаряженные | | | |
| анионные | | | |
| катионные | | | |

**2.** Напишите формулу пентапептида:
Асп–Вал– Глу–Фен–Лиз.

**3.** Выделите в пептиде повторяющиеся группы, образующие пептидный остов, и вариабельные группы, представленные радикалами аминокислот.

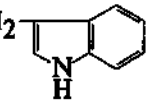
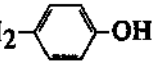
**4.** Обозначьте в пептиде N- и С-концы.

**5.** Подчеркните пептидные связи.

**6.** Напишите другой пептид, состоящий из тех же аминокислот.

## 1.1.2. Проверьте ваши знания

**1. Укажите аминокислоты, которым принадлежат следующие радикалы:**

1. $-CH_2-CH_2-CONH_2$
2. $-CH_2-CH(CH_3)_2$
3. $-(CH_2)_2-S-CH_3$
4. 
5. $-(CH_2)_3-CH_2-NH_2$
6. 

А. Про.
Б. Глу.
В. Тир.
Г. Мет.
Д. Глн.
Е. Лей.
Ж. Три.
З. Лиз.
И. Тре.

**2. Классифицируйте аминокислоты по полярности радикалов:**

1. Иле.
2. Асн.
3. Глу.
4. Гис.
5. Сер.

А. Полярная с катионной группой.
Б. Полярная с анионной группой.
В. Полярная незаряженная.
Г. Неполярная.

## ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ

**Первичная структура белка несет информацию о его пространственной структуре.**

1. Аминокислотные остатки в пептидной цепи белков чередуются не случайным образом, а расположены в определенном порядке. Линейная последовательность аминокислотных остатков в полипептидной цепи называется **первичной структурой белка.**

2. Первичная структура каждого индивидуального белка закодирована в молекуле ДНК (участке, называемом геном) и реализуется в ходе транскрипции (переписывания информации на мРНК) и трансляции (синтез пептидной цепи).

3. Каждый из 50 000 индивидуальных белков организма человека имеет **уникальную** для данного индивидуального белка первичную структуру. Все молекулы индивидуального белка (например, альбумина) имеют одинаковое чередование аминокислотных остатков, отличающее альбумин от любого другого индивидуального белка.

4. Последовательность аминокислотных остатков в пептидной цепи можно рассматривать как форму записи некоторой информации.

Эта информация диктует пространственную укладку длинной линейной пептидной цепи в более компактную трехмерную структуру.

## КОНФОРМАЦИЯ БЕЛКОВ

1. Линейные полипептидные цепи индивидуальных белков за счет взаимодействия функциональных групп аминокислот приобретают определенную пространственную трехмерную структуру, или конформацию. В глобулярных белках различают два основных типа **конформации** пептидных цепей: вторичную и третичную структуры.

## ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ

2. **Вторичная структура белков** – это пространственная структура, образующаяся в результате взаимодействий между функциональными группами пептидного остова. При этом пептидная цепь может приобретать регулярные структуры двух типов: **α-спирали** и **β-структуры.**

В **α-спирали** водородные связи образуются между атомом кислорода карбоксильной группы и водородом амидного азота пептидного остова через 4 аминокислоты; боковые цепи аминокислотных остатков располагаются по периферии спирали, не участвуя в образовании водородных связей, формирующих вторичную структуру (рис. 1.2).

Большие объемные остатки или остатки с одинаковыми отталкивающимися зарядами препятствуют формированию α-спирали.

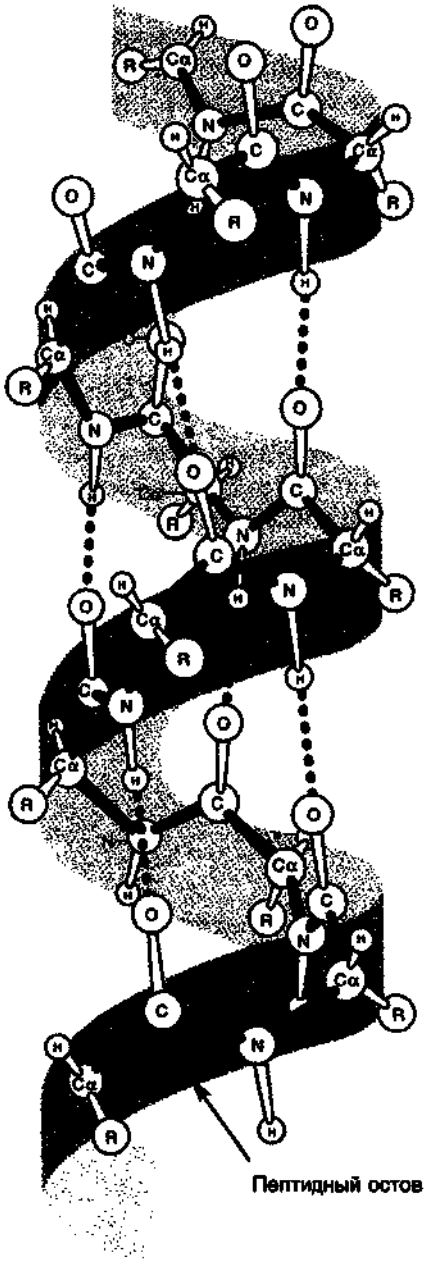



**Рис. 1.2.** Вторичная структура белка – α-спираль.

Остаток пролина прерывает α-спираль благодаря его кольцевой структуре и невозможности образования водородной связи из-за отсутствия водорода у атома азота в пептидной цепи.

**β-Структура** формируется между линейными областями одной полипептидной цепи, образуя при этом складки, или между разными полипептидными цепями. Полипептидные цепи или их части могут формировать **параллельные** (N- и С-концы взаимодействующих пептидных цепей совпадают) или **антипараллельные** (N- и С-концы взаимодействующих пептидных цепей лежат в противоположных направлениях) **β-структуры** (рис. 1.3).

В белках также встречаются области с нерегулярной вторичной структурой, которые называются **беспорядочными клубками**, хотя эти структуры не так сильно изменяются от одной молекулы белка к другой.

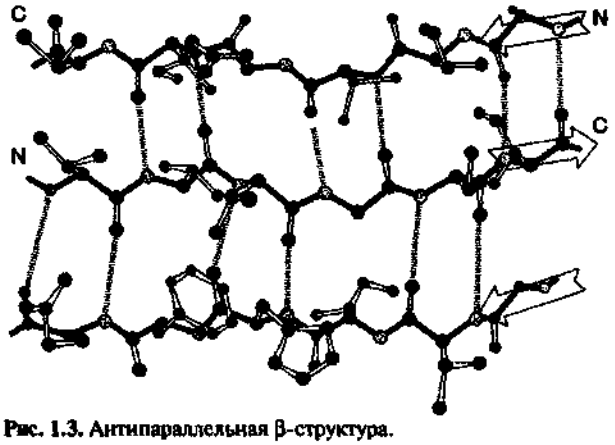



**Рис. 1.3.** Антипараллельная β-структура.

## ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ

3. **Третичная структура белка** – это трехмерная пространственная структура, образующаяся за счет взаимодействий между радикалами аминокислот, которые могут располагаться на значительном расстоянии друг от друга в пептидной цепи.

Гидрофобные радикалы аминокислот имеют тенденцию к объединению внутри глобулярной структуры белков с помощью так называемых **гидрофобных взаимодействий** и межмолекулярных ван-дер-ваальсовых сил, образуя плотное гидрофобное ядро. Гидрофильные ионизированные и неионизированные радикалы аминокислот в основном расположены на поверхности белка и определяют его растворимость в воде.

Гидрофильные аминокислоты, оказавшиеся внутри гидрофобного ядра, могут взаимодействовать друг с другом с помощью **ионных** и **водородных связей** (рис. 1.4).

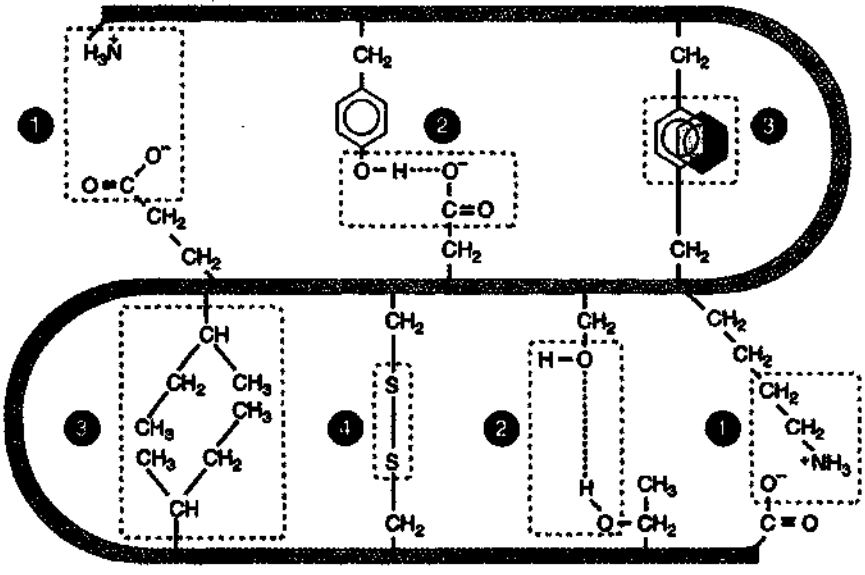



**Рис. 1.4.** Типы связей, возникающие между радикалами аминокислот при формировании третичной структуры белка.
1 – ионная связь; 2 – водородная связь; 3 – гидрофобные взаимодействия; 4 – дисульфидная связь.

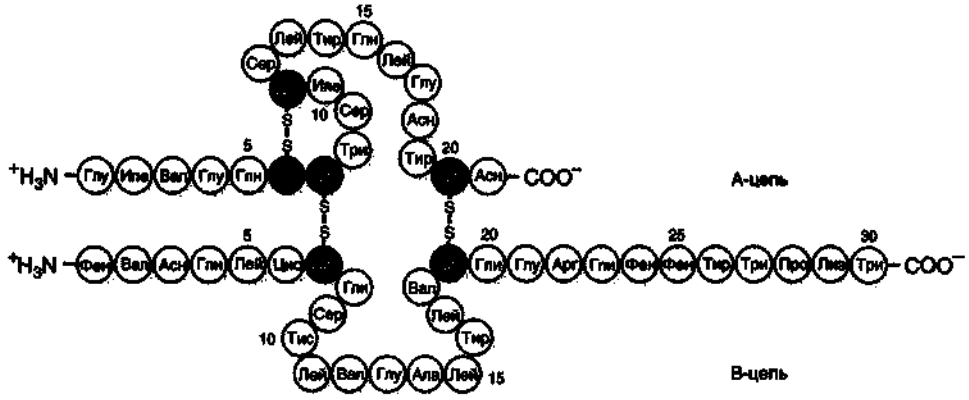



**Рис. 1.5.** Дисульфидные связи в структуре инсулина человека.

Ионные, водородные и гидрофобные связи относятся к числу слабых: их энергия ненамного превышает энергию теплового движения молекул при комнатной температуре.

Конформация белка поддерживается за счет возникновения множества таких слабых связей.

**Конформационная лабильность белков** — это способность белков к небольшим изменениям конформации за счет разрыва одних и образования других слабых связей.

Третичная структура некоторых белков стабилизирована **дисульфидными связями**, образующимися за счет взаимодействия SH-групп двух остатков цистеина.

Большинство внутриклеточных белков не имеет ковалентных дисульфидных связей. Их наличие характерно для секретируемых клеткой белков, например дисульфидные связи имеются в молекулах инсулина, иммуноглобулинов.

**Инсулин** – белковый гормон, синтезирующийся в β-клетках поджелудочной железы. Секретируется клетками в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. В структуре инсулина имеются 2 дисульфидные связи, соединяющие 2 полипептидные А- и В-цепи, и 1 дисульфидная связь внутри А-цепи (рис. 1.5).

Особенности вторичной структуры белков оказывают влияние на характер межрадикальных взаимодействий и третичную структуру.

4. Некоторый специфический порядок чередования вторичных структур наблюдается во многих разных по структуре и функциям белках и носит название супервторичной структуры.

Такие **упорядоченные структуры часто обозначают как структурные мотивы**, которые имеют специфические названия: «α-спираль—поворот—α-спираль», «лейциновая застежка-молния», «цинковые пальцы», «структура β-бочонка» и др.

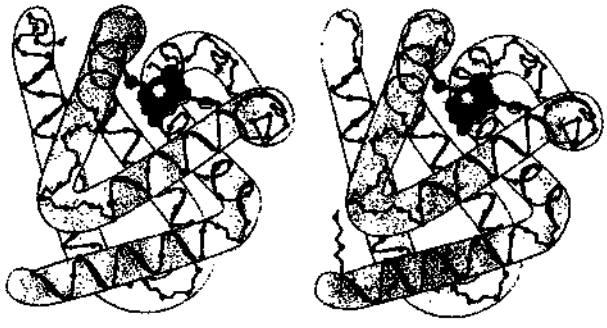
По наличию α-спиралей и β-структур глобулярные белки могут быть разделены на 4 категории:

1. В первую категорию включены белки, в которых имеются только α-спирали, например миоглобин и гемоглобин (рис. 1.6).

2. Во вторую категорию включены белки, в которых имеются α-спирали и β-структуры. При этом α- и β-структуры часто образуют однотипные сочетания, встречающиеся в разных индивидуальных белках.

Пример. **Супервторичная структура типа β-бочонка.**

Фермент триозофосфатизомераза имеет супервторичную структуру типа β-бочонка, где каждая β-структура расположена внутри β-бочонка и связана с α-спиральным участком полипептидной



*а* *б*

**Рис. 1.6.** Вторичная структура миоглобина (*а*) и β-цепи гемоглобина (*б*), содержащие 8 α-спиралей.

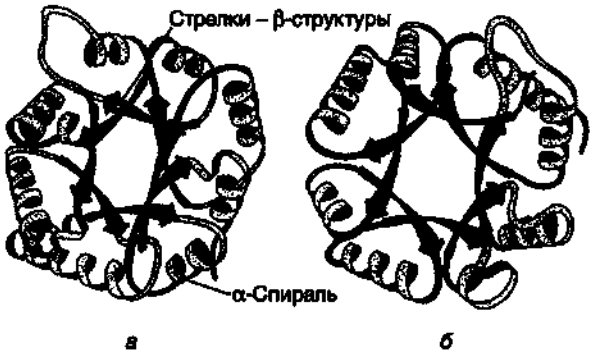



**Рис. 1.7.** Супервторичная структура типа β-бочонка.
*а* – триозофосфатизомераза; *б* – домен пируваткиназы.

цепи, находящимся на поверхности молекулы (рис. 1.7, *а*).

Такая же супервторичная структура обнаружена в одном из доменов молекулы фермента пируваткиназы (рис. 1.7, *б*). Доменом называют часть молекулы, по структуре напоминающую самостоятельный глобулярный белок.

Еще один пример формирования супервторичной структуры, имеющей β-структуры и α-спирали. В одном из доменов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и фосфоглицераткиназы в центре расположены β-структуры полипептидной цепи в виде скрученного листа и каждая β-структура связана с α-спиральным участком, расположенным на поверхности молекулы (рис. 1.8).

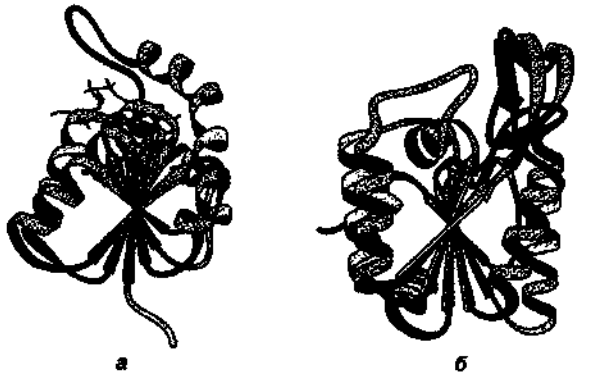



**Рис. 1.8.** Вторичная структура, характерная для многих ферментов.
*а* –домен лактатдегидрогеназы; *б* – домен фосфоглицераткиназы.

3. В третью категорию включены белки, имеющие только вторичную β-структуру. Такие структуры обнаружены в иммуноглобулинах, в ферменте супероксиддисмутазе (рис. 1.9).

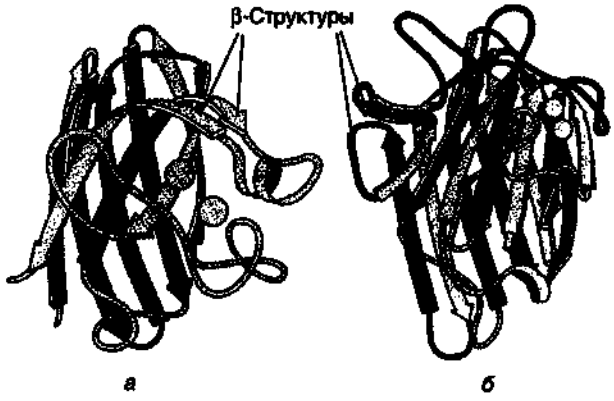



**Рис. 1.9.** Вторичная структура константного домена иммуноглобулина (*а*) и фермента супероксиддисмутазы (*б*).

4. В четвертую категорию включены белки, имеющие в своем составе лишь незначительное количество регулярных вторичных структур. К таким белкам можно отнести небольшие богатые цистином белки или металлопротеины.

В ДНК-связывающих белках имеются общие виды супервторичных структур: **«α-спираль–поворот–α-спираль», «лейциновая застежка-молния», «цинковые пальцы»**. ДНК-связывающие белки содержат центр связывания, комплементарный участку ДНК с определенной нуклеотидной последовательностью. Эти белки участвуют в регуляции действия генов.

**«α-Спираль–поворот–α-спираль»**

Двуспиральная структура ДНК имеет 2 бороздки: большую и малую. Большая бороздка хорошо приспособлена для связывания белков, имеющих небольшие α-спиральные участки.

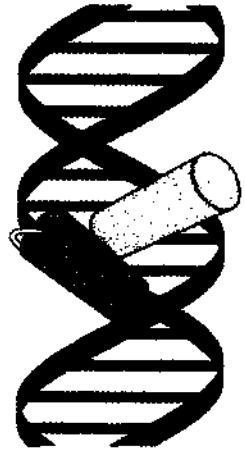


**Рис. 1.10.** Связывание супервторичной структуры «α-спираль–поворот–α-спираль» в большой бороздке ДНК.

В данный структурный мотив входят 2 α-спирали: одна более короткая, другая более длинная, соединенные поворотом полипептидной цепи (рис. 1.10).

Более короткая α-спираль располагается поперек бороздки ДНК, а более длинная α-спираль находится в большой бороздке, образуя нековалентные специфические связи радикалов аминокислот с нуклеотидами ДНК.

Часто белки, имеющие такую структуру, образуют димеры, в результате олигомерный белок имеет 2 супервторичные структуры.

Они располагаются на определенном расстоянии друг от друга и выступают над поверхностью белка (рис. 1.11).

Две такие структуры могут связываться с ДНК в смежных областях больших бороздок без значительных изменений в структуре белков.

**«Цинковый палец»**

«Цинковый палец» – фрагмент белка, содержащий около 20 аминокислотных остатков (рис. 1.12).

Атом цинка связан с радикалами 4 аминокислот: 2 остатков цистеина и 2 – гистидина.

В некоторых случаях вместо остатков гистидина находятся остатки цистеина.

Два близко лежащих остатка цистеина отделены от двух других остатков Гис или Цис последовательностью, состоящей примерно из 12 аминокислотных остатков.




**Рис. 1.11.** Связывание димера ДНК-связывающего белка с молекулой ДНК в 2 смежных областях.

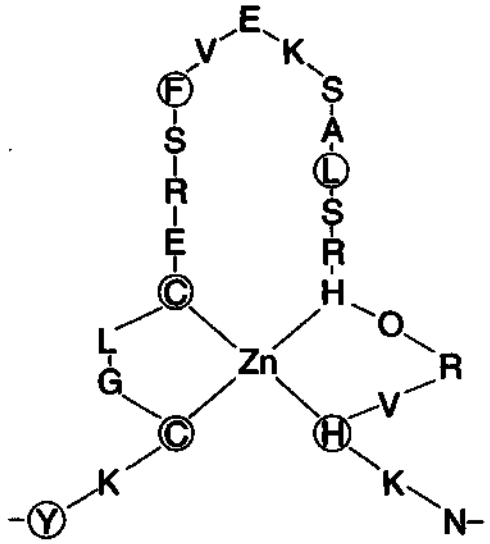



**Рис. 1.12.** Структура участка ДНК-связывающих белков в форме «цинкового пальца».

Этот участок белка образует α-спираль, которая может специфично связываться с регуляторными участками большой бороздки ДНК.

Специфичность связывания индивидуального регуляторного ДНК-связывающего белка зависит от последовательности аминокислотных остатков, расположенных в области «цинкового пальца».

**«Лейциновая застежка-молния»**

Взаимодействующие белки имеют α-спиральный участок, содержащий по крайней мере 4 остатка лейцина.

Лейциновые остатки расположены через 6 аминокислот один от другого.

Так как каждый виток α-спирали содержит 3,6-аминокислотного остатка, радикалы лейцина находятся на поверхности каждого второго витка.

Лейциновые остатки α-спирали одного белка могут взаимодействовать с лейциновыми остатками другого белка (гидрофобные взаимодействия), соединяя их вместе (рис. 1.13).

Многие ДНК-связывающие белки взаимодействуют с ДНК в виде олигомерных структур, где субъединицы связываются друг с другом «лейциновыми застежками». Примером таких белков могут служить гистоны.

**Гистоны** – ядерные белки, в состав которых входит большое количество положительно заряженных аминокислот – аргинина и лизина (до 80%).

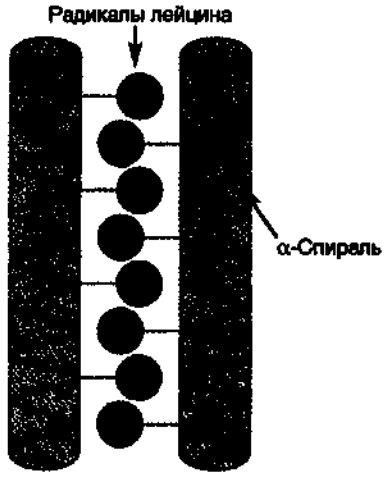



**Рис. 1.13. «Лейциновая застежка-молния» между α-спиральными участками 2 белков.**

Молекулы гистонов объединяются в олигомерные комплексы, содержащие 8 мономеров с помощью «лейциновых застежек», несмотря на сильный положительный заряд этих молекул.

**Резюме.** Все молекулы индивидуального белка, имеющие идентичную первичную структуру, приобретают в растворе одинаковую конформацию.

Таким образом, **характер пространственной укладки пептидной цепи определяется аминокислотным составом и чередованием аминокислотных остатков в цепи.** Следовательно, конформация – такая же специфическая характеристика индивидуального белка, как и первичная структура.

## 1.1.3. Задания

1. Дайте определение вторичной, супервторичной, третичной структур, конформации белков, приведите примеры данных структур.
2. Напишите формулу гексапептида, содержащего 2 аминокислотных остатка с гидрофобными радикалами, 2 – с катионными радикалами, по одному – с гидрофильными незаряженными и анионными радикалами.

На рисунке: а) подчеркните пептидные связи;
б) покажите пунктиром связи, возникновение которых приводит к образованию α-спирали;
в) выпишите аминокислотные остатки пептида, радикалы которых могут участвовать в гидрофобных взаимодействиях (а), в образовании водородных (б) и ионных (в) связей.

## 1.1.4. Проверьте ваши знания

1.
А. Глицин.
Б. Аспарагиновая кислота.
В. Лейцин.
Г. Аргинин.
Д. Серин.

1. Аминокислота, располагающаяся преимущественно внутри белковой глобулы.
2. Аминокислота, способная образовать ионную связь с Лиз.
3. Аминокислота, образующая водородную связь с Асп.

2.
А. Неполярные радикалы аминокислот.
Б. Полярные анионные радикалы.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Предпочтительное расположение – на поверхности белковой молекулы.
2. Взаимодействие их функциональных групп формирует вторичную структуру.
3. Предпочтительное расположение – внутри белковой молекулы.
4. Участвуют в формировании третичной структуры.

3. Какому уровню структурной организации белка соответствует каждый тип связи?
А. Вторичная структура.
Б. Третичная структура.
В. Обе.
Г. Ни одна.

1. Связь между карбоксильными и аминогруппами радикалов аминокислот.
2. Связь между α-амино- и α-карбоксильными группами аминокислот.
3. Водородные связи между атомами пептидного остова.
4. Слабые связи между функциональными группами аминокислот.

# ТЕМА 1.2. ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БЕЛКОВ

## АКТИВНЫЙ ЦЕНТР БЕЛКА И СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕЛКА С ЛИГАНДОМ

Информация, записанная в линейной последовательности аминокислотных остатков в пептидной цепи, воспроизводится в пространственную структуру.

1. **Центр связывания белка с лигандом, или активный центр.** На поверхности глобулы образуется участок, который может присоединять к себе другие молекулы, называемые **лигандами**.

**Центр связывания с лигандом, или активный центр**, формируется из радикалов аминокислотных остатков, сближенных на уровне третичной структуры. В линейной пептидной цепи они могут находиться на расстоянии, значительно удаленном друг от друга.

2. Белки проявляют **высокую специфичность** (избирательность) при взаимодействии с лигандом.

3. Высокая специфичность взаимодействия белка с лигандом обеспечивается комплементарностью структуры активного центра структуре лиганда. **Комплементарность** – это пространственное и химическое соответствие взаимодействующих поверхностей.

4. В основе функционирования белков лежит их специфическое взаимодействие с лигандами.

50 000 индивидуальных белков, содержащих уникальные первичные структуры, формируют уникальные активные центры, способные связываться только со специфическими лигандами и благодаря особенностям строения активного центра проявлять свойственные им функции.

Можно сказать, что **в первичной структуре содержится информация о функции белков.**

**Миоглобин (Mb)** – белок, находящийся в красных мышцах. Участвует в создании запасов $O_2$. Содержит белковую часть – апоMb и небелковую часть – гем. Первичная структура апоMb представлена последовательностью из 153 аминокислот. Вторичная структура содержит 8 α-спиралей (называемых латинскими буквами от A до H), содержащих от 7 до 23 аминокислот. Третичная структура имеет вид компактной глобулы, образованной за счет петель и поворотов в области неспирализованных участков белка.

Внутренняя часть молекулы почти целиком состоит из гидрофобных радикалов, за исключением 2 остатков Гис, располагающихся в активном центре.

Гем – специфический лиганд апоMb. Он взаимодействует с апоMb в углублении между 2 спиралями F и E. Гидрофобные пиррольные кольца гема окружены гидрофобными радикалами апоMb, в частности $Три_{39}$ и $Фен_{138}$. В активный центр Mb входят также 2 остатка Гис: $Гис_{64}$ и $Гис_{93}$. $Гис_{93}$ необходим для образования координационной связи с атомом $Fe^{2+}$ гема.

Другой $Гис_{64}$ необходим для правильной ориентации другого лиганда – $O_2$ при взаимодействии его с $Fe^{2+}$ гема. Микроокружение гема создает условия для обратимого связывания $O_2$ с $Fe^{2+}$ и препятствует его окислению в $Fe^{3+}$ (рис. 1.14).

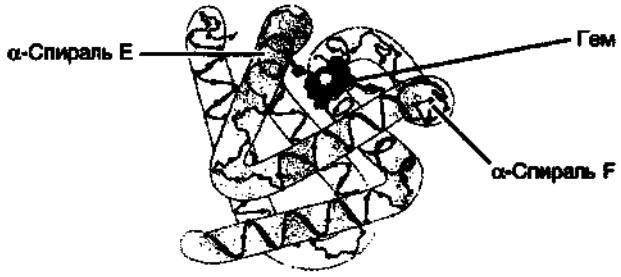



**Рис. 1.14.** Структура миоглобина.

## ДОМЕННАЯ СТРУКТУРА И ЕЕ РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ БЕЛКОВ

1. Длинные полипептидные цепи часто складываются в несколько компактных, относительно независимых областей. Они имеют самостоятельную третичную структуру, напоминающую таковую глобулярных белков, и называются **доменами**.

Благодаря доменной структуре белков легче формируется их трехмерная структура.

2. Центры связывания белка с лигандом часто располагаются между доменами (например, центр связывания трипсина с его лигандом – пищевым белком). Разные домены в белке могут перемещаться относительно друг друга при взаимодействии с лигандом (например, в молекуле гексокиназы).

В некоторых белках домены выполняют самостоятельные функции, связываясь с различными лигандами. Такие белки называются многофункциональными белками.

**Трипсин** – протеолитический фермент, участвующий в гидролизе пептидных связей в молекулах пищевых белков в кишечнике. В молекуле трипсина имеется 2 домена, разделенных бороздкой. На внутренней поверхности этих доменов, формирующих бороздку, располагаются радикалы $Сер_{177}$, $Гис_{40}$ и $Асп_{85}$, участвующих в связывании фермента с пептидами и их гидролизе.

**Гексокиназа** – фермент, катализирующий фосфорилирование глюкозы с помощью АТФ. Активный центр располагается в расщелине между 2 доменами. При связывании гексокиназы с глюкозой окружающие ее домены смыкаются и субстрат оказывается в «ловушке», где протекает фосфорилирование (рис. 1.15).

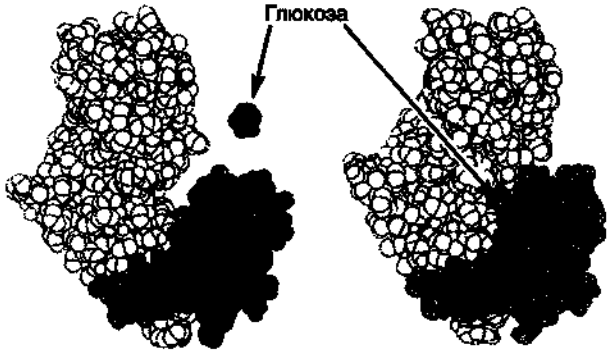



**Рис. 1.15.** Связывание гексокиназы с глюкозой.

3. Лигандами, взаимодействующими с трехмерной структурой пептидной цепи, могут быть не только низкомолекулярные органические и неорганические молекулы, но и макромолекулы – ДНК (см. рассмотренные выше примеры с ДНК-связывающими белками), РНК, полисахариды, белки. В этих случаях белок узнает определенный участок лиганда, соразмерный и комплементарный центру связывания.

## ИНГИБИТОРЫ БЕЛКОВЫХ ФУНКЦИЙ

Взаимодействие белков с лигандами специфично. Однако всегда можно подобрать другое вещество, которое также могло бы взаимодействовать с белком в активном или ином участке молекулы.

1. Вещество, взаимодействующее с белком и подавляющее его функцию, называется **ингибитором.** Ингибиторы белковых функций могут быть лекарствами и ядами.

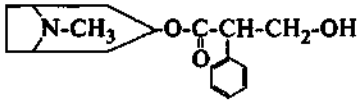
2. Вещество, по структуре похожее на природный лиганд, называют структурным аналогом лиганда или неприродным лигандом. Оно также взаимодействует с белком в активном центре.

3. Лиганд и ингибитор конкурируют друг с другом за связывание в одном центре связывания. Такие ингибиторы называются **конкурентными.**

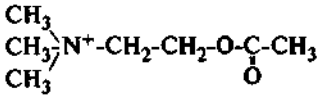
4. Многие лекарственные препараты являются ингибиторами белковых функций. Некоторые из них получаются при химической модификации природных лигандов.

**Ацетилхолин** – медиатор передачи возбуждения в холинергических синапсах. Для проведения возбуждения выделившийся в синаптическую щель ацетилхолин должен взаимодействовать с белком-рецептором постсинаптической мембраны. Обнаружены два типа рецепторов, взаимодействующих с ацетилхолином: М и Н. М-рецептор избирательно взаимодействует с мускарином (токсином мухомора), а Н-рецептор – с никотином.

Специфическим ингибитором М-холинорецепторов является атропин. Он содержится в растениях красавке и белене.




Атропин

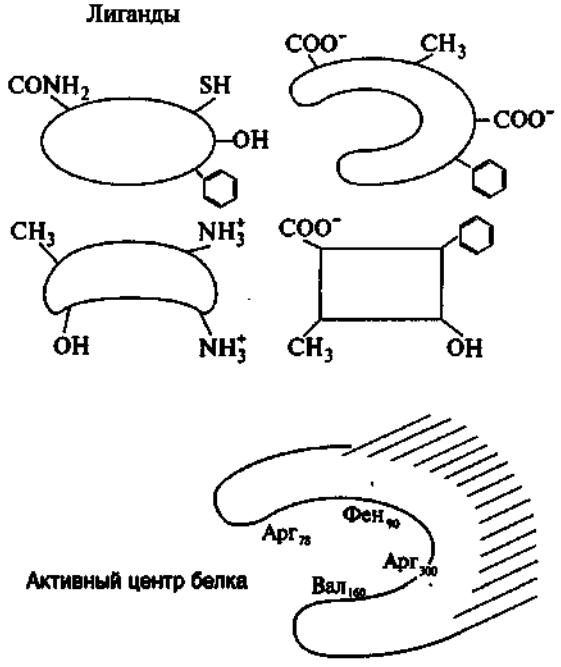



Ацетилхолин

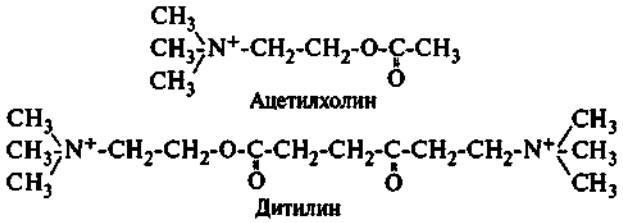
Атропин имеет в структуре схожие с ацетилхолином функциональные группы (конкурентный ингибитор рецептора). Учитывая, что связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами вызывает сокращение многих гладких мышц, атропин используется как лекарство, снимающее их спазм (спазмолитик). М-холинорецепторы имеются и в ЦНС.

## 1.2.1. **Задания**

1. Решите задачу. Специфичность взаимодействия белков с лигандом обеспечивается комплементарностью структуры центров связывания структуре лиганда.
В активный центр белка входят 4 аминокислотных остатка (см. схему активного центра белка).




Ответьте на вопросы:
   а) какой из указанных лигандов с наибольшей вероятностью будет взаимодействовать с активным центром данного белка и почему?
   б) какие типы связей возникают в процессе образования комплекса белок—лиганд.
   в) какой из указанных лигандов с наибольшей вероятностью может быть ингибитором функции данного белка и почему?
2. Постройте рассказ на тему, определяемую следующими терминами: «пептидная цепь», «линейная запись информации», «пространственная запись информации», «функция белка».
3. Решите задачу. Ацетилхолин – медиатор передачи возбуждения в нервно-мышечных синапсах. Дитилин – лекарство, применяемое при некоторых операциях для расслабления мышц, так как дитилин нарушает передачу нервного импульса через нервно-мышечные синапсы и вызывает миорелаксацию.
Выполните задание:
   а) сравните структуру ацетилхолина и дитилина;




   б) опишите механизм расслабляющего действия дитилина, используя следующие ключевые слова: рецептор ацетилхолина, постсинаптическая мембрана, структурный аналог, ингибитор, центр связывания с лигандом.

## 1.2.2. **Проверьте ваши знания**

1. Центр связывания белка с лигандом представляет собой (выберите наиболее полный ответ):
   А. Фрагмент полипептидной цепи.
   Б. Совокупность радикалов, сближенных на уровне третичной структуры.
   В. Фрагмент пептидного остова.
   Г. Участок поверхности белковой молекулы, комплементарный лиганду.
   Д. Простетическую небелковую группу.
2.
   А. Ацетилхолин.
   Б. Атропин.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Нейромедиатор.
   2. Гормон.
   3. Структурный аналог природного лиганда.
   4. Взаимодействует с белком-рецептором в активном центре.
3. Какие биохимические механизмы лежат в основе поговорки «белены объелся» (отравление белеными вызывает двигательное и психическое возбуждение, судороги, галлюцинации, признаки понижения тонуса гладких мышц радужной оболочки, бронхов, органов брюшной полости)?
Ответьте на вопросы:
   а) какое химическое вещество, присутствующее в белене, вызывает данные симптомы отравления?
   б) с какими молекулами взаимодействует данное вещество в организме?
   в) почему возможно данное взаимодействие?
   г) как называются такие вещества?
   д) постройте рассказ на тему, определяемую следующими терминами: «рецептор постсинаптической мембраны», «природный лиганд», «конкурентный ингибитор», «наличие похожих функциональных групп», «нарушение проведения нервного импульса».

2. Заказ № 2215.

# ОЛИГОМЕРНЫЕ БЕЛКИ. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ГЕМОГЛОБИНА

1. Многие белки имеют в своем составе несколько полипептидных цепей. Такие белки называют **олигомерными**, а отдельные цепи – **протомерами**. Протомеры в олигомерном белке соединены множеством слабых, нековалентных связей (гидрофобных, ионных, водородных).

Взаимодействие протомеров осуществляется благодаря комплементарности их контактирующих поверхностей.

Количество протомеров в белках может сильно варьировать: гемоглобин содержит 4 протомера, фермент аспартаттранскарбамоилаза – 12 протомеров, в белок вируса табачной мозаики входит 2120 протомеров, соединенных нековалентными связями. Следовательно, белки с четвертичной структурой могут иметь очень большую молекулярную массу.

2. Взаимодействие одного протомера с другими можно рассматривать как частный случай взаимодействия белка с лигандом. Каждый протомер служит лигандом для других протомеров.

3. **Количество и порядок соединения протомеров в белке называется четвертичной структурой.**

# ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОЛИГОМЕРНЫХ БЕЛКОВ

1. Олигомерные белки могут содержать разное количество протомеров (например, димеры, тетрамеры, гексамеры и т. д.).

2. В состав олигомерных белков могут входить одинаковые или разные протомеры, например гомодимеры – белки содержащие 2 одинаковых протомера, гетеродимеры – белки, содержащие 2 разных протомера.

3. Различные по структуре протомеры могут связывать разные лиганды.

4. Взаимодействие одного протомера со специфическим лигандом вызывает конформационные изменения всего олигомерного белка и изменяет сродство других протомеров к лигандам. Это явление носит название **кооперативных изменений конформации протомеров**.

5. У олигомерных белков появляется новое по сравнению с одноцепочечными белками свойство – способность к аллостерической регуляции их функций.

**Гемоглобин – олигомерный белок, функция которого регулируется различными лигандами.**

1. Гемоглобин (Hb) – сложный олигомерный белок, содержащийся в эритроцитах. Он состоит из 4 протомеров, соединенных нековалентными связями.

2. Hb – белок, родственный миоглобину. Вторичная и третичная структуры миоглобина и протомеров Hb очень сходны, несмотря на то что в первичной структуре полипептидных цепей идентичны только 24 аминокислотных остатка (каждый протомер содержит 8 α-спиралей, обозначаемых буквами от A до H).

Следовательно, белки, значительно различающиеся по аминокислотной последовательности, могут приобретать сходные пространственные структуры.

3. Каждый протомер Hb в белке связан с небелковой частью – гемом и 3 другими протомерами.

4. Соединение белковой части Hb с гемом аналогично таковому у миоглобина: гидрофобные части гема окружены гидрофобными радикалами аминокислот, за исключением Гис F8 и Гис E7, которые расположены по обе стороны от плоскости гема и играют важную роль в связывании гемоглобина с $O_2$.

**Гемоглобины человека**

Гемоглобин A – тетрамер: ($2\alpha2\beta$). Составляет около 98% гемоглобина эритроцитов взрослого человека.

Гемоглобин $A_2$ – тетрамер ($2\alpha2\delta$). Его содержание в эритроцитах взрослого человека равно 2%.

Гемоглобин эмбриональный – тетрамер ($2\alpha2\varepsilon$). Обнаруживается на ранних этапах развития плода.

Гемоглобин F – тетрамер ($2\alpha2\gamma$). Приходит на смену раннему гемоглобину плода на 6-м месяце развития.

Таким образом, все типы гемоглобина содержат одинаковую α-цепь и различаются по второй цепи. **Основная функция гемоглобина – транспорт $O_2$ из легких в ткани.**

Структура гемоглобина обеспечивает:

1) быстрое насыщение гемоглобина кислородом в легких;

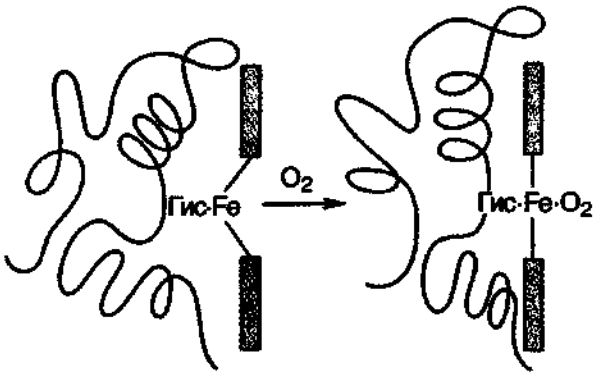



**Рис. 1.16.** Изменение конформации протомера гемоглобина при соединении с $O_2$.

2) способность Hb отдавать $O_2$ в капиллярах тканей при относительно высоком парциальном давлении $O_2$ (20—40 мм рт. ст.);
3) возможность регуляции сродства Hb к $O_2$, что отличает его от близкого по структуре, но мономерного белка – миоглобина.

**Кооперативные изменения конформации протомеров Hb ускоряют нагрузку белка $O_2$ в легких и разгрузку в тканях.**

1. $O_2$ связывается с протомерами Hb через $Fe^{2+}$, который соединен с 4 атомами азота пиррольных колец гема и образует одну координационную связь с Гис F8 белковой части протомера (рис. 1.16).

2. В дезоксигемоглобине благодаря этой связи атом $Fe^{2+}$ выступает из плоскости гема в направлении Гис F8. Связывание $O_2$ с оставшейся свободной координационной связью $Fe^{2+}$ происходит по другую сторону плоскости гема в области Гис E7.

3. Гис E7 не взаимодействует с $O_2$, но обеспечивает оптимальные условия для его связывания (рис. 1.17).

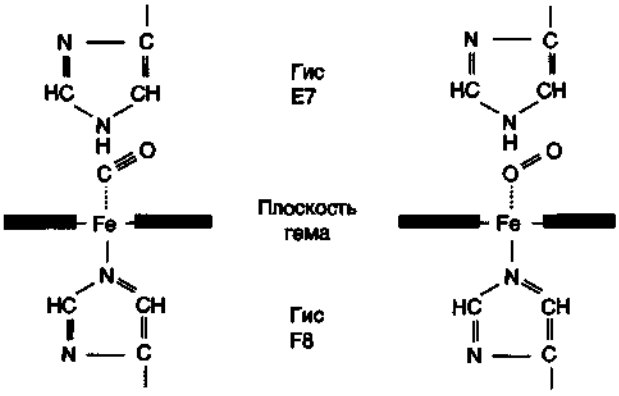



**Рис. 1.17.** Связывание $O_2$ и CO с гемом Hb.

4. Присоединение $O_2$ к атому $Fe^{2+}$ одного протомера вызывает его перемещение в плоскость гема, перемещение остатка Гис F8, связанного с ним, и изменение конформации этой и связанных с ней других полипептидных цепей.

5. Изменение конформации облегчает взаимодействие следующего протомера с $O_2$, что вновь вызывает кооперативные изменения конформации протомеров и ускорение связывания с очередной молекулой $O_2$.

Четвертая молекула $O_2$ присоединяется к гемоглобину в 300 раз легче, чем первая молекула (рис. 1.18).

В тканях каждая последующая молекула $O_2$ отщепляется легче, чем предыдущая, также за счет кооперативных изменений конформации протомеров.

**Роль Гис E7 в функционировании гемоглобина**

Гему свойственно высокое сродство к CO, его связывание со свободным гемом происходит примерно в 25 000 раз сильнее, чем связывание $O_2$.

В составе гемоглобина сродство CO к гему превышает сродство к $O_2$ всего в 200 раз.

Гис E7 создает оптимальные условия для связывания $O_2$ с гемом и ослабляет взаимодействие гема с CO (см. рис. 1.17).

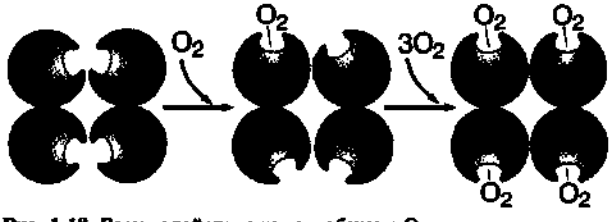



**Рис. 1.18.** Взаимодействие гемоглобина с $O_2$.

**Бисфосфоглицерат в капиллярах тканей, связываясь с дезоксигемоглобином, облегчает диссоциацию $O_2$ из оксигенированного Hb.**

1. В центре тетрамерной молекулы гемоглобина находится полость. Ее образуют аминокислотные остатки всех 4 протомеров (рис. 1.19).

2. В молекуле дезоксигемоглобина по сравнению с оксигемоглобином имеются дополнительные ионные связи, соединяющие протомеры. Вследствие этого размеры центральной полости меняются: увеличиваются в дезоксигемоглобине и уменьшаются в оксигемоглобине.

3. Центральная полость является местом присоединения 2,3-бисфосфоглицерата (2,3-БФГ) к гемоглобину. Из-за различия в размерах центральной полости 2,3-БФГ может присоединяться только к дезоксигемоглобину.

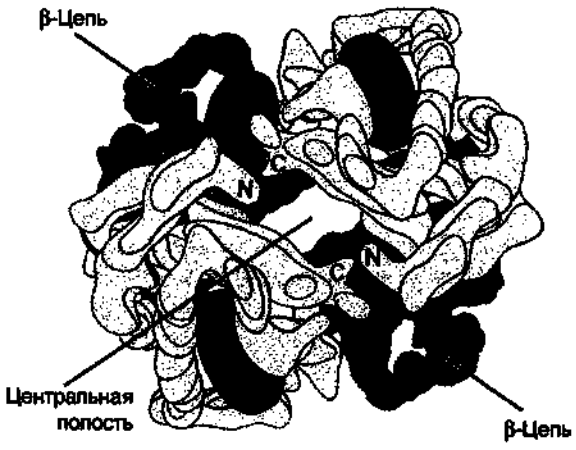



**Рис. 1.19.** Центральная полость в гемоглобине.

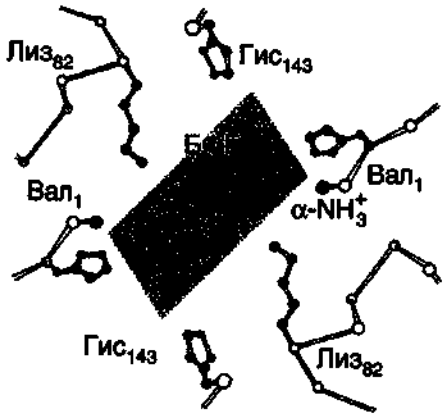
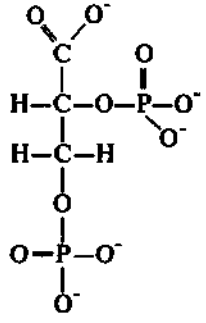



**Рис. 1.20.** БФГ в центральной полости дезоксигемоглобина. БФГ связывается с 3 положительно зараженными группами в каждой β-цепи.

4. 2,3-БФГ присоединяется к гемоглобину в ином по сравнению с $O_2$ участке. Такой лиганд называется **аллостерическим**. Центр, где связывается аллостерический лиганд, называется **аллостерическим центром**.

**2,3-Бисфосфоглицерат** – вещество, синтезируемое в эритроцитах из промежуточного продукта окисления глюкозы – 1,3-бисфосфоглицерата.



В нормальных условиях БФГ присутствует в довольно высоких концентрациях в эритроцитах и его суммарная концентрация (БФГ+HbБФГ) при циркуляции крови из легких в ткани и обратно не меняется. Количество БФГ в эритроцитах может увеличиваться при недостатке $O_2$ в тканях.

5. 2,3-БФГ имеет сильный отрицательный заряд и взаимодействует с 5 положительно заряженными группами 2β-цепей: α-аминогруппой валина на N-конце β-цепей, $Лиз_{82}$ и $Гис_{143}$ (рис. 1.20).

В результате взаимодействия 2,3-БФГ с дезоксигемоглобином образуется 5 дополнительных ионных связей, что снижает сродство гемоглобина к $O_2$.

6. В легких при высоком парциальном давлении кислород взаимодействует с Hb, изменяется конформация белка, уменьшается центральная полость и происходит вытеснение 2,3-БФГ.

$$HbO_2 + 2,3\text{-БФГ} \underset{\text{ткани}}{\overset{\text{легкие}}{\rightleftharpoons}} Hb \cdot 2,3\text{-БФГ} + O_2$$

**$CO_2$ и $H^+$, образующиеся при катаболизме органических веществ, уменьшают сродство гемоглобина к $O_2$ пропорционально их концентрации.**

**Образование в тканях продуктов катаболизма органических веществ**

Окисление органических веществ происходит в митохондриях клеток с использованием $O_2$, доставляемого гемоглобином из легких.

В результате окисления веществ образуются основные конечные продукты распада: $CO_2$ и $H_2O$, количество которых пропорционально интенсивности процессов окисления.

1. $CO_2$ в эритроцитах под действием фермента карбангидразы превращается в угольную кислоту, которая диссоциирует на протон и ион бикарбоната:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

2. $H^+$ способны присоединяться к радикалам $Гис_{146}$ в α- и β-цепях гемоглобина, т.е. в участках, удаленных от гема. Протонирование гемоглобина снижает его сродство к $O_2$ и увеличивает поступление $O_2$ в ткани.

3. Увеличение освобождения $O_2$ гемоглобином в зависимости от концентрации $H^+$ называется эф-

фектом Бора (по имени датского физиолога Христиана Бора, впервые открывшего этот эффект).

4. В легких связывание $O_2$ с дезоксигемоглобином приводит к уменьшению сродства гемоглобина к $H^+$. Под действием карбангидразы в эритроцитах освободившиеся протоны взаимодействуют с бикарбонатами с образованием $CO_2$:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Образовавшийся $CO_2$ поступает в альвеолярное пространство и удаляется с выдыхаемым воздухом. Таким образом, количество освобождаемого гемоглобином $O_2$ в тканях регулируется продуктами катаболизма органических веществ: чем интенсивнее распад веществ и выше концентрация $CO_2$ и $H^+$, тем больше $O_2$ получают ткани за счет воздействия этих лигандов на гемоглобин и снижения его сродства к $O_2$.

**Резюме.** Олигомерные белки обладают новыми по сравнению с мономерными белками свойствами. Присоединение лигандов в участках, пространственно удаленных друг от друга (аллостерических), способно вызывать конформационные изменения во всем белке. Благодаря этому воздействие регуляторных лигандов может приспосабливать конформацию и функцию белка к изменениям, происходящим в среде.

## 1.2.3. Задания

1. Дайте определения понятиям: «протомер», «олигомерный белок», «четвертичная структура белка», «кооперативные взаимодействия протомеров», «аллостерическая регуляция».
2. Какими новыми свойствами по сравнению с мономером обладают олигомерные белки?
3. Какую роль играют гидрофобные радикалы аминокислот в формировании центра связывания протомеров гемоглобина с гемом? Постройте на эту тему рассказ, используя следующие термины: «гидрофобные группы гема», «активный центр протомеров гемоглобина», «третичная структура», «неполярный кислород».
4. Какую роль играют остатки Гис F8 и Гис E7 в связывании гемоглобина с $O_2$. Постройте рассказ, используя следующие термины: «$Fe^{2+}$», «координационная связь», «гидрофобные аминокислотные остатки», «остатки Гис F8 и Гис E7», «кооперативные изменения протомеров».

## 1.2.4. Проверьте ваши знания

**1.**

А. Первичная структура белка.
Б. Вторичная структура.
В. Супервторичная структура.
Г. Третичная структура.
Д. Четвертичная структура.

1. Пространственная структура белка, образованная за счет взаимодействия между радикалами аминокислот.
2. Однотипный порядок чередования регулярных вторичных структур, наблюдаемый у разных белков.
3. Пространственная структура белка, образованная водородными связями между атомами пептидного остова.

**2. Гемоглобин выполняет следующие функции:**

А. Транспорт $O_2$ из легких в ткани.
Б. Транспорт $H^+$ из тканей в легкие.
В. Поддержание постоянства pH крови.
Г. Транспорт $CO_2$ из легких в ткани.
Д. Транспорт $CO_2$ из тканей в легкие.

**3. Лигандом α-протомера гемоглобина может быть:**

А. Гем.
Б. Кислород.
В. β-Протомер.
Г. БФГ.
Д. α-Протомер.

**4.**

А. Миоглобин.
Б. Гемоглобин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Вторичная структура белка представлена только α-спиралями.
2. Белок может взаимодействовать с БФГ.
3. Транспортирует $O_2$ в митохондрии клеток.
4. Содержит одну полипептидную цепь.

**5. Причиной увеличения сродства к кислороду каждого из последующих протомеров является** (выберите наиболее полный ответ):

А. Изменение третичной структуры протомеров.
Б. Изменение связей, стабилизирующих четвертичную структуру протомеров.
В. Изменение взаиморасположения протомеров.
Г. Кооперативные изменения конформации протомеров.
Д. Изменение расположения атома железа в геме.

# ТЕМА 1.3. ДЕНАТУРАЦИЯ БЕЛКОВ И ПОДДЕРЖАНИЕ ИХ НАТИВНОЙ КОНФОРМАЦИИ В УСЛОВИЯХ КЛЕТКИ

**Денатурация белков** – это разрушение их нативной конформации, вызванное разрывом слабых связей, стабилизирующих пространственные структуры, при действии денатурирующих агентов. Денатурация сопровождается потерей биологической активности белка.

1. Уникальная трехмерная структура каждого белка разрушается, и все молекулы одного белка приобретают случайную конформацию, т.е. отличную от других таких же молекул.

2. Радикалы аминокислот, формирующие активный центр белка, оказываются пространственно удаленными друг от друга, т.е. разрушается специфический центр связывания белка с лигандом.

3. Гидрофобные радикалы, обычно находящиеся в гидрофобном ядре глобулярных белков, при денатурации оказываются на поверхности молекулы, тем самым создаются условия для агрегации белков. Агрегаты белков выпадают в осадок.

4. При денатурации белков не происходит разрушения их первичной структуры. Вспомните условия, в которых происходит гидролиз пептидных связей.

**Таблица 1.2.** Реагенты и условия, вызывающие денатурацию белков

| Денатурирующие агенты | Особенности действия реагента |
|---|---|
| Высокая температура (выше 60 °С) | Разрушение слабых связей в белке |
| Кислоты и щелочи | Изменение ионизации ионогенных групп, разрыв ионных и водородных связей |
| Мочевина | Разрушение внутримолекулярных водородных связей в результате образования водородных связей с мочевиной |
| Спирт, фенол, хлорамин | Разрушение гидрофобных и водородных связей |
| Соли тяжелых металлов | Образование нерастворимых солей белков и ионов тяжелых металлов |

**Применение денатурирующих агентов в биологических исследованиях и медицине**

1. В биохимических исследованиях перед определением в биологическом материале низкомолекулярных соединений обычно из раствора удаляют белки. Для этой цели чаще всего используется трихлоруксусная кислота (ТХУ). После добавления ТХУ в раствор денатурированные белки выпадают в осадок и легко удаляются фильтрованием (табл. 1.2).

2. В медицине денатурирующие агенты часто применяют для стерилизации медицинского инструмента и материала в автоклавах (денатурирующий агент – высокая температура) и в качестве антисептиков (спирт, фенол, хлорамин) для обработки загрязненных поверхностей, содержащих патогенную микрофлору.

## ФОРМИРОВАНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКА В УСЛОВИЯХ КЛЕТКИ

Индивидуальные белки – это продукты одного гена, имеют идентичную аминокислотную последовательность и в клетке приобретают одинаковую конформацию.

Фундаментальный вывод о том, что в **первичной структуре белка уже заложена информация о его конформации и функции**, был сделан на основе способности некоторых белков, в частности рибонуклеазы и миоглобина, к спонтанной ренативации.

Формирование пространственных структур белка осуществляется путем самосборки – самопроизвольного процесса, при котором пептидная цепь стремится принять в растворе конформацию с наименьшей свободной энергией.

**Денатурация и ренативация рибонуклеазы**

Рибонуклеаза – фермент, разрушающий связи между отдельными нуклеотидами в молекуле РНК.

Этот глобулярный белок имеет одну полипептидную цепь, третичная структура которой стабилизирована множеством слабых и 4 дисульфидными связями.

Обработка рибонуклеазы мочевиной, разрушающей водородные связи в молекуле, и восстановителем, разрывающим дисульфидные связи, приводит к денатурации фермента и потере его активности.

Удаление денатурирующих агентов диализом приводит к восстановлению конформации и функции белка, т.е. к **ренативации**.

**Молекулярные шапероны предотвращают денатурацию белков**

1. Так как конформация белков поддерживается благодаря слабым связям, в условиях клетки они могут денатурировать, хотя и с меньшей скоростью, чем при высокой температуре.

2. Самопроизвольная ренативация белков затруднена, так как из-за их высокой концентрации существует большая вероятность агрегации частично денатурированных молекул.

3. В клетках имеются белки – **молекулярные шапероны**, которые обладают способностью связываться с частично денатурированными, находящимися в неустойчивом, склонном к агрегации состоянии белками и восстанавливать их нативную конформацию.

4. Вначале эти белки были обнаружены как **белки теплового шока**, так как их синтез усиливался при стрессовых воздействиях на клетку, например при повышении температуры.

5. Шапероны (Ш) классифицируются по массе субъединиц. Высокомолекулярные шапероны имеют массу от 60 до 100 кД. Среди них наиболее изучены три класса: Ш-60, Ш-70 и Ш-90. Каждый класс включает семейство родственных белков.

**Молекулярные шапероны-70**

Высококонсервативный класс белков, находящийся во всех отделах клетки: цитоплазме, ядре, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях.

На карбоксильном конце единственной полипептидной цепи Ш-70 имеется участок, который представляет собой бороздку, способный взаимодействовать с пептидами длиной 7–9 аминокислотных остатков, обогащенных гидрофобными радикалами.

Такие участки в глобулярных белках встречаются примерно через каждые 16 аминокислот.

Ш-70 способны защищать белки от температурной инактивации и восстанавливать конформацию и активность частично денатурированных белков.

**Шапероны-60 участвуют в формировании конформации белков**

1. Ш-60 функционируют в виде олигомерных белков, состоящих из 14 субъединиц. Ш-60 образуют 2 кольца, каждое из которых состоит из 7 субъединиц, соединенных друг с другом (рис. 1.21). Каждая субъединица состоит из 3 доменов.

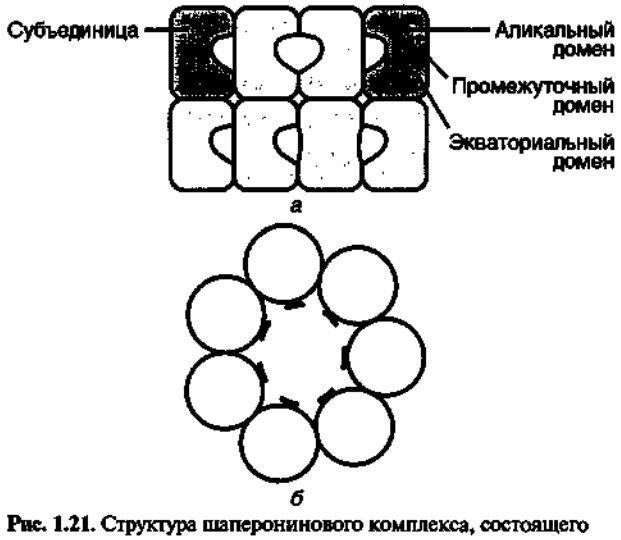



**Рис. 1.21.** Структура шаперонинового комплекса, состоящего из 14 Ш-60.
*а* – вид сбоку; *б* – вид сверху.

2. **Верхушечный** (апикальный) домен имеет ряд гидрофобных аминокислотных остатков, обращенных внутрь полости, формируемой субъединицами.

3. **Промежуточный** домен соединяет апикальный с большим **экваториальным** доменом. Экваториальный домен обладает АТРазной активностью, т.е. способен гидролизовать АТР до ADP и $H_3PO_4$. Гидролиз АТР необходим для высвобождения белка из шаперонинового комплекса.

4. Белок, имеющий на своей поверхности фрагменты, обогащенные гидрофобными аминокислотными остатками, попадает в полость шаперонино-

вого комплекса. В специфической среде этой полости в условиях изолированности от других молекул цитозоля клетки выбор возможных конформаций белка происходит до тех пор, пока не будет найдена энергетически наиболее выгодная конформация.

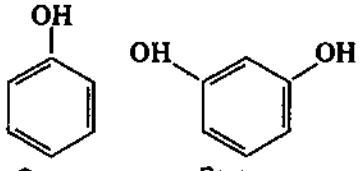
5. Шаперонзависимое формирование нативной конформации связано с расходованием значительного количества энергии, источником которой служит АТР.

**Резюме.** Различные семейства шаперонов, обнаруженные практически во всех отделах клетки, участвуют в таких фундаментальных процессах, как:

1) ренативация частично денатурированных белков;
2) узнавание денатурированных белков и транспорт их в лизосомы;
3) синтез белков;
4) формирование трехмерной структуры белков;
5) сборка олигомерных белков;
6) транспорт белков через мембраны;
7) функционирование белковых комплексов и контроль за изменением между активной и неактивной конформацией.

## 1.3.1. Задания

1. Белки клеток, находясь в водном растворе, приобретают конформацию, при которой бóльшая часть гидрофобных радикалов ориентирована внутрь молекулы. Многие же антисептические средства содержат в своем составе гидрофобные группы.
   А. Объясните возможный механизм их бактерицидного действия.
   Б. Сравните строение 2 антисептических средств.
   Какой из препаратов лучше растворяется в воде?




Фенол Резорцин

   Какой из них должен оказывать более сильное бактерицидное действие?
2. Мышьяковистый ангидрид применяют в стоматологической практике для некротизации пульпы. На чем основано это действие?
3. Составьте рассказ на тему, описываемую следующими терминами: «частичная денатурация», «склонность белков к агрегации», «шапероны», «ренативация», «восстановление функции».
4. Какие особенности строения шаперонов позволяют им узнавать склонные к агрегации белки и взаимодействовать с ними?

## 1.3.2. Проверьте ваши знания

1. **Денатурация белка сопровождается:**
   А. Разрывом ковалентных связей.
   Б. Изменением конформации белка.
   В. Уменьшением растворимости белка.
   Г. Нарушением связывания белка с лигандом.
   Д. Нарушением первичной структуры белка.

2. **Белки денатурируют в клетке в результате (выберите правильные ответы):**
   А. Повышения температуры.
   Б. Изменения pH.
   В. Действия протеолитических ферментов.
   Г. Разрыва слабых связей, поддерживающих конформацию белка.
   Д. Синтеза белков теплового шока.

3.
   А. Нативная рибонуклеаза.
   Б. Денатурированная рибонуклеаза.
   В. Обе.
   Г. Ни одна.
   1. Молекулы белка имеют одинаковую конформацию.
   2. Молекулы белка имеют одинаковую первичную структуру.
   3. У молекул нарушено связывание с природным лигандом.
   4. Молекулы имеют различную молекулярную массу.

# ТЕМА 1.4. МНОГООБРАЗИЕ БЕЛКОВ

Белки играют решающую роль в жизнедеятельности отдельных клеток и всего многоклеточного организма, так как их функции удивительно многообразны. Многообразие функций белков определяется особенностями их первичной структуры и конформации, уникальностью строения активного центра и способностью связывать специфические лиганды.

Лишь очень небольшая часть всех возможных вариантов пептидных цепей может принять стабильную пространственную структуру; большинство из них может принимать множество конформаций с примерно одинаковой энергией Гиббса, но с различными свойствами.

Первичная структура известных белков, отобранных биологической эволюцией, обеспечивает исключительную **стабильность одной из конформаций**, которая определяет особенности функционирования этого белка.

## ГОМОЛОГИЧНЫЕ БЕЛКИ

Гомологичными называют белки, выполняющие у разных видов одинаковые функции, например гемоглобин у всех позвоночных осуществляет транспорт $O_2$, цитохром *c* – митохондриальный белок, участвующий в процессах биологического окисления.

**Гомологичные белки большинства видов:**

- имеют одинаковую или очень близкую молекулярную массу;
- во многих положениях содержат одни и те же аминокислоты, называемые инвариантными остатками;
- в некоторых положениях наблюдаются значительные различия аминокислот – так называемые вариабельные аминокислотные остатки;
- содержат гомологичные последовательности – совокупность сходных черт в аминокислотной последовательности сравниваемых белков (кроме идентичных аминокислот, эти последовательности содержат разные, но близкие по физико-химическим свойствам аминокислотные радикалы).

Цитохром *c* – митохондриальный белок, участвующий в биологическом окислении. Установлена его аминокислотная последовательность более чем у 60 видов. В 27 положениях находятся инвариантные аминокислотные остатки. Цитохромы *c* дрожжей и лошади различаются по 48 аминокислотным остаткам, курицы и утки – по 2 аминокислотам, курицы и индейки идентичны.

**Сравнение аминокислотной последовательности гомологичных белков выявило:**

1) консервативные, инвариантные аминокислотные остатки важны для формирования уникальной пространственной структуры и биологической функции данных белков;

2) наличие гомологичных белков говорит об общем эволюционном происхождении видов;

3) число вариабельных аминокислотных остатков в гомологичных белках пропорционально филогенетическим различиям между сравниваемыми видами;

4) в некоторых случаях даже небольшие изменения аминокислотной последовательности могут вызвать нарушения свойств и функций белков;

5) но далеко не все изменения аминокислотной последовательности вызывают нарушения биологических функций белков;

6) наибольшие нарушения структуры и функции белков возникают при замене аминокислот:

- входящих в ядро сворачивания (набор аминокислот, с которых начинается формирование конформации);
- входящих в состав активного центра;
- на участках пересечения полипептидной цепи при образовании третичной структуры.

Серповидно-клеточная анемия – заболевание, при котором в крови больного вместо HbA обнаруживается HbS. В его β-цепи в положении 6 вместо Глу стоит Вал. Наличие на поверхности HbS валина приводит к агрегации молекул дезокси-HbS, образованию нерастворимых нитей и деформации эритроцитов, которые часто приобретают форму серпа.

Почти все замены аминокислот, обнаруженные на поверхности Hb, безвредны; HbS – поразительное исключение.

## СЕМЕЙСТВА БЕЛКОВ

В ходе эволюции в пределах одного биологического вида замены аминокислотных остатков могут приводить к возникновению разных белков, вы-

полняющих родственные функции и имеющих гомологичные последовательности аминокислот.

Они имеют поразительно сходные конформации: количество и взаиморасположение α-спиралей и/или β-структур, большинство поворотов и изгибов полипептидных цепей похожи или идентичны.

Белки, имеющие гомологичные участки полипептидной цепи, сходную конформацию и родственные функции, выделяют в **семейства белков**.

Примеры семейств белков:

– сериновые протеиназы;

– семейство иммуноглобулинов;

– семейство миоглобина.

Сериновые протеиназы – семейство белков, выполняющих функцию протеолитических ферментов.

К ним относятся пищеварительные ферменты – химотрипсин, трипсин, эластаза и многие факторы свертывания крови (см. соответствующие разделы). Эти белки имеют в 40% положений идентичные аминокислоты и очень близкую конформацию (рис. 1.22).

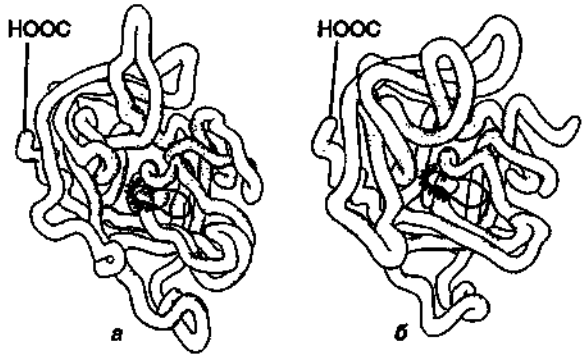



**Рис. 1.22.** Пространственные структуры эластазы (*а*) и химотрипсина (*б*).

Некоторые аминокислотные замены привели к изменению субстратной специфичности этих белков и возникновению функционального многообразия внутри семейства.

**Резюме. Большинство белков произошло от ограниченного числа предковых генов.**

**Классификации белков**

1. По **форме** молекул белки можно разделить на две большие группы – глобулярные (имеющие сферическую форму) и фибриллярные (удлиненной формы).

2. По **наличию или отсутствию в белке неаминокислотной части** они делятся на **простые** (состоящие только из аминокислот) и **сложные** (имеющие в своем составе компонент неаминокислотной природы).

3. По **функциям**, выполняемым белками, их можно разделить на структурные, сократительные транспортные, каталитические, защитные, рецепторные, регуляторные и др.

Полипептидную часть сложного белка называют **апопротеином**, неаминокислотный компонент – **простетической** группой, а весь белок – **холопротеином**.

В каждую из этих функциональных групп входит огромное количество индивидуальных белков.

## СУПЕРСЕМЕЙСТВО ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

В работе иммунной системы огромную роль играют белки суперсемейства иммуноглобулинов, которое включает в себя 3 семейства белков: антитела (иммуноглобулины), рецепторы Т-лимфоцитов, белки главного комплекса гистосовместимости – MHC I-го и II-го классов (major histocompatibility complex).

Все они имеют доменное строение, состоят из гомологичных иммуноподобных доменов и выполняют сходные функции – взаимодействуют с чужеродными структурами, либо растворенными в крови, лимфе или межклеточной жидкости (антитела), либо находящимися на поверхности клеток (собственных или чужеродных).

**Антитела** – специфические белки, вырабатываемые В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм чужеродной структуры, называемой антигеном.

**Особенности строения антител**

1. Простейшие молекулы антител состоят из 4 полипептидных цепей: 2 идентичных легких – L, содержащих около 220 аминокислот и 2 идентичных тяжелых – H, состоящих из 440-700 аминокислот. Все 4 цепи антитела соединены множеством нековалентных и 4 дисульфидными связями (рис. 1.23).

2. **Легкие цепи антитела** состоят из 2 доменов: вариабельного ($V_L$), находящегося на N-концевой области полипептидной цепи, и константного ($C_L$), расположенного на С-конце.

3. **Тяжелые цепи** обычно имеют 4 домена: один вариабельный ($V_C$), находящийся на N-конце, и 3 константных ($C_{H1}$, $C_{H2}$, $C_{H3}$) (см. рис. 1.23).

4. Каждый домен иммуноглобулина имеет β-складчатую суперструктуру, в которой 2 остатка цистеина соединены дисульфидной связью.

5. Между 2 константными доменами $C_{H1}$ и $C_{H2}$ имеется участок, содержащий большое количество остатков пролина, которые препятствуют форми-

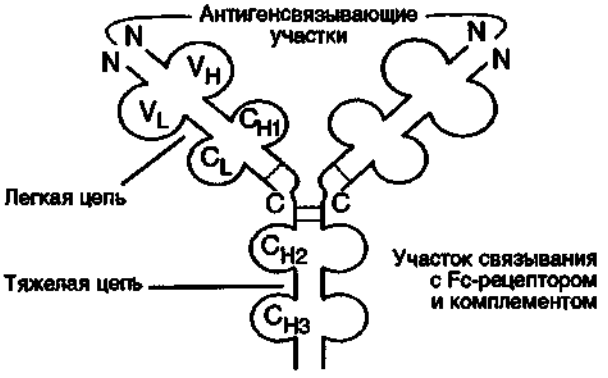



**Рис. 1.23.** Доменное строение IgG.

рованию вторичной структуры и взаимодействию соседних Н-цепей на этом отрезке. Эта шарнирная область придает молекуле антитела гибкость.

6. Между вариабельными доменами тяжелых и легких цепей находятся 2 идентичных антигенсвязывающих участка, поэтому такие антитела часто называют **бивалентами**.

В связывании антигена с антителом участвует не вся аминокислотная последовательность вариабельных участков обеих цепей, а всего лишь 20–30 аминокислот, расположенных в гипервариабельных областях каждой цепи. Именно эти области определяют уникальную способность каждого вида антитела взаимодействовать с соответствующим комплементарным антигеном.

Антитела – одна из линий защиты организма против внедрившихся чужеродных организмов. Их функционирование можно разделить на два этапа: **первый этап – узнавание и связывание антигена** на поверхности чужеродных организмов, которые происходят благодаря наличию в структуре антитела антигенсвязывающих участков; **второй этап** – инициация процесса, благодаря которому антиген **инактивируется и разрушается**. Специфичность второго этапа зависит от класса антител.

Существует **5 классов тяжелых цепей**, отличающихся по строению константных доменов: α, δ, ε, γ и μ, в соответствии с которыми различают 5 классов иммуноглобулинов: A, D, E, G и M.

Особенности строения тяжелых цепей придают шарнирным участкам и С-концевым областям тяжелых цепей характерную для каждого класса конформацию.

После связывания антигена с антителом конформационные изменения константных доменов определяют путь удаления антигена в организме.

**Иммуноглобулины M**

Иммуноглобулины M имеют две формы:

**Мономерная форма** – первый класс антител, продуцируемый развивающимся В-лимфоцитом. Впоследствии многие В-клетки переключаются на выработку других классов антител, но с тем же антигенсвязывающим участком.

IgM встраивается в мембрану и выполняет роль антигенраспознающего рецептора. Встраивание IgM в мембрану клеток возможно благодаря наличию в хвостовой части участка 25 гидрофобных аминокислотных остатков.

**Секреторная форма IgM** содержит 5 мономерных субъединиц, связанных друг с другом дисульфидными связями и дополнительной полипептидной J-цепью (рис. 1.24).

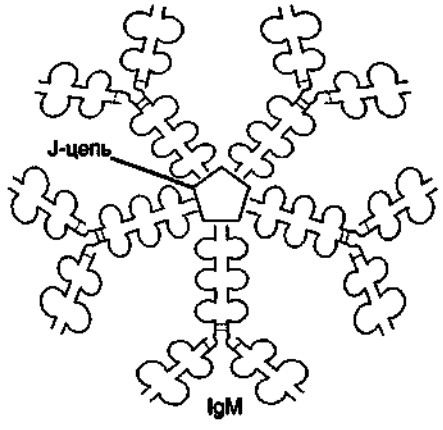



**Рис. 1.24.** Строение секреторной формы IgM.

Тяжелые цепи мономеров этой формы не содержат гидрофобной хвостовой части. Пентамер имеет 10 центров связывания с антигеном.

Секреторная форма IgM – основной класс антител, секретируемых в кровь при первичном иммунном ответе.

Связывание IgM с антигеном изменяет конформацию IgM и индуцирует связывание его с первым компонентом системы комплемента и активацию этой системы. Если антиген расположен на поверхности микроорганизма, система комплемента вызывает нарушение целостности клеточной мембраны и гибель бактериальной клетки.

**Иммуноглобулины G**

В количественном отношении этот класс иммуноглобулинов доминирует в крови (75% от всех Ig). IgG – мономеры, основной класс антител, секрети-

руемый в кровь при вторичном иммунном ответе.

После взаимодействия IgG с поверхностными антигенами микроорганизмов комплекс антиген—антитело:
– способен связывать и активировать белки системы комплемента;
– может взаимодействовать со специфическими рецепторами макрофагов и нейтрофилов, что приводит к фагоцитозу комплексов антиген—антитело и разрушению их в фагосомах;
– IgG – единственный класс Ig, способный проникать через плацентарный барьер и обеспечивать внутриутробную защиту плода от инфекций.

**Иммуноглобулины A**

Основной класс антител, присутствующий в секретах (молоке, слюне, секретах дыхательных путей и кишечного тракта).

IgA секретируются в основном в димерной форме, где мономеры связаны друг с другом через дополнительную J-цепь (рис. 1.25).

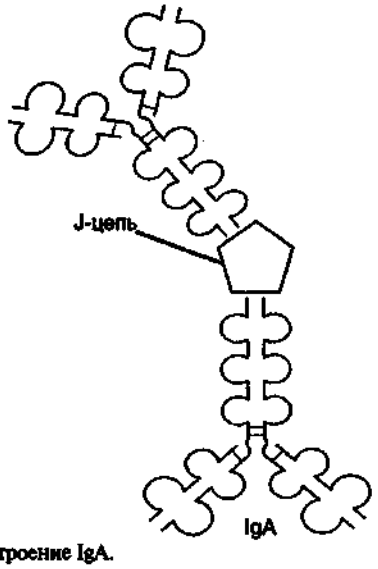



**Рис. 1.25.** Строение IgA.

IgA не взаимодействуют с системой комплемента и фагоцитирующими клетками, но, связываясь с микроорганизмами антитела, препятствуют их присоединению к эпителиальным клеткам и проникновению в организм.

**Иммуноглобулины E**

Иммуноглобулины E представлены мономерами, в которых тяжелые ε-цепи содержат, так же как и μ-цепи, 1 вариабельный и 4 константных домена.

IgE после секреции связываются своими C-концевыми участками с соответствующими рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. В результате они становятся рецепторами для антигенов на поверхности данных клеток (рис. 1.26).

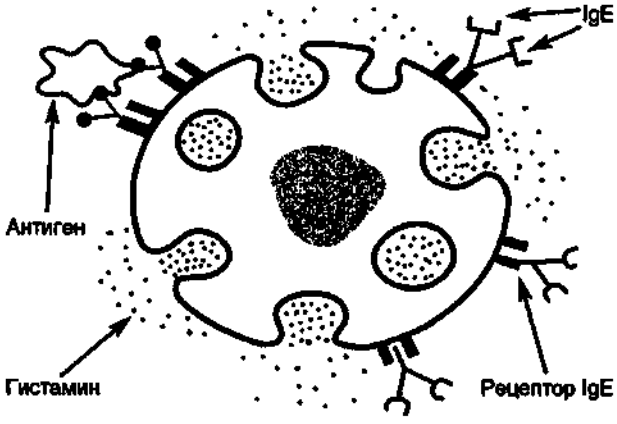



**Рис. 1.26.** Взаимодействие IgE с антигеном на поверхности тучной клетки.

После присоединения антигена к соответствующим антигенсвязывающим участкам IgE клетки получают сигнал к секреции биологически активных веществ (гистамина, серотонина), которые в большой мере ответственны за развитие воспалительной реакции и проявление таких аллергических реакций, как астма, крапивница, сенная лихорадка.

**Иммуноглобулины D**

Иммуноглобулины D обнаружены в сыворотке в очень небольшом количестве, являются мономерами. В тяжелых δ-цепях имеют 1 вариабельный и 3 константных домена. Выполняют роль рецепторов B-лимфоцитов; другие функции пока неизвестны.

Взаимодействие специфических антигенов с рецепторами на поверхности B-лимфоцитов приводит к передаче этих сигналов в клетку и включению механизмов, обеспечивающих размножение данного клона лимфоцитов.

## 1.4.1. Задания

1. Почему антитела называют специфическими белками, какой участок антитела отвечает за это свойство?
2. Какова судьба антигенов, связавшихся с IgM, IgG, IgA, IgE?
3. Какой из классов антител обеспечивает внутриутробную защиту плода от инфекций?

## 1.4.2. Проверьте ваши знания

**1. Цитохромы *с* дрожжей и лошади:**
- А. Относятся к семейству родственных белков.
- Б. Относятся к гомологичным белкам.
- В. Выполняют одинаковую функцию.
- Г. Содержат вариабельные аминокислотные остатки.
- Д. Имеют идентичную первичную структуру.

**2. Гемоглобины A и S:**
- А. Относятся с семейству родственных белков.
- Б. Относятся к гомологичным белкам.
- В. Являются вариантами одного индивидуального белка.
- Г. Имеют идентичную первичную структуру.
- Д. Различаются функциональной активностью.

**3. Иммуноглобулины E и G человека:**
- А. Относятся с семейству родственных белков.
- Б. Относятся к гомологичным белкам.
- В. Имеют сходное пространственное строение.
- Г. Имеют общий предковый ген.
- Д. Содержат гомологичные участки в полипептидных цепях.

**4. Иммуноглобулины:**
- А. Вырабатываются макрофагами.
- Б. Все классы иммуноглобулинов функционируют в виде мономеров.
- В. Мономеры содержат два типа полипептидных цепей.
- Г. Полипептидные цепи в мономерах соединены только дисульфидными связями.
- Д. Антигены связываются с антителами ковалентными связями.

**5. Иммуноглобулины G:**
- А. Секретируются в виде димеров.
- Б. Преобладают в крови при первичном иммунном ответе.
- В. С-концевые участки Н-цепей комплексов антиген–антитело комплементарны рецепторам макрофагов.
- Г. Содержат 4 γ-цепи.
- Д. Способны поддерживать у новорожденных пассивный специфический иммунитет.

**6. Иммуноглобулины E:**
- А. Имеют тяжелые ε-цепи.
- Б. Участвуют в связывании токсинов крови и их нейтрализации.
- В. Встраиваются в мембрану Т-лимфоцитов.
- Г. Выполняют роль мембранных рецепторов тучных клеток и базофилов.
- Д. Ответственны за проявления аллергических реакций.

**7. Образовавшийся комплекс антиген–антитело может:**
- А. Лизироваться системой комплемента.
- Б. Поглощаться макрофагами.
- В. Перевариваться в желудочно-кишечном тракте.
- Г. Разрушаться в нейтрофилах.
- Д. Выделяться через почки из организма.

---

# ТЕМА 1.5. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ И МЕТОДЫ ИХ РАЗДЕЛЕНИЯ

Индивидуальные белки различаются по физико-химическим свойствам:

1) форме молекул;
2) молекулярной массе;
3) суммарному заряду, величина которого зависит от соотношения анионных и катионных групп аминокислот;
4) соотношению полярных и неполярных радикалов аминокислот на поверхности молекул;
5) степени устойчивости к воздействию различных денатурирующих агентов.

**Растворимость белков зависит:**
– от перечисленных выше свойств белков;
– от состава среды, в которой растворяется белок (величины pH, солевого состава, температуры, наличия других органических веществ, способных взаимодействовать с белком).

Величина заряда белков — один из факторов, увеличивающий их растворимость. При потере заряда в изоэлектрической точке белки легче агрегируют и выпадают в осадок. Это особенно характерно для денатурированных белков, у которых на поверхности появляются гидрофобные радикалы аминокислот.

На поверхности белковой молекулы имеются как положительно, так и отрицательно заряженные радикалы аминокислот.

Количество этих групп, а следовательно, и суммарный заряд белков зависят от pH среды, т.е. соотношения концентрации $H^+$- и OH-групп.

В кислой среде увеличение концентрации $H^+$ приводит к подавлению диссоциации карбоксильных групп $COO^- + H^+ \rightarrow COOH$ и уменьшает отрицательный заряд белков.

В щелочной среде связывание избытка OH с протонами, образующимися при диссоциации аминогрупп $—NH_3^+ + OH^- \rightarrow —NH_2 + HOH$ с образованием воды, приводит к уменьшению положительного заряда белков.

Значение pH, при котором белок имеет суммарный нулевой заряд, называется изоэлектрической точкой (ИЭТ).

В ИЭТ количество положительно и отрицательно заряженных групп одинаково, т.е. белок находится в изоэлектрическом состоянии.

## РАЗДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ БЕЛКОВ

Особенности строения и функционирования организма зависят от набора белков, синтезирующихся в нем. Изучение строения и свойств белков невозможно без их выделения из клетки и очистки от других белков и органических молекул.

Стадии выделения и очистки индивидуальных белков:

1. **Разрушение клеток** изучаемой ткани и получение гомогената.

2. **Разделение гомогената на фракции** центрифугированием, получение ядерной, митохондриальной, цитозольной или иной фракции, содержащей искомый белок.

3. **Избирательная тепловая денатурация** – кратковременное нагревание раствора белков, при котором можно удалить часть денатурированных белковых примесей (в том случае, если белок относительно термостабилен).

4. **Высаливание**. Различные белки выпадают в осадок при разной концентрации соли в растворе. Постепенно повышая ее концентрацию, можно получить ряд отдельных фракций с преимущественным содержанием выделяемого белка в одной из них. Наиболее часто для фракционирования белков используют сульфат аммония. Белки с наименьшей растворимостью выпадают в осадок при небольшой концентрации солей.

5. **Гель-фильтрация** – метод молекулярного просеивания молекул через набухшие гранулы сефадекса (трехмерные полисахаридные цепи декстрана, имеющие поры). Скорость прохождения белков через колонку, заполненную сефадексом, будет зависеть от их **молекулярной массы**: чем меньше масса молекул, тем легче они проникают внутрь гранул и дольше там задерживаются, чем больше масса, тем быстрее они элюируются с колонки.

6. **Ультрацентрифутирование** – метод, заключающийся в том, что белки в центрифужной пробирке помещают в ротор ультрацентрифуги. При вращении ротора скорость оседания белков пропорциональна их молекулярной массе: более тяжелые белки образуют фракции, расположенные ближе ко дну кюветы, более легкие – к поверхности.

7. **Электрофорез** – метод, в основе которого лежат различия в скорости движения белков в электрическом поле. Эта величина пропорциональна заряду белков. Электрофорез белков проводят на бумаге (где скорость движения белков пропорциональна только их заряду) или в полиакриламидном геле, имеющем определенную величину пор (скорость движения белков пропорциональна их заряду и молекулярной массе).

8. **Ионообменная хроматография** – метод фракционирования, основанный на связывании ионизированных групп белков с противоположно заряженными группами ионообменных нерастворимых полимеров. Прочность связывания белка со смолой **пропорциональна заряду белка.** Белки, адсорбированные на ионообменном полимере, можно смыть возрастающими концентрациями NaCl; чем меньше заряд белка, тем меньшая концентрация NaCl потребуется, чтобы смыть белок, прикрепленный к ионогенным группам смолы.

9. **Аффинная хроматография** – наиболее специфический метод выделения индивидуальных белков. К инертному полимеру ковалентно присоединяется лиганд какого-либо белка. При пропускании раствора белков через колонку с полимером за счет комплементарного связывания белка с лигандом на колонке адсорбируется только специфичный для данного лиганда белок.

10. Для удаления низкомолекулярных соединений из раствора выделяемого белка применя-

ют **диализ**. Метод основан на неспособности белков проходить через полупроницаемую мембрану, легко пропускающую низкомолекулярные вещества, в частности соли. Применяется для очистки белков от низкомолекулярных примесей, например от солей после высаливания.

## 1.5.1. Задания

1. Определите суммарный заряд пентапептида при pH 7,0:

   Глу–Арг–Лиз–Вал–Асп

   Как изменится суммарный заряд этого пептида:
   а) при pH<<7,0; б) при pH >>7,0.

2. Определите ИЭТ пептидов (>, < или =7,0):
   а) Про–Лиз–Тир–Гли–Три;
   б) Ала–Сер–Глу–Асн–Мет.

3. Сравните направление движения в электрическом поле двух пептидов при pH 7,0 (к катоду или аноду):
   а) Вал–Глу–Ала;
   б) Лей–Асн–Арг.

4. Сравните растворимость двух пептидов при pH 7,0:
   Сер–Цис–Глу–Тир–Асп;
   Вал–Арг–Мет–Фен–Тир.

5. В ядерных белках-гистонах содержится большое количество аминокислотных остатков аргинина и лизина, а в белке крови альбумине – много остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот.
   Ответьте на вопросы:
   а) в каких средах (>, < или =7,0) лежит ИЭТ этих белков?
   б) с каким из 2 белков может взаимодействовать $Ca^{2+}$?

## 1.5.2. Проверьте ваши знания

1. **Подберите к пронумерованному методу разделения и очистки белков их соответствующие свойства, на которых основан данный метод:**
   А. Различия по величине заряда.
   Б. Различия по молекулярной массе.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Гель-фильтрация.
   2. Электрофорез в полиакриламидном геле.
   3. Аффинная хроматография.
   4. Ионообменная хроматография.
2. 
   А. Ультрацентрифугирование.
   Б. Гель-фильтрация.
   В. Электрофорез в полиакриламидном геле.
   Г. Ионообменная хроматография.
   Д. Аффинная хроматография.
   1. Используется для отделения белка от соли.
   2. Метод основан на присоединении белка к иммобилизованному лиганду.
   3. В основе метода лежит использование различий в молекулярной массе и заряде белков.
3. Выберите методы, с помощью которых можно разделить смесь белков на индивидуальные белки; укажите физико-химические свойства белков, лежащие в основе каждого метода.

| Название белка | Молекулярная масса, Д | ИЭТ |
|---|---|---|
| Церулоплазмин | 151 000 | 4,4 |
| γ-Глобулин | 150 000 | 6,3 |
| β-Лактальбумин | 37 000 | 5,2 |

# РАЗДЕЛ 2. **ФЕРМЕНТЫ**

2.1. Особенности ферментов как белковых катализаторов

2.2. Активный центр: специфичность действия ферментов

2.3. Механизм действия ферментов

2.4. Основы кинетики ферментативного катализа

2.5. Классификация ферментов

2.6. Кофакторы ферментов и их роль в катализе

2.7. Ингибиторы ферментов и их использование в качестве лечебных препаратов

2.8. Регуляция активности ферментов

2.9. Ферменты в медицине

**Обмен веществ был бы невозможен** без резкого ускорения реакций, на которых он основан, без согласования во времени и пространстве множества биохимических процессов, т.е. **без участия ферментов.**

# ТЕМА 2.1. ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТОВ КАК БЕЛКОВЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

1. **Ферменты, или энзимы (E), – это белковые катализаторы**, ускоряющие реакции в клетке.

Общее число видов ферментов, вероятно, приближается к 10 000. В это число входят не только ферменты, катализирующие 2000–3000 реакций обмена, но также и ферменты, вовлеченные в передачу сигнала, процесс дыхания, мышечное сокращение, свертываемость крови, транспорт веществ, обезвреживание токсичных и чужеродных соединений, нейротрансмиссию.

Ферменты имеют белковую природу, однако обнаружена способность некоторых молекул РНК осуществлять автокатализ. Такие РНК получили название **«рибозимы»**.

2. Ферменты катализируют превращение веществ, которые называются **субстратами (S), в продукты (P)**. В общем виде ферментативную реакцию можно записать так:

$$S \xrightarrow{E} P$$

3. Как и другие химические катализаторы, ферменты:
– **увеличивают скорость реакции**, но не расходуются в ходе процесса и не претерпевают необратимых изменений;
– **не изменяют состояние равновесия химической реакции**, ускоряя как прямую, так и обратную реакцию в равной степени;
– **повышают скорость реакции, понижая энергию активации**, тот энергетический барьер, который отделяет одно состояние системы от другого.

**Пример 1.** Катализатор изменяет путь, по которому протекает реакция.
Рис. 2.1. показывает, что:
– распределение общей энергии между молекулами описывается колоколообразной кривой;
– катализатор снижает энергию активации, изменяя путь, по которому протекает реакция, не влияя при этом на полное изменение свободной энергии;
– вершина энергетического барьера соответствует переходному состоянию;
– при ферментативном катализе образованию продуктов предшествует образование **фермент-субстратного комплекса (ES-комплекс)**, который через переходное состояние превращается в комплекс фермент-продукты (EP-комплекс), после чего происходит высвобождение продуктов.

В общем виде уравнение ферментативного катализа записывается так:

$$E + S \rightleftarrows ES \rightleftarrows EP \rightleftarrows E + P$$

4. Ферменты отличаются от небиологических катализаторов следующими свойствами:
– **высокой эффективностью действия** - скорость ферментативных реакций обычно в $10^6$–$10^{12}$ раз выше, чем соответствующих неферментативных реакций;
– **высокой специфичностью действия** – способностью выбирать определенный субстрат и катализировать специфическую реакцию. Для ферментов характерна как высокая субстратная специфичность, так и специфичность пути превращения. Благодаря действию ферментов реакции в клетке не беспорядочны, не перепутываются, а образуют строго определенные метаболические пути;
– **мягкими условиями протекания ферментативных реакций**: температура 37 °С, нормальное атмосферное давление, pH, близкое к нейтральному. В противоположность этому для эффективного химического катализа часто требуются высокие температура и давление, а также экстремальные значения pH;
– **способностью к регуляции**. Каталитическая актив-

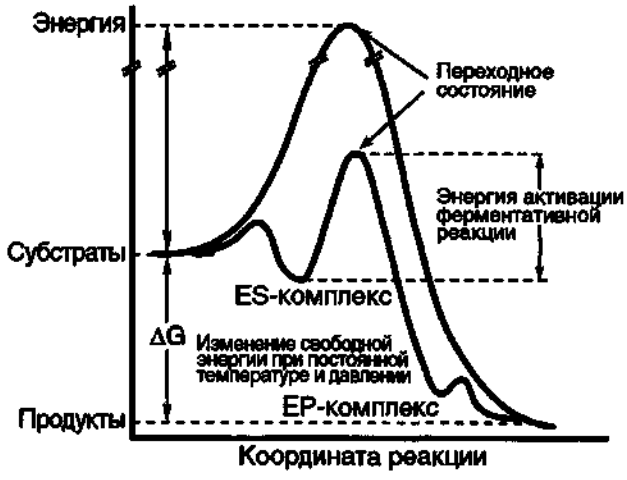



**Рис. 2.1. Энергетический профиль реакции.**

ность многих ферментов может изменяться в зависимости от концентрации веществ-регуляторов больше, чем в зависимости от концентрации их субстратов. Возможность регулирования активности ферментов делает их своеобразными организаторами обменных процессов в клетке.

**Пример 2.** Фермент каталаза ускоряет реакцию распада перекиси водорода в $10^{12}$ раз.

Энергия активации распада пероксида водорода на кислород и воду ($H_2O_2 \rightarrow H_2O + {}^1/_2O_2$) составляет 18 ккал/моль, мелкодисперсная платина снижает ее до 12 ккал/моль, ускоряя реакцию на 6 порядков.

Фермент каталаза снижает энергию активации до 5,6 ккал/моль, что ускоряет реакцию на 12 порядков.

5. **Изоферменты** – это формы фермента, которые катализируют одну и ту же реакцию, но различаются по некоторым свойствам: аминокислотной последовательности, молекулярной массе, аминокислотному составу, составу субъединиц, субстратной специфичности, электрофоретической подвижности и др.

Изоферменты являются продуктами экспрессии разных генов: гены могут быть в разных хромосомах (например, для амилазы слюны и амилазы панкреатической) или в одной хромосоме (например, для цитоплазматической и митохондриальной малатдегидрогеназы).

Существуют различия в распределении изоферментов в разных тканях, в разных внутриклеточных компартментах, что отражает различия в метаболизме, например изоферменты могут иметь разное сродство к субстрату (глюкокиназа печени имеет более низкое сродство к глюкозе, чем гексокиназа, – изофермент, ускоряющий фосфорилирование глюкозы в других тканях).

Различие в свойствах изоферментов отражает их различную роль в разных тканях, в разные стадии развития или в разных внутриклеточных компартментах.

Один из основных механизмов образования изоферментов включает объединение разных субъединиц в разной комбинации при образовании активного олигомерного фермента.

**Пример 3.** Изоферменты креатинкиназы (КК) образуются при объединении 2 субъединиц в димерную молекулу.

**Креатинкиназа** катализирует обратимую реакцию образования и распада креатинфосфата — вещества, которое участвует в запасании энергии.

$$\text{Креатин} + \text{ATP} \xleftrightarrow{\text{креатинкиназа}} \text{Креатинфосфат} + \text{ADP}$$

Фермент КК является димером, состоящим из 2 субъединиц. **Субъединицы B** (мозговая) и **M** (мышечная) закодированы в разных генах.

Фермент КК представлен 3 изоферментами, которые различаются по электрофоретической подвижности:

- **BB** (КК-1) – **мозговой**, максимальное продвижение к аноду;
- **MB** (КК-2) – **сердечный**, средняя подвижность;
- **MM** (КК-3) – **мышечный**, самый медленный.

**Набор изоформ КК в разных тканях неодинаков:**

- КК-1 присутствует в значительных количествах в мозге, простате, желудке, легких, плаценте, щитовидной железе.
- КК-2 находится в основном в сердечной мышце (25-46% от общей активности фермента в кардиомиоците), в скелетной мышце (5%).
- КК-3 присутствует в основном в клетках скелетных и сердечной мышц.

## 2.1.1. **Задания**

**1.** Сравните каталитическую эффективность действия 3 ферментов, используя данные, представленные ниже.

| Фермент | Константа скорости реакции* | |
|---|---|---|
| | в отсутствие фермента, $с^{-1}$ | в присутствии фермента, $с^{-1}$ |
| Карбангидраза (гидролиз $H_2CO_3$) | $1{,}3 \cdot 10^{-1}$ | $10^6$ |
| Триозофосфатизомераза (ускоряет превращение триоз в гликолизе) | $4{,}3 \cdot 10^{-6}$ | 4300 |
| Карбоксипептидаза А (пептидаза) | $3{,}0 \cdot 10^{-9}$ | 578 |

* Константа скорости химической реакции есть скорость этой реакции при условии, что концентрации реагирующих веществ равны 1. Скорость химической реакции определяется как изменение концентрации субстрата или продукта за единицу времени (t). В таблице приведены ферменты, катализирующие реакции первого порядка, для таких реакций константа скорости не содержит размерность концентрации субстрата и имеет размерность $t^{-1}$.

Ответьте на вопросы:

а) Какая из реакций протекает наиболее медленно?

б) Рассчитайте, во сколько раз увеличивается скорость этих реакций в присутствии ферментов; для этого разделите константу скорости реакции с ферментом на константу скорости в отсутствие фермента.

в) Какой фермент обладает наибольшей эффективностью действия?

## 2.1.2. **Проверьте ваши знания**

**1.**

А. Небиологические катализаторы.
Б. Ферменты.
В. Обе группы катализаторов.
Г. Ни одна из групп катализаторов.

1. Увеличивают энергию активации.
2. Ускоряют определенный путь превращения вещества, тем самым избирая его.
3. В процессе реакции не расходуются.
4. Неспецифичны.

**2. Ферменты в отличие от других белков:**

А. Не входят в состав мембран.
Б. Являются катализаторами.
В. Представлены изоформами.
Г. Избирательно взаимодействуют с веществами.
Д. Используют энергию связывания специфического лиганда для катализа.

**3. Ферменты увеличивают скорость реакции, так как:**

А. Изменяют свободную энергию реакции.
Б. Уменьшают скорость обратной реакции.
В. Изменяют состояние равновесия реакции.
Г. Уменьшают энергию активации.
Д. Избирательно увеличивают скорость прямой реакции, но не увеличивают скорость обратной реакции.

# ТЕМА 2.2. АКТИВНЫЙ ЦЕНТР: СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ

1. **Активный центр** – это относительно небольшой **участок**, расположенный в узком гидрофобном углублении (щели) поверхности молекулы **фермента, непосредственно участвующий в катализе**.

2. **Активные центры ферментов образуются на уровне третичной структуры.**

3. Ферментативный катализ требует точной пространственной организации больших ансамблей, построенных из аминокислотных остатков и их боковых групп. Такие ансамбли формируют как активные, так и регуляторные (аллостерические) центры ферментов.

4. Активный центр, кроме **каталитического участка**, включает **субстратсвязывающий** участок, который отвечает за специфическое комплементарное связывание субстрата и образование фермент-субстратного комплекса (ES); в активный центр фермента часто входит участок или домен для связывания кофактора.

**Пример 1.** Активные центры ферментов формируются на уровне третичной структуры.

На рис. 2.2 показана пространственная структура протеолитического фермента трипсина, в центральной полости молекулы находится каталитический центр с остатками $Асп_{102}$, $Гис_{57}$ и $Сер_{195}$.




**Рис. 2.2.** Пространственная структура и каталитический центр трипсина.

**Трипсин относится к группе сериновых протеаз**, которые названы так по аминокислотному остатку серина, характерному для их активных центров.

Сериновые протеазы широко распространены в природе и вместе с протеолитическими ферментами других классов (аспартильными, цистеиновыми и металлопротеиназами) обеспечивают расщепление белков (катаболизм) и целый ряд реакций ограниченного протеолиза, имеющих регуляторное значение для жизни клетки.

**Сериновые протеазы** (к ним относятся трипсин, химотрипсин, эластаза, тромбин и др.) имеют однотипное строение каталитического центра, в который входит **триада аминокислот: Асп, Гис и Сер.**

В разных сериновых протеазах эти аминокислоты могут занимать разные места в пептидной цепи фермента, но они сближаются при свертывании полипептидной цепи и их относительное расположение в пространстве строго сохраняется (рис. 2.3).

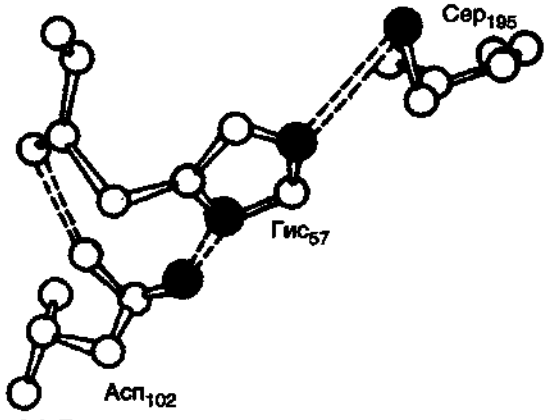



**Рис. 2.3.** Триада аминокислотных остатков в активном центре сериновых протеаз. Зачернены атомы азота и кислорода, участвующие в катализе.

5. Активный центр не может быть очерчен строго определенными границами, поскольку каждый его компонент так или иначе взаимодействует с другими участками молекулы фермента. Влияние микроокружения может быть весьма существенным:
– компоненты активного центра, в том числе и кофакторы, взаимодействуют с соседними группами фермента, что **видоизменяет химические характеристики функциональных групп**, участвующих в катализе;

– в **клетке ферменты образуют структурные комплексы** и **ансамбли** как друг с другом, так и с участками клеточных и внутриклеточных мембран, с элементами цитоскелета и/или другими молекулами, **что влияет на реакционную способность функциональных групп в активном центре фермента.**

6. Структура активного центра определяет специфичность действия ферментов. Большинство ферментов высокоспецифично как к природе, так и к пути превращения субстрата.

7. Специфичность к субстрату обусловлена комплементарностью структуры субстратсвязывающего центра фермента структуре субстрата (рис. 2.4).

Как показывает рис. 2.4, субстратсвязывающий участок **по форме** соответствует субстрату (геометрическое соответствие), более того, между аминокислотными остатками активного центра фермента и субстратом образуются специфические связи (гидрофобные, ионные и водородные), т.е. устанавливается **электронное** или **химическое** соответствие.

Обратите внимание на то, что нековалентные **связи** между **субстратом** и **ферментом** похожи по характеру **на межрадикальные взаимодействия в белках.**

Связывание субстрата с активным центром фермента происходит **многоточечно, с участием нескольких функциональных групп**, которые далее могут участвовать в катализе.

8. Ферменты могут различаться по субстратной специфичности и обладать **абсолютной специфичностью**, т.е. иметь только один субстрат и не взаимодействовать даже с очень близкими по строению молекулами (например, уреаза ускоряет гидролиз мочевины, но не действует на тиомочевину), или даже **стереоспецифичностью** (когда фермент взаимодействует с определенным оптическим и геометрическим изомером).

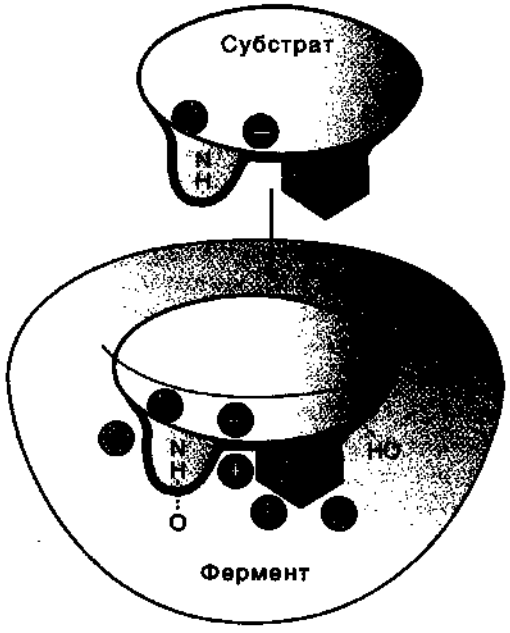



**Рис. 2.4.** Геометрическое и химическое соответствие (комплементарность) между ферментом и субстратом. h – гидрофобные группы, -------- – водородные связи.

9. Некоторые ферменты проявляют более широкую специфичность (**групповая** или **относительная специфичность**) и взаимодействуют со многими веществами, имеющими похожую структуру (протеазы ускоряют гидролиз пептидных связей в белках, липазы ускоряют расщепление эфирных связей в жирах).

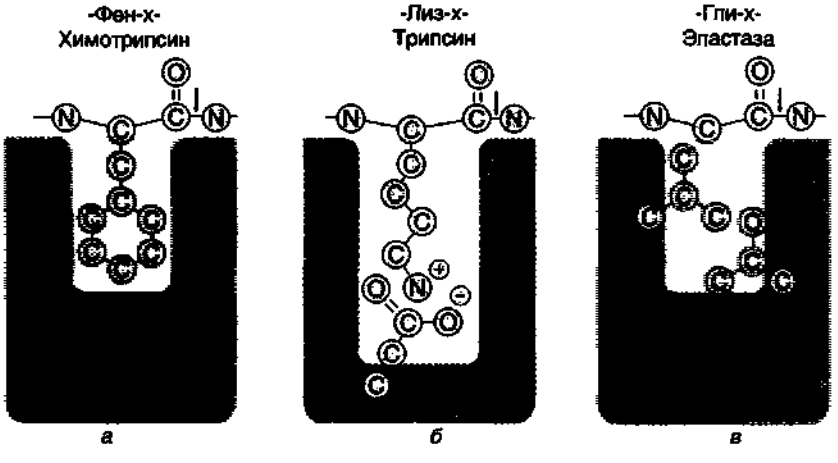



**Рис. 2.5.** Характеристика субстратсвязывающих центров сериновых протеаз. Стрелки – разрываемые связи в полипептидных цепях белков–субстратов. *а* – гидрофобный карман; *б* – ионная связь; *в* – небольшой гидрофобный карман.

**Пример 2.** Сериновые протеазы проявляют групповую специфичность к субстратам.

**Все они ускоряют гидролиз пептидных связей в белках**, но, имея похожую структуру и каталитический механизм, **различаются по субстратной специфичности.**

На рис. 2.5 показаны субстратсвязывающие участки активных центров панкреатических ферментов, относящихся к группе сериновых протеаз: **химотрипсина, трипсина** и **эластазы.**

**В химотрипсине** субстратсвязывающий участок представляет гидрофобный карман, который связывает радикалы ароматических аминокислот, таких, как фенилаланин. Этот фермент ускоряет гидролиз пептидных связей, образованных карбоксильной группой ароматических аминокислот.

**В трипсине** отрицательный заряд остатка аспарагиновой кислоты в активном центре участвует как в связывании аминогруппы лизина (или гуанидиновой группы аргинина), так и непосредственно в катализе, при котором разрывается пептидная связь, в образовании которой участвует карбоксильная группа положительно заряженных остатков Лиз и Арг.

**В эластазе** остатки валина и треонина, входящие в состав субстратсвязывающего центра, допускают связывание остатков аминокислот только с небольшими боковыми цепями, например, как у глицина. Поэтому эластаза ускоряет гидролиз пептидных связей, образованных карбоксильными группами глицина и аланина.

## 2.2.1. Задания

1. Ознакомьтесь с рис. 2.6, на котором показано многоточечное комплементарное взаимодействие глюкозы с полярными группами аминокислот субстратсвязывающего центра глюкокиназы. Глюкокиназа – изофермент печени, катализирующий реакцию фосфорилирования глюкозы:

$$\text{Глюкоза} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{глюкокиназа}} \text{Глюкозо-6-фосфат} + \text{ADP}$$

2. Какие аминокислотные остатки образуют ансамбль аминокислот субстратсвязывающего центра этого фермента? Охарактеризуйте полярность их радикалов.
3. Какие связи образуются между глюкозой и функциональными группами аминокислот?
4. Используя данные рис. 2.6, подтвердите, что субстратсвязывающий центр глюкокиназы формируется на уровне третичной структуры, а связывание глюкозы многоточечное и комплементарное.

## 2.2.2. Проверьте ваши знания

1.
   А. Трипсин.
   Б. Химотрипсин.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. В активном центре серин.
   2. Проявляет абсолютную специфичность к субстрату.
   3. Аспарагиновая кислота участвует как в связывании субстрата, так и в катализе.
   4. Субстратсвязывающий участок связывает радикалы ароматических аминокислот.
2. **Какие аминокислоты являются компонентами активного центра трипсина?**
   А. Серин.
   Б. Лизин.
   В. Аргинин.
   Г. Аспарагиновая кислота.
   Д. Гистидин.

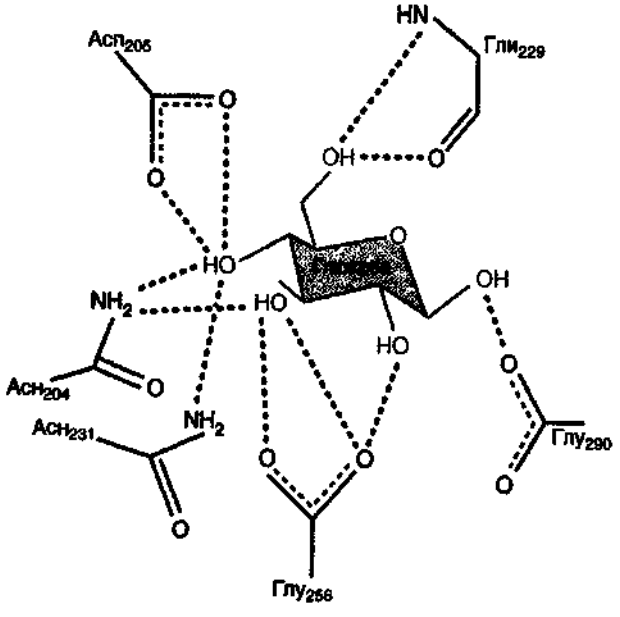



**Рис. 2.6.** Взаимодействие глюкозы в субстратсвязывающем центре глюкокиназы.

# ТЕМА 2.3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ

1. **Ферментативная реакция – это многостадийный процесс**, при этом на 1-й стадии устанавливается индуцированное комплементарное соответствие между ферментом и субстратом. В результате образуется **фермент-субстратный комплекс (ES)**, в котором далее происходит химическое превращение субстрата, после чего продукты превращения отделяются от фермента.

2. В общем виде ход ферментативного катализа представлен ниже, где ES* – комплекс между ферментом и субстратом в переходном состоянии, EP – комплекс фермента и продукта.

$$E + S \rightleftarrows ES \rightleftarrows ES^* \rightleftarrows EP \rightleftarrows E + P$$

В течение катализа фермент-субстратный комплекс проходит переходное состояние, в результате чего образуется продукт, комплементарность снижается (или исчезает), а после диссоциации продукта фермент возвращается в исходное состояние.

3. При связывании субстрата и активный центр фермента, и сам субстрат претерпевают конформационные изменения, в результате чего комплементарность увеличивается (**явление индуцированного соответствия**).

**Пример 1.** При связывании субстратов аденилаткиназа претерпевает конформационные изменения.

Фермент **аденилаткиназа** присутствует во всех тканях и катализирует обратимую реакцию превращения нуклеозидмонофосфатов в их дифосфатные формы при участии АТР:

$$AMP + ATP \overset{\text{аденилаткиназа}}{\longleftrightarrow} 2ADP$$

На рис. 2.7 показана пространственная структура аденилаткиназы, определенная методом рентгеноструктурного анализа. Обратите внимание на **домены А и Б**, каждый из которых состоит приблизительно из 30 аминокислотных остатков. **Домены А и Б** участвуют в связывании субстратов и препятствуют проникновению воды (которая бы способствовала гидролизу нуклеотидов, а не переносу фосфатных групп).

Движение одного из этих доменов зависит от 4 консервативных полярных аминокислотных остатков, которые показаны на рис. 2.7, *а* над доменом Б. Взаимодействия между функциональными группами этих аминокислот и связывание субстратов запускают конформационные изменения, которые видны на рис. 2.7, *б*. Обратите внимание, что домены сблизились и их конформация изменилась. Домен Б приобрел более упорядоченную вторичную структуру, в нем появились β-складчатые элементы. На рис. 2.7, *б* видно, что оба домена прикрывают субстрат.

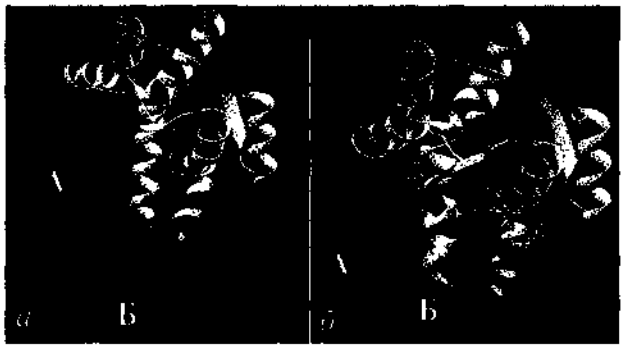



**Рис. 2.7.** Конформационные изменения в аденилаткиназе при связывании синтетического аналога субстратов.
*а* – пространственная структура аденилаткиназы; *б* – аденилатциклаза, связанная с синтетическим аналогом субстратов.

**Пример 2.** Катализ под действием карбангидразы осуществляет высокоорганизованный ансамбль, в который входят полярные аминокислоты, ион $Zn^{2+}$ и молекула воды.

Карбангидраза – широко распространенный фермент клеток человека, который катализирует следующую реакцию:

$$CO_2 + H_2O \overset{\text{карбангидраза}}{\longleftrightarrow} HCO_3^- + H^+$$

На рис. 2.8 показан активный центр карбангидразы, который содержит вовлеченный в катализ ион $Zn^{2+}$ (шар в центре), соединенный с ионом $HCO_3^-$ (на рисунке расположен над $Zn^{2+}$) и 3 остатками гистидина (на рисунке видны имидазольные кольца).

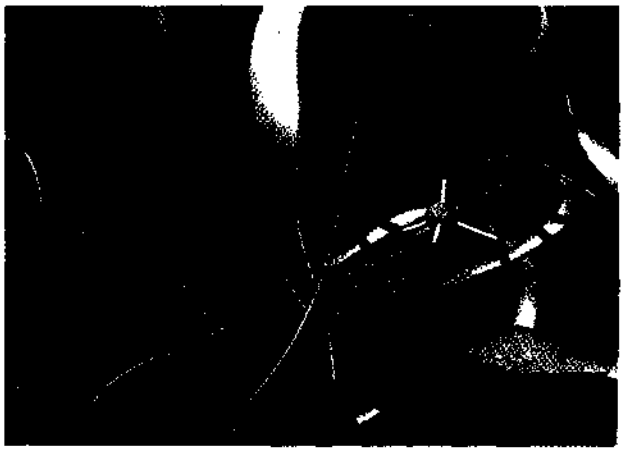


**Рис. 2.8.** Пространственная структура карбангидразы. Фермент имеет протяженный β-складчатый слой, который напоминает винтовую лестницу. $Zn^{2+}$ находится на дне глубокой щели размером 15 Å.

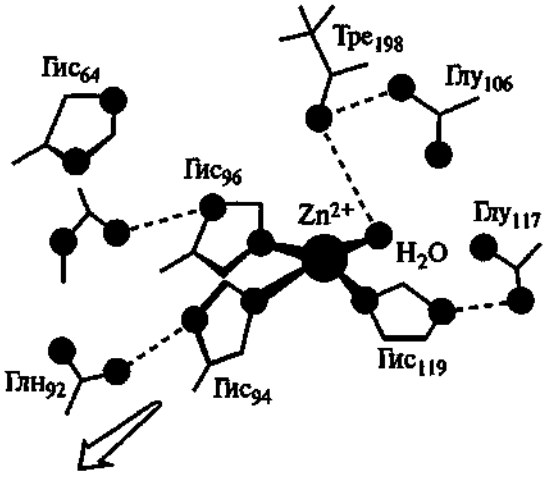



**Рис. 2.9.** Ансамбль из аминокислот, $Zn^{2+}$ и воды в активном центре карбангидразы.

На рис. 2.9 показана высокоорганизованная сеть взаимодействий, необходимых для катализа. Обратите внимание, что третичная структура белкового катализатора позволяет соединить в активном центре разные функциональные группы.

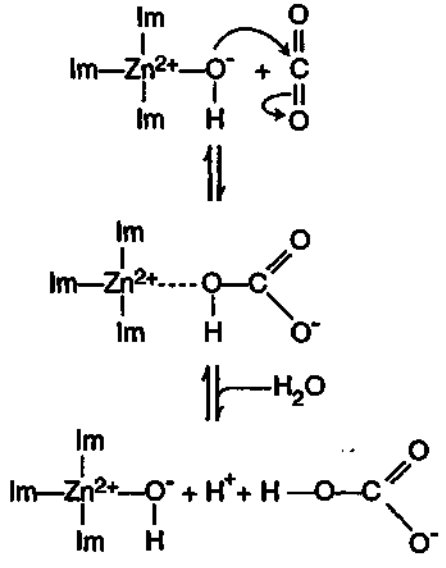



**Рис. 2.10.** Участие $Zn^{2+}$ в реакции, которую ускоряет карбангидраза.
Im – имидазольные кольца Гис.

## 2.3.1. Задания

1. Ознакомьтесь с рис. 2.9 и назовите компоненты активного центра карбангидразы.
2. С чем взаимодействует ион $Zn^{2+}$ в активном центре карбангидразы, с какими компонентами связана вода? С чем взаимодействует $H^+$ воды, а с чем -OH-группа?
3. На каком рисунке, 2.8 или 2.9 изображен фермент-субстратный комплекс?
4. Ознакомьтесь с рис. 2.10, на котором показана эстафетная передача заряда в ходе катализа в активном центре карбангидразы, и ответьте на вопросы:
   1) как участвует $Zn^{2+}$ в катализе?
   2) какую роль выполняет молекула воды?
   3) карбангидраза содержит важный для катализа Zn2+, который:
      А. Участвует в образовании $HCO_3^-$.
      Б. Ковалентно связан с 3 остатками гистидина.
      В. Связан с гидроксильной группой воды.
      Г. Находится на поверхности молекулы фермента.
      Д. Является компонентом активного центра фермента.

## 2.3.2. Проверьте ваши знания

1. **В ходе ферментативного катализа с участием карбангидразы:**
   А. Между субстратом и ферментом образуются нековалентные связи.
   Б. $Zn^{2+}$ атакует $CO_2$.
   В. Происходит эстафетная передача заряда.
   Г. Не изменяется первичная структура фермента.
   Д. Изменяется реакционная способность функциональных групп остатков гистидина.

2. **В ходе ферментативного катализа при образовании фермент-субстратного комплекса:**
   А. Изменяется конформация субстрата.
   Б. Образуются нековалентные связи между субстратом и ферментом.
   В. Сближаются функциональные группы, участвующие в катализе.
   Г. Изменяется порядок соединения аминокислот.
   Д. Усиливается комплементарность между ферментом и субстратом.

# ТЕМА 2.4. ОСНОВЫ КИНЕТИКИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

1. Кинетика изучает влияние разных факторов на скорость реакции. **Скорость ферментативной реакции (V) измеряют по убыли субстрата или приросту продукта за единицу времени.**

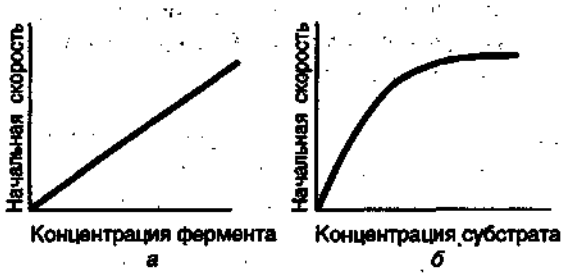



**Рис. 2.11.** Зависимость скорости ферментативной реакции от концентраций фермента (*а*) и субстрата (*б*).

2. Влияние **концентрации фермента** на скорость реакции: если концентрация субстрата постоянна, то скорость реакции **пропорциональна** концентрации фермента (рис. 2.11, *а*).

3. Влияние **концентрации субстрата** на скорость ферментативной реакции: график зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата имеет вид гиперболы (рис. 2.11, *б*), как, например, кривая насыщения миоглобина кислородом.

Измеряют скорость реакции почти сразу после начала реакции (**начальную скорость**) во избежание

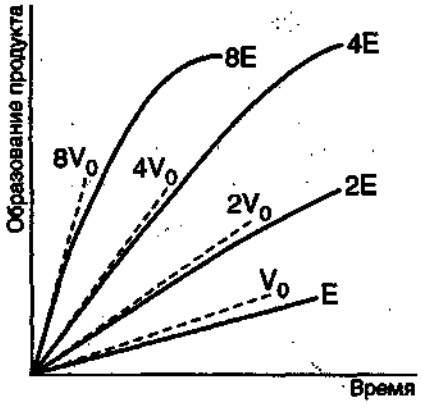



**Рис. 2.12.** Зависимость скорости ферментативной реакции от времени. Начальная скорость ($V_0$) увеличивается пропорционально количеству фермента в пробах.

осложнений, зависящих, например, от уменьшения концентрации субстрата, обратимости реакции или образования тормозящих реакцию продуктов.

**Интервал времени,** в течение которого скорость реакции равна начальной скорости или близка к ней, соответствует **прямолинейному участку** графика зависимости скорости реакции от времени (рис. 2.12).

При высокой концентрации субстрата, когда все молекулы фермента находятся в форме фермент-субстратного комплекса, достигается **полное насыщение** активных центров фермента субстратом, а **скорость реакции становится максимальной** ($V_{макс}$).

При полунасыщении, когда половина молекул фермента находится в форме ES, скорость реакции равна половине максимальной (½ $V_{макс}$). **Концентрация субстрата, при которой достигается ½ $V_{макс}$, дает численную величину константы Михаэлиса ($K_м$).**

4. **Константа Михаэлиса $K_м$ и максимальная скорость реакции $V_{макс}$** — важные характеристики скорости при разных концентрациях субстрата, как указано на рис. 2.13.

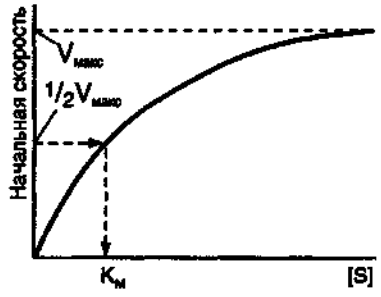



**Рис. 2.13.** Определение $K_м$ и $V_{макс}$ по графику зависимости скорости реакции от концентрации субстрата.

$V_{макс}$ — величина, постоянная для каждого фермента, которая позволяет оценить **эффективность его действия.**

**$K_м$ показывает сродство фермента к субстрату; чем меньше ее значение, тем больше сродство.**

Изоферменты могут различаться по значению $K_м$ (для изоферментов глюкокиназы и гексокиназы значение $K_м$ различается в 50 раз, и это объясняет их различную физиологическую функцию; см. рис. 2.16).

Если реакция обратима, то взаимодействие фермента с субстратом прямой реакции характеризует-

ся $K_M$, отличающейся от таковой для субстрата обратной реакции (например, карбангидраза для $CO_2$ имеет $K_M$, равную $1{,}2 \cdot 10^{-2}$ М, а для $HCO_3^-$ $K_M$ больше и равна $2{,}6 \cdot 10^{-2}$ М).

**Пример 1.** Изменение значения $K_M$ фермента может иметь физиологический эффект.

У некоторых жителей Японии и Китая после употребления очень небольших доз алкоголя происходит расширение сосудов и увеличение частоты сердечных сокращений. Эти же дозы алкоголя не вызывают такого действия у европейцев.

Наблюдаемый физиологический эффект есть следствие образования ацетальдегида ($CH_3CHO$) в печени под действием алкогольдегидрогеназы:

$$CH_3CH_2OH + NAD^+ \xrightleftharpoons{\text{алкогольдегидрогеназа}} CH_3CHO + NADH + H^+$$

В норме ацетальдегид быстро превращается в ацетат под действием **митохондриальной формы ацетальдегиддегидрогеназы**, которая имеет низкую $K_M$. Эта форма фермента отсутствует у некоторых людей, которые имеют **цитозольную форму фермента** с высокой $K_M$ и соответственно низким сродством к ацетальдегиду.

Высокая концентрация ацетальдегида в крови является причиной указанных выше симптомов.

5. **Активность фермента** определяют по скорости реакции, катализируемой ферментом, **при стандартных условиях измерения** (определенные буфер, его концентрация, ионная сила, pH и температура) в присутствии насыщающих концентраций субстрата(ов) и кофермента. Измеряют начальную скорость реакции, при этих условиях V приблизительно равна $V_{макс}$.

6. Используют **условные единицы активности**, основанные на линейной зависимости скорости ферментативной реакции от количества фермента.

**Одна стандартная единица активности фермента** — такое количество фермента, которое катализирует превращение 1 мкмоль вещества за 1мин.

**Удельная активность** равна числу единиц активности фермента в образце, деленному на массу фермента (в мг) в этом образце (мкмоль/мин/мг).

**Молярная активность** (или число оборотов, или каталитическая константа) равна числу единиц активности фермента, деленному на количество фермента, выраженное в микромолях (мкмоль/мин/мкмоль). Молярная активность указывает, сколько молекул субстрата превращается одной молекулой фермента за 1 мин, и может использоваться для сравнения каталитического действия разных ферментов.

7. **Ферментативная активность зависит в основном от следующих факторов:**
- **концентрации фермента, субстратов и кофакторов;**
- **температуры;**
- **pH;**
- **присутствия ингибиторов.**

8. **Количественное определение ферментов рекомендуется проводить при 25 °С и при оптимальном для данного фермента pH.**

**Пример 2. Правило Вант-Гоффа для ферментативных реакций справедливо лишь до 50–60 °С, при более высоких температурах ускоряется денатурация фермента.**

**Типичная зависимость скорости ферментативной реакции от температуры представлена на рис. 2.14.**

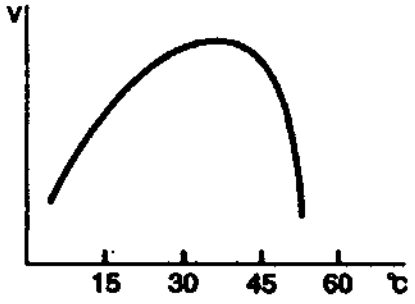



**Рис. 2.14. Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры.**

**При повышении температуры на каждые 10 °С скорость реакции увеличивается примерно вдвое (правило Вант-Гоффа).**

**При высоких температурах разрушаются слабые межрадикальные связи, изменяется конформация фермента, т.е. происходит денатурация. Денатурация означает уменьшение количества активного фермента, соответственно снижается и скорость реакции.**

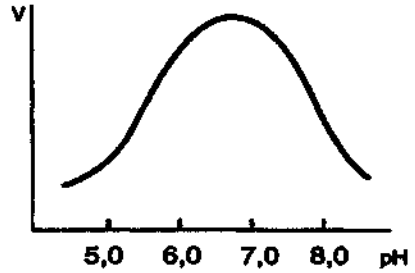



**Рис. 2.15. Зависимость скорости ферментативной реакции от pH.**

**Пример 3.** Оптимум pH для большинства ферментов находится между 5,0 и 9,0.

На рис. 2.15 показан график, отражающий зависимость скорости ферментативной реакции от pH.

Колоколобразная форма кривой означает, что существует некоторое оптимальное состояние ионизации фермента и субстрата, обеспечивающее наилучшее соединение фермента с субстратом и катализ реакции.

От pH зависят:

– ионизация аминокислотных остатков, включенных в катализ;
– ионизация субстрата;
– конформация фермента и его активного центра.

## 2.4.1. Задания

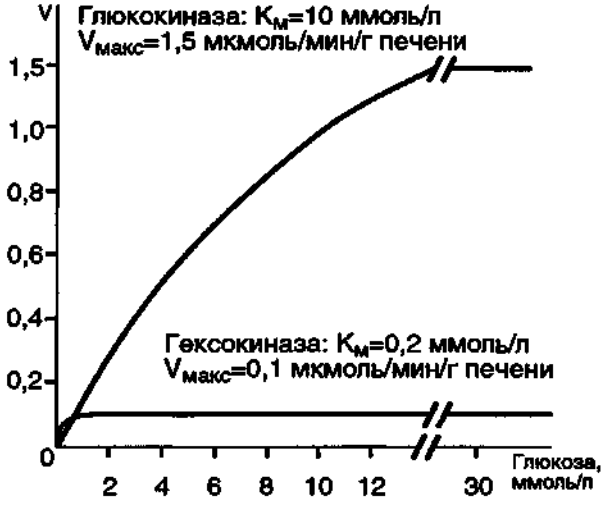



**Рис. 2.16.** Свойства гексокиназы и глюкокиназы.

1. Ознакомьтесь с рис. 2.16 и сравните кинетические свойства 2 изоферментов — гексокиназы и глюкокиназы.

   Гексокиназа и глюкокиназа катализируют одну и ту же реакцию, фосфорилирование глюкозы и превращение ее в глюкозо-6-фосфат. Для печени (в которой запасается глюкоза) и β-клеток поджелудочной железы (которая вырабатывает гормон инсулин, регулирующий концентрацию глюкозы в крови) характерен в основном изофермент глюкокиназа, а для остальных органов и тканей (например, мышц и мозга) — гексокиназа.

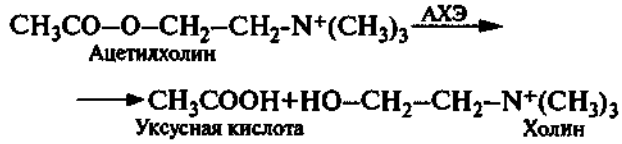
   Ответьте на вопросы:

   а) у какого изофермента сродство к глюкозе больше?

   б) во сколько раз примерно увеличивается скорость фосфорилирования глюкозы под действием глюкокиназы в печени после еды, когда концентрация глюкозы в крови повысится от 5 до 10–12 ммоль/л? Изменяется ли при этих условиях скорость реакции с участием гексокиназы?

   в) какое физиологическое значение имеет различие в свойствах изоферментов, фосфорилирующих глюкозу?

2. Какой из предложенных ниже способов можно использовать для определения активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) — фермента, ускоряющего гидролиз ацетилхолина в синаптической щели?




   а) по уменьшению количества ацетилхолина;

   б) по увеличению количества холина;

   в) по изменению pH среды в ходе реакции.

3. Рассчитайте удельную активность АХЭ, если 5 мг фермента за 30 с расщепляют 200 мкмоль ацетилхолина.
4. Назовите основные факторы, влияющие на активность ферментов.

## 2.4.2. Проверьте ваши знания

1. **Активность фермента рекомендуется измерять в условиях:**

   А. Короткого времени после начала реакции.
   Б. При концентрации субстрата меньше $K_M$.
   В. В буфере с оптимальным значением pH.
   Г. При температуре 4 °С.
   Д. В условиях насыщения субстратом.

2.

   А. $K_M$.
   Б. $V_{макс}$.
   В. Оба.
   Г. Ни один.

   1. Параметр кинетики ферментативного катализа.
   2. Величина, при которой все молекулы фермента находятся в форме ES.
   3. Чем больше величина, тем меньше сродство к субстрату.
   4. Концентрация субстрата, при которой достигается насыщение.

# ТЕМА 2.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

1. Принятая в настоящее время классификация ферментов использует в качестве основного отличительного признака их **субстратную специфичность, характер проводимых ими реакций** (табл. 2.1).

**Таблица 2.1.** Основные классы и подклассы ферментов*

| Класс | Реакции | Основные подклассы, группы |
|---|---|---|
| **Оксидоредуктазы** | **Окислительно-восстановительные реакции**<br>$A_{восст}+B_{окис}\rightarrow A_{окис}+B_{восст}$ | Дегидрогеназы, оксидазы, редуктазы, гидроксилазы |
| **Трансферазы** | **Перенос групп**<br>A-B+C→A+B-C | Киназы (фосфатные группы), трансаминазы (аминогруппы) |
| **Гидролазы** | **Гидролиз связей** (эфирных, пептидных, гликозидных, связей C-C, P-N)<br>$A\text{-}B+H_2O\rightarrow A\text{-}H+B\text{-}OH$ | Эстеразы, фосфатазы, протеазы, липазы, нуклеазы, тиолазы |
| **Лиазы** | **Разрыв связей** C-C, C-O, C-N, C-S путем элиминирования молекулы с образованием двойных связей. В обратной реакции ускоряют присоединение воды, аммиака и т.д. по двойной связи<br>A(XH)-B →A-X+B-H | Альдегидлиазы (альдолаза), углерод-кислородлиазы (фумараза), дегидратазы (енолаза), декарбоксилазы |
| **Изомеразы** | **Взаимопревращение изомеров**<br>A↔Изо-A | Изомеразы, мутазы |
| **Лигазы** | Соединение 2 молекул, сопряженное с гидролизом ATP<br>A+B+ATP→A-B+ADP+$P_i$ | Карбоксилазы, синтетазы |

* Представлены основные классы ферментов в соответствии с принятой классификацией.

2. **Все ферменты имеют окончание «аза», прибавленное к названию субстрата** (например, аргиназа ускоряет гидролиз аргинина) или прибавленное к фразе, описывающей действие фермента (например, алкогольдегидрогеназа — фермент, катализирующий окисление алкоголя, — донора водорода, глутаминсинтетаза ускоряет образование глутамина).

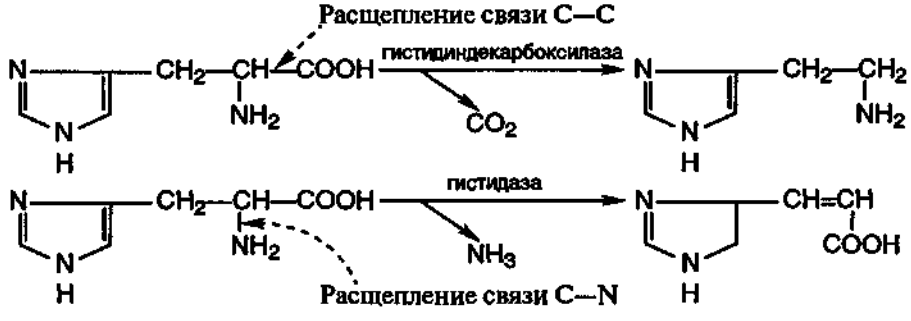
Некоторые ферменты имеют **тривиальные названия**, например каталаза (ускоряет разрушение перекиси водорода, пепсин и трипсин — протеолитические ферменты).

**Пример 1.** Название фермента отражает природу субстрата и тип реакции.

**Гистидиндекарбоксилаза** – фермент, катализирующий декарбоксилирование гистидина, а фермент **гистидаза** отщепляет аммиак от гистидина.

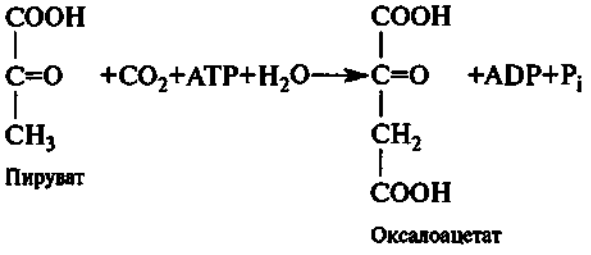
По типу превращения оба фермента относятся к **классу лиаз**, но к разным подклассам: в первом случае происходит разрыв C—C, а во втором — разрыв C—N-связи.

Обратите внимание, что именно фермент определяет направление превращения гистидина.



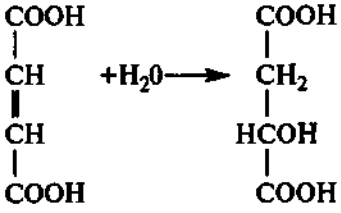
## 2.5.1. **Задания**

1. Запомните, чтобы назвать ферменты по написанным реакциям, требуется:
   – сравнить структуру субстратов и продуктов,
   – определить тип превращения.
2. Укажите класс и предположите название ферментов, катализирующих следующие реакции.




Пируват

Оксалоацетат




Фумарат

Малат

## 2.5.2. **Проверьте ваши знания**

1.

А. Гидратаза.

Б. Декарбоксилаза.

В. Оба фермента.

Г. Ни один.

1. Относится к классу лиаз.
2. Относится к классу гидролаз.
3. Присоединяет воду по двойной связи.
4. Расщепляет С—С-связи.

**2. Какие превращения катализируют киназы?**

А. Перенос групп внутри молекулы.

Б. Образование С—О-связей.

В. Разрыв С—С-связей.

Г. Перенос фосфатной группы от донорной молекулы к акцепторной.

Д. Присоединение воды.

3.

А. Оксидоредуктаза.

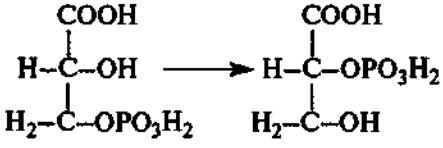
Б. Трансфераза.

В. Изомераза.

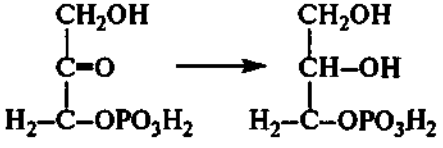
Г. Гидролаза.

Д. Лигаза.

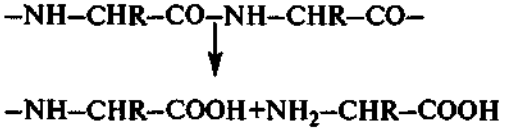
1. Катализирует реакцию:




2. Катализирует реакцию:




3. Катализирует реакцию:



# ТЕМА 2.6. КОФАКТОРЫ ФЕРМЕНТОВ И ИХ РОЛЬ В КАТАЛИЗЕ

1. Во многих случаях для активации ферментов требуются определенные низкомолекулярные соединения — **кофакторы**. Каталитически активный **комплекс фермент—кофактор** называется **холоферментом**. Отделение кофакторов, обычно связанных нековалентными связями с белком, приводит к образованию неактивного **апофермента**:

Апофермент (неактивный)+кофактор⇄холофермент.

2. Ферменты катализируют реакции, используя в качестве кофакторов как ионы металлов, так и органические соединения, многие из которых являются производными витаминов.

**Коферменты** — это органические вещества, предшественниками которых являются витамины. Некоторые из них (например, NAD, HSKoA, $H_4$-фолат) **непрочно связаны с белком**, и восстановление их исходной структуры (**регенерация**) после участия в катализе может катализироваться уже **другим ферментом**.

Есть **коферменты**, которые **прочно** (часто ковалентно) **связаны с апоферментом**, т.е. представляют собой **простетическую группу** сложного белка (холофермента). Например, гем и флавиновые коферменты.

3. **Каждый кофермент** имеет определенную структуру, что делает его специфичным **для определенного типа реакций** (табл. 2.2). Ваше внимание должны привлечь структура активной группы коферментов и ее участие в катализе; это надо запомнить.

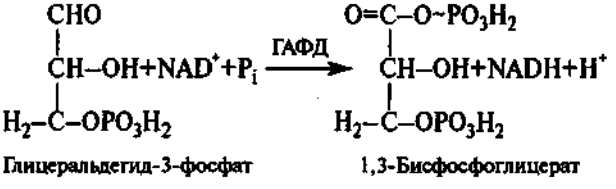
4. Многие ферменты (около $^2/_3$) являются **металлоферментами**: для активации ферментов свертывания крови требуется $Ca^{2+}$; оксидоредуктазы используют в качестве кофакторов $Fe^{2+}$, $Cu^{2+}$, $Mn^{2+}$; киназы — $Mg^{2+}$; для глутатионпероксидазы (важного фермента в системе обезвреживания активных форм кислорода) требуется Se.

Этим объясняется, что в любой диете должны присутствовать эти и другие микроэлементы.

Понятным становится токсический эффект тяжелых металлов, например $Cd^{2+}$, $Hg^{2+}$, которые могут замещать $Zn^{2+}$ в активном центре определенных ферментов, включая РНК-полимеразу, уменьшая активность ферментов.

5. Для участия в реакции ионы металлов и коферменты должны быть связаны с ферментами. При этом, как и для других лигандов, **комплементарное, точное размещение кофермента в активном центре фермента обеспечивает множество нековалентных контактов с ферментом.**

**Пример 1.** Связывание кофермента NAD происходит комплементарно в нуклеотидсвязывающем домене глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД).




Глицеральдегид-3-фосфат — 1,3-Бисфосфоглицерат

ГАФД катализирует окисление и фосфорилирование глицеральдегид-3-фосфата при участии кофермента NAD и $P_i$.

ГАФД относится к группе **NAD-зависимых дегидрогеназ**. Первичная и пространственная структуры ферментов этой группы различны.

Связывание коферментов, производных нуклеотидов (в том числе NAD), происходит в нуклеотидсвязывающих доменах. Вторичная и третичная структуры этих доменов обнаруживают большое сходство для ферментов этой группы и включают 2 структурно похожие βαβαβ-единицы (рис. 2.17).

На рис. 2.18 представлена пространственная структура полипептидной цепи ГАФД, которая образует 2 домена: каталитический (верхний на рисунке) и нуклеотидсвязывающий (нижний). Каталитический и NAD-связывающий центры вместе образуют активный центр фермента; он расположен на стыке этих доменов.

**Таблица 2.2.** Характеристика основных коферментов по их функции

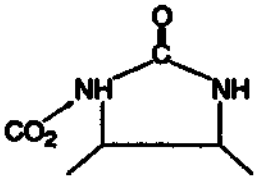
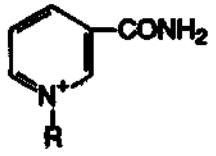
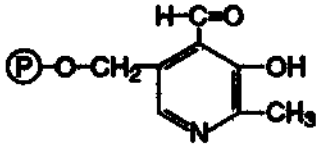
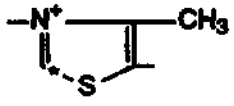
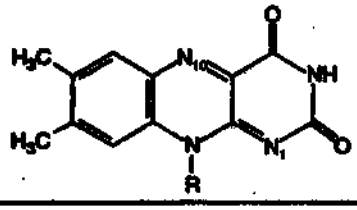
| Коферменты | Активная группа (часть кофермента) | Тип реакции, в которой участвует кофермент, роль кофермента и участие активной группы в катализе | Витамин-предшественник |
|---|---|---|---|
| Биотин |  | **Карбоксилирование** Присоединение карбоксильной группы путем замещения атома водорода у азота активной группой кофермента. Затем карбоксильная группа переносится на субстрат | Биотин (витамин H) |
| Кофермент А (КоА или HSKoA) | –SH-группа | **Реакции ацилирования** Образование высокоэнергетической тиоэфирной связи с карбоксильными группами карбоновых кислот R-CO~SKoA | Пантотеновая кислота |
| Никотинамидные коферменты (NAD и NADP) | Положительно заряженный азот никотинамида  | **Окисление–восстановление** При окислении субстрата к пиридиновому кольцу присоединяются 1 протон (2-й переходит в среду) и 2 электрона, при этом положительный заряд утрачивается | Никотинамид (ниацин или витамин PP) |
| Пиридоксальфосфат (ПФ) | Альдегидная  | **Трансаминирование, декарбоксилирование аминокислот.** При сближении азота L-аминокислоты и углерода альдегидной группы ПФ образуется альдиминная связь. Далее после внутримолекулярных перестроек образуется аминогруппа на коферменте и кетогруппа на бывшей аминокислоте (теперь это кетокислота) | Пиридоксин (витамин $B_6$) |
| Тиаминпирофосфат (ТПФ) | Атом углерода тиазолового кольца (*)  | **Декарбоксилирование α-кетокислот.** Разрывается связь, следующая за кетогруппой субстратов, высвобождается $CO_2$, между кетогруппой субстрата и углеродом тиазолового кольца ТПФ образуется ковалентная связь (это промежуточное соединение катализа) | Тиамин (витамин $B_1$) |
| Флавиновые коферменты (FAD и FMN) | Атомы азота ($N_1$ и $N_{10}$) изоаллоксазиновой группы  | **Окисление–восстановление** Два атома водорода от субстрата присоединяются к атомам азота $N_1$ и $N_{10}$ | Рибофлавин (витамин $B_2$) |




**Рис. 2.17.** Пространственная структура нуклеотидсвязывающего домена (общий план строения).

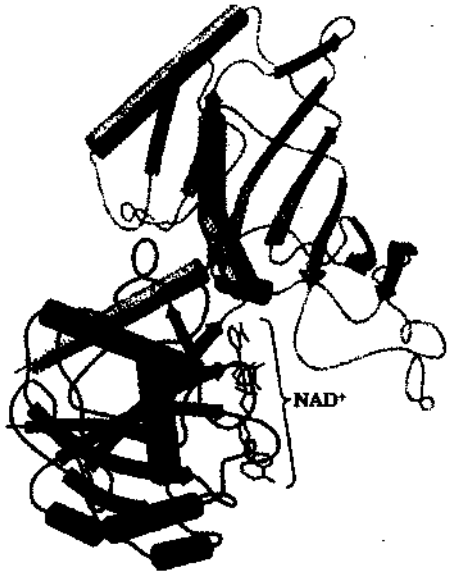



**Рис. 2.18.** Двудоменный фермент глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа.

## 2.6.1. Задания

1. Назовите коферменты, структура которых изображена схематически ниже:
   1) изоаллоксазин–рибитол–фосфорный остаток–фосфорный остаток–рибоза–аденин;
   2) тиэтаноламин–пантотеновая кислота–фосфорный остаток–фосфорный остаток–фосфорибоза–аденин.
2. Напишите схематически (как выше в задании 1) структуру коферментов: NAD, NADP, FMN.
3. Запомните активные группы коферментов, витамины, входящие в их состав.
   Выучите тип реакций, в которых участвуют основные коферменты.

## 2.6.2. Проверьте ваши знания

**1. В состав как их коферментов входит аденозинмонофосфат?**

А. КоА.
Б. Биотин.
В. NADP.
Г. FMN.
Д. FAD.

**2.**

А. NAD.
Б. ТПР.
В. КоА.
Г. FAD.
Д. ПФ.

1. Производное витамина $B_6$.
2. Производное витамина $B_2$.
3. Производное витамина $B_1$.

**3. Какой кофермент участвует в переносе аминогруппы?**

А. ТПР.
Б. FMN.
В. ПФ.
Г. Биотин.
Д. КоА.

**4.**

А. Кофермент дегидрогеназ.
Б. Кофермент аминотрансфераз.
В. Кофермент декарбоксилаз кетокислот.
Г. Кофермент ацилтрансфераз.
Д. Кофермент карбоксилаз.

1. FAD.
2. Тиаминпирофосфат.
3. Пиридоксальфосфат.

# ТЕМА 2.7. ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Действие ферментов можно полностью или частично подавить (ингибировать) определенными химическими веществами (**ингибиторами**).

2. По характеру своего действия **ингибиторы** подразделяются на **обратимые** и **необратимые**. В основе такого деления лежит прочность соединения ингибитора с ферментом.

**Обратимые ингибиторы** – это соединения, которые **нековалентно** взаимодействуют с ферментом и могут диссоциировать от фермента.

**Необратимые ингибиторы** – это соединения, которые могут специфически связывать определенные функционально важные группы активного центра, образуя **ковалентные, прочные связи** с ферментом.

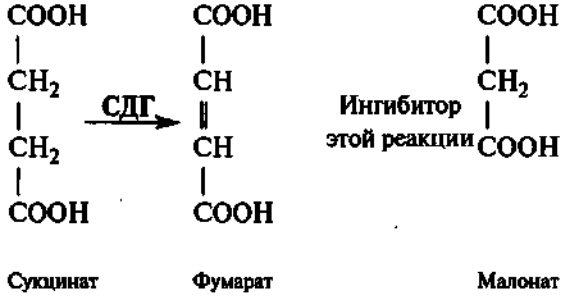
3. Обратимое ингибирование может быть **конкурентным**.

Конкурентный ингибитор конкурирует с субстратом за связывание в субстратсвязывающем участке активного центра и связывается с ферментом похожим способом, как и субстрат.

Отличительная особенность конкурентного ингибирования состоит в том, что его **можно ослабить** или полностью устранить, **повысив концентрацию субстрата**. Конкурентный ингибитор увеличивает $K_м$, но не изменяет $V_{макс}$.

**Пример 1.** Конкурентные ингибиторы похожи по структуре на субстраты, но не изменяются в активном центре ферментов.

Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) – фермент цитратного цикла, дегидрирует сукцинат, превращая его в фумарат:




Сукцинат Фумарат Малонат

**Малонат**, который структурно похож на сукцинат (аналог сукцината), связывается в активном центре СДГ, но не может дегидрироваться. Малонат – конкурентный ингибитор СДГ.

$$\text{Сукцинат} + \text{СДГ} \rightleftarrows \text{СДГ} \cdot \text{сукцинат} \rightarrow \text{СДГ} + \text{фумарат}$$

$$\text{Малонат} + \text{СДГ} \rightleftarrows \text{СДГ} \cdot \text{малонат}$$

Ингибирование СДГ малонатом можно устранить, повысив концентрацию сукцината.

4. Обратимое ингибирование может быть **неконкурентным** в отношении субстрата; в этом случае ингибитор не конкурирует с субстратом за одно и то же место в ферменте.

Неконкурентный ингибитор может связаться с ферментом и в присутствии, и в отсутствие субстрата, увеличение концентрации субстрата не препятствует связыванию ингибитора.

Неконкурентный ингибитор в действительности уменьшает количество активного фермента, уменьшая $V_{макс}$ и $K_м$.

5. **Многие лекарства являются конкурентными ингибиторами ферментов. В основе действия некоторых токсичных веществ лежит ингибирование активности ферментов.**

**Пример 2.** Органические фторфосфаты типа диизопропилфторфосфата (ДФФ) являются ядами, потому что ковалентно связываются с остатком серина в активном центре некоторых ферментов.

**Диизопропилфторфосфат** и подобные соединения связываются в активном центре ферментов, которые используют остаток серина для гидролитического расщепления.

Симптомы отравления органическими фторфосфатами связаны в основном с необратимым ингибированием фермента – ацетилхолинэстеразы (АХЭ).

**Ацетилхолинэстераза** ускоряет гидролиз ацетилхолина, функционирующего в качестве нейромедиатора (рис. 2.19). Продукты распада ацетилхолина — ацетат и холин — не способны действовать

4. Заказ № 2215.

как нейромедиаторы. Гидролиз ацетилхолина — важный этап в проведении нервного импульса.

Увеличение количества ацетилхолина в синаптической щели при ингибировании АХЭ приводит к стойкой деполяризации постсинаптической мембраны и может вызвать паралич.

ДФФ и подобные фторфосфаты образуют ковалентную связь с остатком серина в активном центре АХЭ. Ингибирование является необратимым, и активность АХЭ восстанавливается только после синтеза новых молекул фермента.

**Пример 3.** Лечение подагры аллопуринолом основано на ингибировании ксантиноксидазы.

Наиболее характерный клинический признак подагры — повторяющиеся приступы острого воспаления суставов, что связано с отложением в них кристаллов урата натрия (солей мочевой кислоты). Мочевая кислота — конечный продукт распада пуринов у человека.

На рис. 2.20, *а* показано, что **ксантиноксидаза** ускоряет окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту.

Донором электронов и кислорода в реакции является вода. Окисление происходит при непосредственном участии молибден-оксо-сульфидного комплекса в активном центре ксантиноксидазы (рис. 2.20, *б*).

**Аллопуринол — структурный аналог гипоксантина**, превращается на первой стадии окисления в аллоксантин, который связывается с молибденовым комплексом в активном центре ксантиноксидазы, вызывая ингибирование фермента (рис. 2.20, *в*).

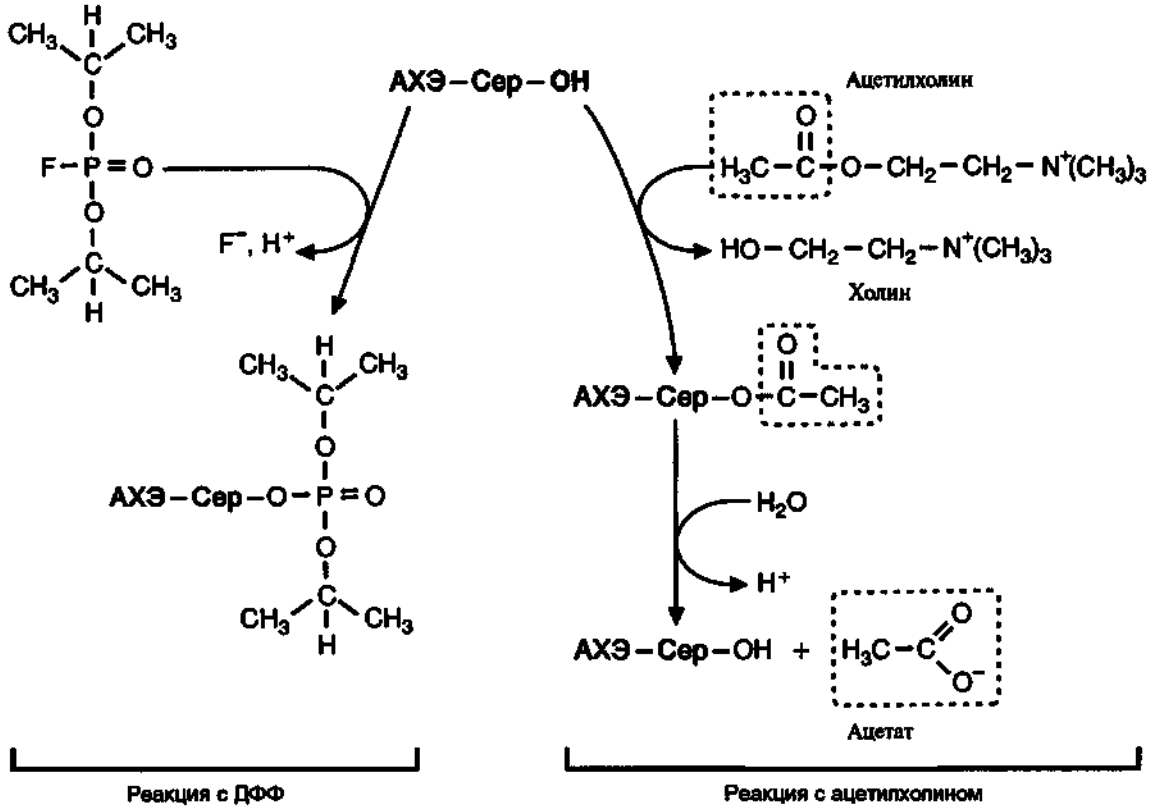



**Рис. 2.19.** Ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ—Сер—ОН) диизопропилфторфосфатом.

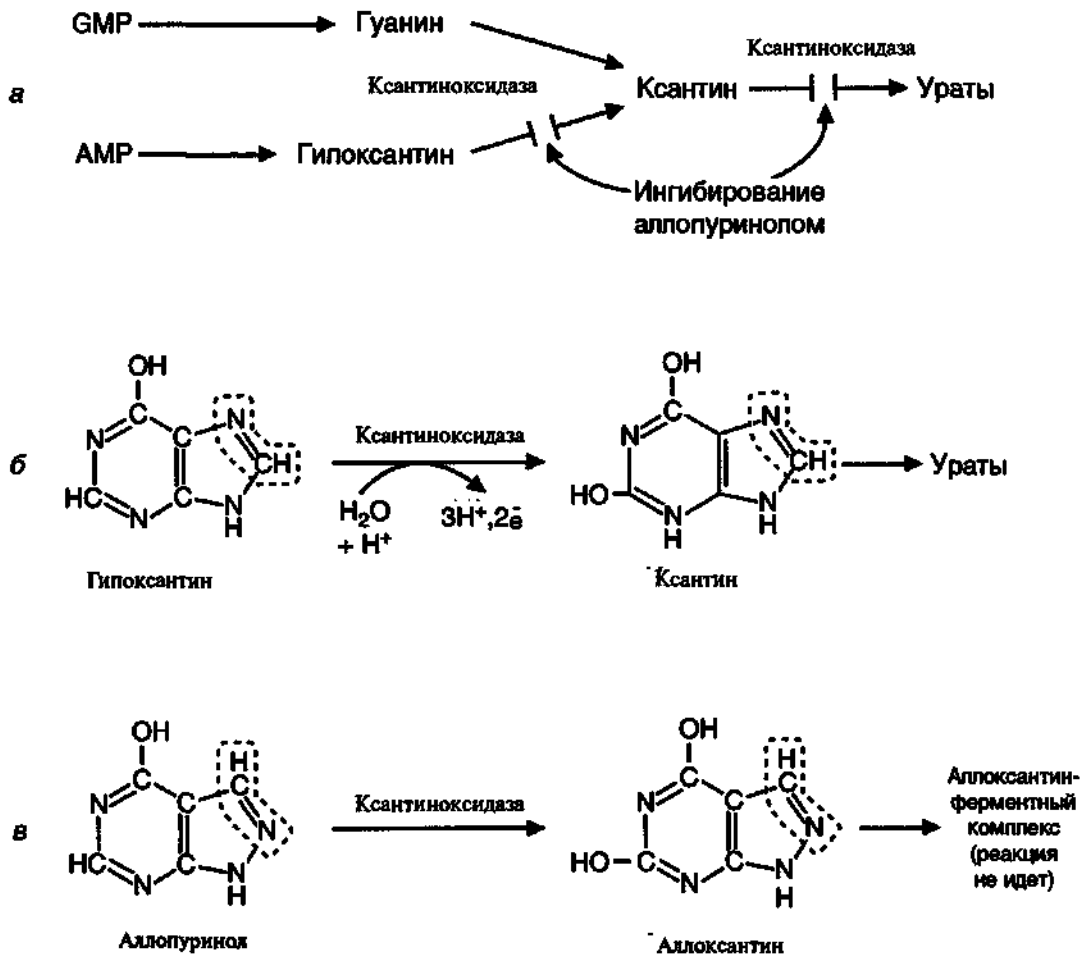



**Рис. 2.20.** Аллопуринол – конкурентный ингибитор ксантиноксидазы.

## 2.7.1. Задания

1. Определите тип ингибирования, проанализировав приведенные ниже данные зависимости степени ингибирования фермента глутаматдегидрогеназы аспартатом и салицилатом. Требуется учесть, что в обоих случаях активность фермента можно восстановить, удалив ингибитор.
   Ответьте на вопросы:
   а) какое из веществ является конкурентным ингибитором, какие результаты это доказывают?
   б) какой метод можно использовать для удаления ингибитора?

**Ингибирование аспартатом**
(концентрация аспартата постоянна)

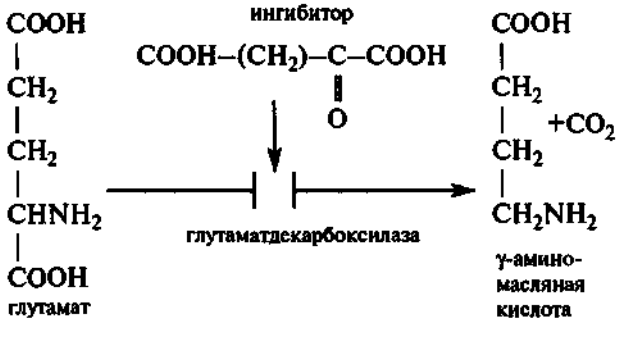
| Концентрация субстрата, мМ | 2,0 | 3,0 | 4,0 | 10,0 | 15,0 |
|---|---|---|---|---|---|
| Степень ингибирования, % | 37 | 33 | 31 | 28 | 26 |

**Ингибирование салицилатом**
(концентрация салицилата постоянна)

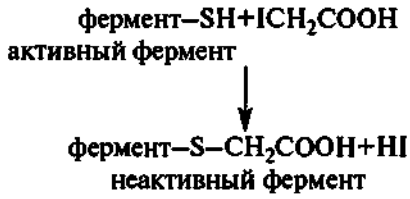
| Концентрация субстрата, мМ | 1,5 | 2,0 | 3,0 | 4,0 | 8,0 |
|---|---|---|---|---|---|
| Степень ингибирования, % | 62 | 60 | 61 | 62 | 63 |

2. Обратимо ли действие ингибиторов в следующих реакциях?
   Требуется обосновать ответ, используя данные по инактивации ферментов, приведенные в уравнениях:

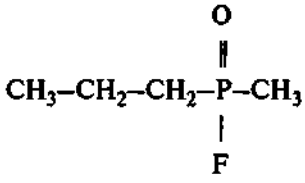
а)




б)




3. Одно из самых сильных отравляющих веществ, зарин, является фторорганическим соединением, его действие аналогично действию ДФФ.
   Ответьте на вопросы:
   а) ингибиторами каких ферментов являются фторорганические соединения типа ДФФ?
   б) на чем основано нервно-паралитическое действие зарина?
   в) напишите схему взаимодействия зарина с ферментом.




## 2.7.2. Проверьте ваши знания

1. **Конкурентные ингибиторы ферментов используются как лекарства, они изменяют:**

   А. $V_{макс}$ реакции.
   Б. $K_м$ реакции.
   В. Как $K_м$, так и $V_{макс}$.
   Г. Специфичность к субстрату.
   Д. Ничего из перечисленного выше.

2.

   А. ДФФ.
   Б. Аллопуринол.
   В. Оба.
   Г. Ни один.

   1. Образует с ферментом ковалентную связь.
   2. Связывается в активном центре.
   3. Обратимый неконкурентный ингибитор.
   4. Используется при лечении подагры.

# ТЕМА 2.8. РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

1. **Способность к регуляции делает ферменты важными участниками и своеобразными организаторами клеточных процессов в организме человека.** Регуляция скорости ферментативных реакций в клетке — основной механизм не только контроля и координации метаболических путей, но и роста и развития клетки, а также ее ответа на изменение окружающей среды.

2. Существует два основных способа контроля скорости ферментативных реакций:

**— Контроль количества фермента.**

Количество фермента в клетке определяется **соотношением скоростей его синтеза и распада.** Этот способ регуляция скорости ферментативной реакции является более медленным процессом (проявляется спустя несколько часов), чем регуляция активности фермента (практически мгновенный ответ).

**— Контроль активности фермента.**

Активность фермента может регулироваться путем взаимодействия с определенными **веществами, изменяющими конформацию активного центра.**

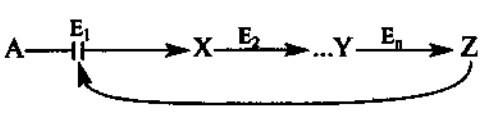
3. Ферменты, регулирующие скорость метаболических путей:

– обычно действуют на ранних стадиях метаболических путей, в местах ключевых разветвлений метаболических путей;

– катализируют в условиях клетки практически необратимые реакции, протекающие наиболее медленно (ключевые).

**Пример 1. Регуляция по принципу обратной связи:** в многоступенчатых метаболических путях конечный продукт ингибирует регуляторный (ключевой) фермент процесса.

Первый фермент ($E_1$) последовательного пути превращения вещества A в вещество Z обычно ингибируется конечным продуктом этого метаболического пути.




конечный продукт метаболического пути

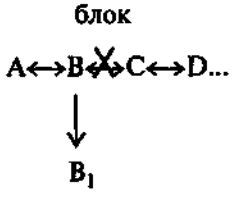
Изменение активности ключевого фермента $E_1$ происходит в результате изменения конформации после связывания вещества Z в **аллостерическом центре** — участке, удаленном от активного центра. Фермент $E_1$ **аллостерический.**

Регуляция по принципу обратной связи происходит относительно быстро, и часто это первый ответ клетки на изменение условий.

С другой стороны, фермент $E_1$ **будет активным при снижении концентрации вещества Z.**

4. Основные виды регуляции каталитической активности ферментов в клетке и структурные изменения ферментов в ходе их активации представлены в табл. 2.3.

5. **Нарушение синтеза фермента может привести к энзимопатиям,** при которых недостаток одного фермента в метаболическом пути может вызвать нарушение образования конечного продукта. В силу взаимозависимости метаболических путей дефект одного фермента часто приводит к целому ряду нарушений в обмене веществ:

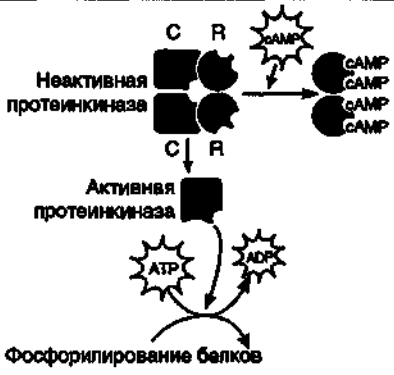
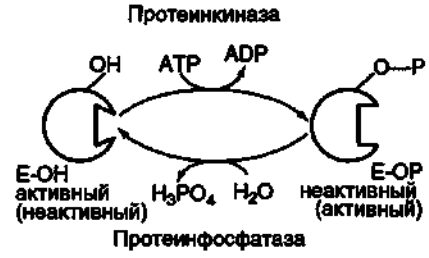
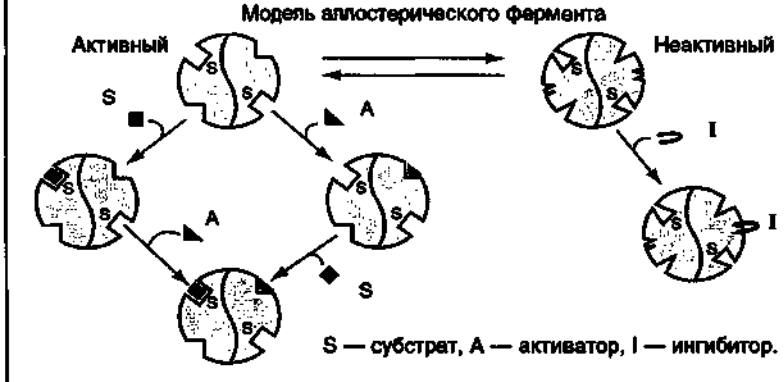



Если фермент полностью отсутствует, то цепь реакций в таком месте разрывается, что показано на схеме слева.

Существует вероятность, что избыточно накопленный субстрат может перейти на побочный путь метаболизма с образованием необычного и часто токсичного вещества $B_1$.

6. Отдельные примеры энзимопатий (дисахаридозы, гликогенозы, агликогенозы, фенилпировиноградная олигофрения) будут рассмотрены при изучении следующих разделов.

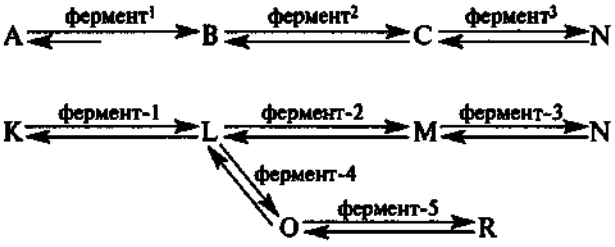
**Таблица 2.3.** Регуляция активности ферментов

| Вид регуляции | Механизм регуляции | Примеры |
|---|---|---|
| **Частичный протеолиз** (ограниченный протеолиз) | При участии активаторов отщепление части молекулы фермента<br><br>пептид<br>**Решающее значение для изменения конформации имеет изменение первичной структуры.** Это необратимая активация ферментов и других белков с помощью протеолитических ферментов с участием активаторов.<br>энтеропептидаза или трипсин<br>Трипсиноген (зимоген, профермент) → трипсин (активный фермент)<br>гексапептид | Трипсин, пепсин, химотрипсин и другие протеазы. Белки, участвующие в свертывании крови: тромбин, фибрин, плазмин и др. |
| **Регуляция с помощью белок-белковых взаимодействий** (присоединение или отщепление регуляторных субъединиц или белков-регуляторов) | <br>— **Решающее значение для активации протеинкиназы А имеют изменение четвертичной структуры,** отщепление регуляторных субъединиц (R) от каталитических (C):<br>$R_2C_2$+4cAMP→$R_2$·4cAMP+2C.<br>— Свободные С-субъединицы протеинкиназы А активны и ускоряют фосфорилирование белков.<br>— **cAMP (циклический AMP),** активатор протеинкиназы А, образуется из ATP под действием фермента **аденилатциклазы** и является **вторичным посредником** в проведении многих гормональных сигналов внутрь клетки | В клетке обнаружены десятки разных протеинкиназ (ПК):<br>ПКА (активатор – cAMP)<br>Семейство ПКС (активаторы: $Ca^{2+}$, липиды), $Ca^{2+}$-<br>и кальмодулинзависимая ПК и др. |
| **Фосфорилирование и дефосфорилирование** | <br>Введение отрицательно заряженной фосфорной группы приводит к обратимому изменению конформации и активности фермента<br>Белки фосфорилируются по Сер, Тре или Тир | Фосфорилаза гликогена, гликогенсинтетаза, тканевая липаза и другие ключевые ферменты метаболических путей.<br>Это основной механизм контроля скорости метаболических путей гормонами |
| **Аллостерическая**<br>Аллостерические ферменты обычно состоят из нескольких субъединиц (на рисунке молекула фермента — димер). В основе механизма аллостерической регуляции лежит взаимодействие пространственно разделенных центров в молекуле фермента (каталитического и аллостерического). Субстрат присоединяется к каталитическому центру, а эффекторы–регуляторы — к аллостерическим центрам. | <br>При связывании регулятора с аллостерическим центром происходит изменение конформации фермента, которое может оказать значительное влияние на связывание субстрата и скорость реакции.<br>Аллостерические ферменты проявляют кооперативность при связывании субстрата, что аналогично связыванию кислорода молекулой гемоглобина | Фосфофруктокиназа, изоцитратдегидрогеназа, аспартаткарбамоилтрансфераза и другие регуляторные ферменты метаболических путей |

## 2.8.1. Задания

1.

а) предположите, какие из ферментов на схемах образования вещества N из веществ A и K могут быть регуляторными?




б) как изменится скорость образования вещества N из K при накоплении вещества R?

в) опишите структурно-функциональные особенности выбранных ферментов.

2. Подберите к каждому виду регуляции соответствующую схему на рис. 2.21.

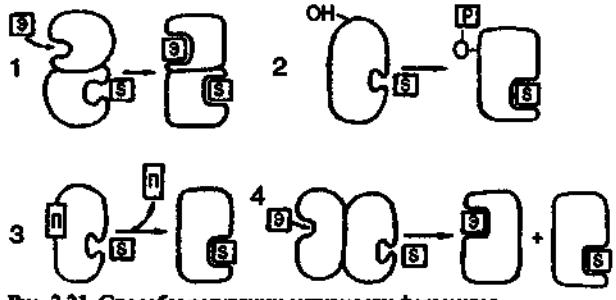



**Рис. 2.21.** Способы регуляции активности ферментов.
Обозначения: S — субстрат, Э — эффектор, П — пептид, Р — фосфорный остаток.

3. Выберите и составьте последовательность событий, происходящих при аллостерическом ингибировании активности фермента:
   1) уменьшается скорость превращения субстрата в активном центре;
   2) изменяется конформация фермента;
   3) эффектор присоединяется в активном центре;
   4) изменяется конформация аллостерического центра;
   5) нарушается комплементарность активного центра субстрату;
   6) эффектор присоединяется в аллостерическом центре;
   7) изменяется конформация активного центра.

4. Кривая зависимости скорости реакции, катализируемой аллостерическим ферментом, от концентрации субстрата аналогична сигмовидной кривой зависимости степени насыщения кислородом гемоглобина. Изобразите эту зависимость графически.

## 2.8.2. Проверьте ваши знания

**1. Регулировать активность ферментов можно (выберите наиболее полный ответ):**

А. С помощью аллостерического лиганда.
Б. Путем фосфорилирования и дефосфорилирования.
В. Специфическим гидролизом пептидных связей.
Г. Изменив конформацию активного центра.
Д. С помощью белков-ингибиторов.

2.

А. Субстрат.
Б. Аллостерический эффектор.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Связывание вызывает конформационные изменения фермента.
2. Связывается с регуляторным центром.
3. Всегда низкомолекулярное соединение.
4. Претерпевает структурные изменения в ходе катализа.

**3. Аллостерический фермент:**

А. Это часто олигомерный белок.
Б. Имеет каталитические и аллостерические $P—PO_3H_2$ центры, которые всегда локализованы в разных протомерах.
В. Аллостерическим эффектором для него может быть субстрат.
Г. Аллостерическим эффектором может быть конечный продукт метаболического пути.
Д. Присоединяет эффектор, и при этом изменяется конформация всех протомеров.

**4. Наследственные энзимопатии связаны с такими изменениями первичной структуры ферментов, при которых может произойти:**

А. Нарушение комплементарности активного центра к субстрату.
Б. Изменение структуры аллостерического центра.
В. Изменение ферментативной активности.
Г. Изменение концентрации веществ в клетке.
Д. Образование токсичных веществ.

# ТЕМА 2.9. ФЕРМЕНТЫ В МЕДИЦИНЕ

1. Некоторые ферменты применяют **как лечебные препараты**:
– при их отсутствии или недостатке (наследственном или приобретенном), например, ферменты пищеварительного тракта (пепсин, трипсин, липаза) входят в состав лекарств, улучшающих переваривание;
– для специфического разрушения некоторых продуктов обмена (например, мочевины), тромбов, участков омертвевшей ткани на ранах.

2. **Ферменты используют в клинико-диагностических лабораториях** для измерения в крови концентрации глюкозы, жира, холестерина, активных форм кислорода и других веществ.

Такой анализ занимает несколько минут, при этом используется всего 10 мкл плазмы крови.

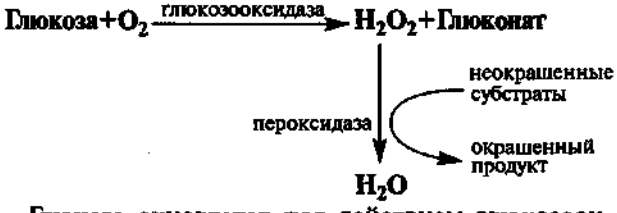
Для анализа часто используют иммобилизованные ферменты, которые искусственно связаны с нерастворимым в воде носителем, что повышает стабильность белковых катализаторов.

В клинических лабораториях применяют готовые наборы реактивов, в состав которых входят ферменты, составляющие буфер соли, а также кофакторы. При использовании иммобилизованных ферментов для определения концентрации компонента крови достаточно нанести образец сыворотки на индикаторную пластинку и сравнить интенсивность окраски с эталоном.

3. В табл. 2.4 представлены основные направления и некоторые примеры использования ферментов в медицине.

**Пример 1.** Во многих случаях в клинике для определения веществ в крови используют набор реактивов с несколькими ферментами.

Для количественного определения глюкозы в сыворотке крови используют 2 фермента – **глюкозооксидазу и пероксидазу**:




Глюкоза окисляется под действием глюкозооксидазы с образованием глюконата и пероксида водорода в эквимолярных концентрациях.

Пероксид водорода легко определяется по реакции окислительной конденсации, которую ускоряет пероксидаза.

В результате сопряженного действия глюкозооксидазы и пероксидазы 2 неокрашенных субстрата — хлорпроизводное фенола и 4-аминофеназон — превращаются в окрашенный продукт, концентрацию которого определяют с помощью фотоэлектрокалориметра.

4. **В основе энзимодиагностики** лежат следующие особенности состава и распределения ферментов в организме человека:
– Состав ферментов и их тканевое распределение у взрослого человека в основном постоянны и могут измениться при болезнях.
– Для каждой ткани (органа) характерен свой качественный и количественный состав белков, что определяет функциональные особенности каждой ткани.
– Однако метаболические пути в разных тканях очень похожи, и есть лишь несколько тканеспецифических ферментов (например, кислая фосфатаза предстательной железы и гистидаза печени).
– Более специфичным для тканей является соотношение разных ферментов и изоферментов.

5. Почти все ферменты организма функционируют внутриклеточно. Исключение составляют, например, ферменты пищеварительного тракта, а также ферменты свертывающей системы крови, ферменты межклеточного матрикса.

6. **При повреждении тканей внутриклеточные белки появляются в сыворотке крови.** Обнаружение тканеспецифических ферментов, специфических изоформ ферментов или характерное количественное увеличение активности неспецифических ферментов в сыворотке могут помочь поставить и уточнить диагноз.

**Пример 2.** Анализ кинетики появления и исчезновения ферментов в сыворотке крови позволяет поставить диагноз.

Рис. 2.22 иллюстрирует, как при инфаркте (поражение сердечной мышцы) изменяется активность ферментов, которые высвобождаются в кровь из поврежденного органа.

Обратите внимание на то, что в норме активность ферментов в крови низкая.

Эти данные позволяют определить, сколько дней прошло после инфаркта.

**Таблица 2.4.** Применение ферментов в медицине

| Основные разделы | Ферменты | Примеры использования |
|---|---|---|
| Диагностика | Лактатдегидрогеназа (изофермент ЛДГ-1) | Инфаркт миокарда |
| | Аспартатаминотрансфераза (АСТ) | Инфаркт миокарда |
| | Аланинаминотрансфераза (АЛТ) | Заболевания печени (например, инфекционный гепатит), инфаркт миокарда |
| | КК (изофермент ММ — мышечный тип изофермент МВ — сердечный тип) | Прогрессирующая дистрофия<br>Инфаркт миокарда |
| | Кислая фосфатаза (КФ) | Рак предстательной железы |
| | α-Амилаза | Заболевания поджелудочной железы |
| Лечение | Пепсин | Нарушение переваривания белков в желудке, нарушение синтеза или секреции пепсина |
| | Трипсин, химотрипсин | Лечение гнойных ран |
| | Стрептокиназа, урокиназа | Предотвращение тромбообразования при пересадке органов и других операциях |
| | Гиалуронидаза | Рассасывание рубцов |
| | Аспарагиназа | Лечение некоторых злокачественных образований |
| | Нуклеазы (ДНКаза) | Вирусный конъюнктивит, ринит, гнойный бронхит |
| | Уреаза | Удаление мочевины из организма в аппаратах «искусственная почка» |
| Использование ферментов в качестве аналитических реактивов | Глюкозооксидаза | Определение концентрации глюкозы в крови |
| | Холестеролоксидаза | Определение холестерина в крови |
| | Липаза | Определение триацилглицеринов в крови |
| | Уреаза | Определение мочевины в крови |

Кроме подтверждения диагноза, можно наблюдать за течением болезни и эффективностью лечения.

Обратите внимание на то, что активность креатинфосфаткиназы особенно возрастает в первые дни.

На рис. 2.22 видно, что активность β-гидроксибутиратдегидрогеназы возрастает в крови медленно и сохраняется длительное время.

7. Существует связь между степенью повреждения клеток и последовательностью выхода в кровь ферментов из разных отделов клетки.

**При воспалительных процессах** повышается проницаемость клеточных мембран и в сыворотку крови могут попадать цитоплазматические ферменты.




**Рис. 2.22.** Изменение активности ферментов в крови после инфаркта. По оси ординат — кратность увеличения активности. *1* — КК; *2* — ЛДГ; *3* — β-гидроксибутиратдегидрогеназа.

**Некроз** (омертвение) ткани сопровождается разрушением всех клеточных структур, и в сыворотке могут быть обнаружены митохондриальные, ядерные и другие ферменты.

## 2.9.1. **Задания**

**1.** С какой целью у пациента с жалобами на резкую боль в груди определяют в крови количество и соотношение изоферментов КК?
**Требуется** при ответе использовать данные, представленные на рис. 2.23, по электрофоретическому разделению изоферментов КК у здорового человека и у пациента с жалобами на боль в области груди. **Используйте ключевые слова**: сердечная мышца, соотношение изоферментов, два типа субъединиц — М и В, выход в кровь, 24 часа, контроль лечения, подтверждение диагноза.

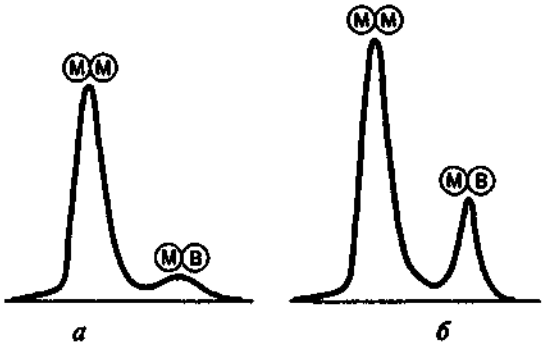



**Рис. 2.23. Изоферменты КК в крови здорового и больного человека.**
*а* – у здорового, *б* – через 24 ч после начала болезни.

**2.** Для лечения длительно не заживающих ран используют мази, в состав которых входят трипсин, гиалуронидаза и некоторые другие протеолитические ферменты. На чем основано их лечебное действие?

# РАЗДЕЛ 3. БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ (МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ). ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ

3.1. Строение ДНК и РНК. Методы изучения ДНК

3.2. Биосинтез ДНК (репликация)

3.3. Репарация ошибок и повреждений ДНК

3.4. Биосинтез РНК (транскрипция). Посттранскрипционные модификации РНК

3.5. Трансляция как механизм перевода генотипической информации в фенотипические признаки

3.6. Ингибиторы матричных биосинтезов: лекарственные препараты и бактериальные токсины

3.7. Механизмы регуляции активности генов у прокариотов и эукариотов

3.8. Разнообразие иммуноглобулинов

3.9. Механизмы генетической изменчивости: эволюционная изменчивость, полиморфизм белков. Наследственные болезни

3.10. Использование рекомбинантных ДНК в медицине

# ТЕМА 3.1. СТРОЕНИЕ ДНК И РНК. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ДНК

## 3.1.1. СТРОЕНИЕ ДНК И РНК

1. Молекула ДНК представляет собой спираль, образованную 2 полинуклеотидными цепями, закрученными относительно друг друга и вокруг общей оси (рис. 3.1).

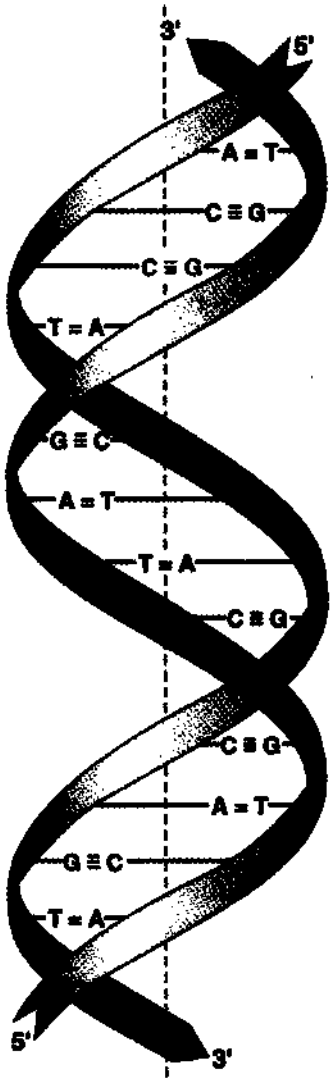



**Рис. 3.1.** Двойная спиральная ДНК.

2. **Первичная структура цепей ДНК** – это порядок чередования дезоксирибонуклеозидмонофосфатов (dNMP) в полинуклеотидной цепи. Мононуклеотиды связываются между собой **3',5'-фосфодиэфирными связями**. Концы полинуклеотидной цепи различаются по структуре: на 5'-конце находится фосфатная группа, на 3'-конце цепи — свободная OH-группа.

3. Полинуклеотидные цепи в двухцепочечной молекуле ДНК расположены антипараллельно. Цепи удерживаются относительно друг друга **за счет водородных связей** между комплементарными азотистыми основаниями A-T и G-C. Комплементарные основания лежат в одной плоскости, которая практически перпендикулярна главной оси спирали.

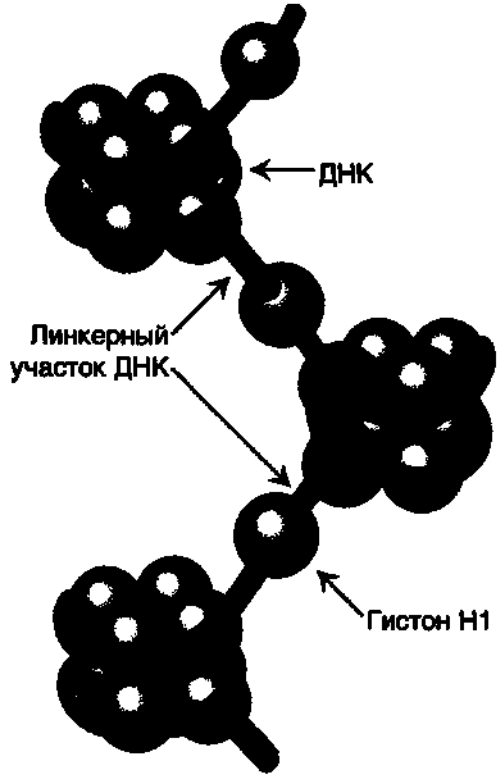



**Рис. 3.2.** Структура нуклеосом. Восемь молекул гистонов (H2A, H2B, H3, H4)$_2$ составляют ядро нуклеосомы, вокруг которого ДНК образует примерно полтора витка.

Между основаниями двухцепочечной молекулы возникают **гидрофобные взаимодействия**, стабилизирующие двойную спираль.

**Цепи комплементарны, но не идентичны друг другу**, нуклеотидный состав цепей различен.

4. Каждая молекула ДНК упакована в отдельную хромосому. Хромосомы содержат разнообразные белки, связанные с определенными последовательностями ДНК. Все связывающиеся с ДНК эукариотов белки можно разделить на 2 группы: гистоны и негистоновые белки. Комплекс белков с ядерной ДНК клеток называют хроматином.

5. **Гистоны** — это белки небольшого размера (мол. масса около 20 000) с очень высоким содержанием положительно заряженных аминокислот (лизина и аргинина). Хроматин содержит 5 типов гистонов: H2A, H2B, H3, H4 (нуклеосомные гистоны) и H1. Суммарный положительный заряд позволяет им прочно связываться с ДНК (рис. 3.2). Фрагмент ДНК (146 пар нуклеотидов) взаимодействует с комплексом гистонов (нуклеосомный кор), образуя нуклеосомы. Гистоны H1 связываются с ДНК в межнуклеосомных участках (линкерных последовательностях) и защищают эти участки от действия нуклеаз.

6. **Негистоновые белки** — это разные типы регуляторных белков, связывающихся со специфическими последовательностями ДНК, а также ферменты, участвующие в матричных биосинтезах.

7. **Первичная структура РНК** — это порядок чередования рибонуклеозидмонофосфатов (NMP) в полинуклеотидной цепи. Мононуклеотиды связываются между собой 3',5'-фосфодиэфирными связями. Различают тРНК, мРНК и рРНК; все типы РНК имеют одну полинуклеотидную цепь.

8. Отдельные участки цепей РНК образуют спирализованные петли — «шпильки» — за счет **водородных связей** между комплементарными азотистыми основаниями A-U и G-C.

## 3.1.2. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ДНК

1. Для выделения ДНК из гомогената тканей удаляют фрагменты клеточных органелл и мембран с помощью центрифугирования. Белки, разрушенные протеазами (чаще всего применяют протеиназу К), экстрагируют из раствора. Затем ДНК осаждают, например, этанолом и после удаления надосадочной жидкости ДНК растворяют в буферном растворе.

2. Молекула ДНК среднего размера содержит 150 000 000 нуклеотидных пар и имеет длину 4 см. Поэтому молекулы ДНК чувствительны к сдвиговым усилиям, возникающим в растворе, и в процессе выделения ДНК из тканей она фрагментируется. Получаются молекулы ДНК значительно меньше исходных, но все равно очень большие — тысячи или десятки тысяч пар нуклеотидов. Такие молекулы неудобны для исследований, и их приходится дополнительно фрагментировать.

Для фрагментирования используют **рестриктазы** — ферменты, выделяемые из бактерий. У бактерий эти ферменты участвуют в уничтожении чужеродных для них ДНК. Рестриктазы «узнают» специфические последовательности из 4–6 нуклеотидов (сайты рестрикции), которые встречаются в ДНК человека. Известно множество различных рестриктаз, причем каждая из них «узнает» свой сайт рестрикции (рис. 3.3).

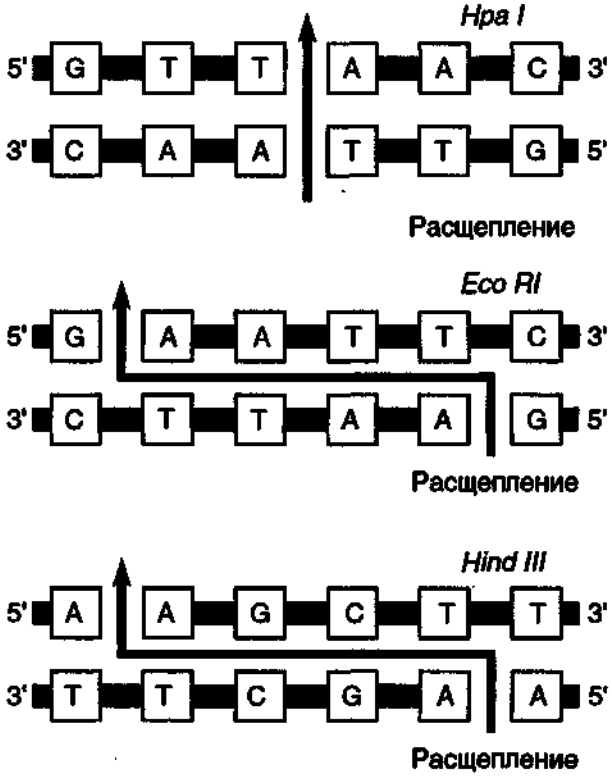



**Рис. 3.3.** Последовательность нуклеотидов в ДНК, узнаваемая тремя широко используемыми рестриктазами.
Рестрикцирующие нуклеазы получают из различных бактерий: *HPA I* – из *Haemophilus parainfluenzae, Eco RI* – из *Escherichia coli, Hind III* – из *Haemophilus influenzae.*

С помощью набора рестриктаз можно разрезать молекулу ДНК на фрагменты желаемой длины. Например, для изучения первичной структуры удобны фрагменты размером около 300 нуклеотидных пар

(н.п.). Следовательно, цельную молекулу ДНК в 150 000 000 н.п. нужно разрезать на 500 000 фрагментов и каждый из фрагментов изучать отдельно.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** Для проведения некоторых исследований необходимо большое количество хорошо очищенной высокомолекулярной ДНК. Метод ПЦР дает возможность избирательно синтезировать in vitro небольшие участки ДНК и получить за 3–4 ч несколько миллионов копий исследуемого фрагмента. Объектами для выделения ДНК могут быть кровь, биоптат ткани, слюна, моча, околоплодные воды и т.д. Подробно этот метод и его применение в ДНК-диагностике будут рассмотрены в теме 3.10.

**Гибридизация.** Для изучения видовой специфичности нуклеиновых кислот применяют метод гибридизации. Он основан на способности ДНК к денатурации при нагревании (80–90 °С) и ренативации при последующем охлаждении. Возможно использование метода для проведения гибридизации ДНК–ДНК и ДНК–РНК.

Методом гибридизации можно установить сходство и различия первичной структуры разных образцов нуклеиновых кислот.

## 3.1.3. Задания

1. Вспомните строение рибо- и дезоксирибонуклеотидов. Табл. 3.1 и 3.2 перенесите в тетрадь, к названиям азотистых оснований, нуклеозидов и нуклеотидов допишите их формулы.

**Таблица 3.1.** Строение нуклеотидов РНК

| Азотистое основание | Пентоза | Нуклеозид | Нуклеотид |
|---|---|---|---|
| Аденин | Рибоза | Аденозин | Аденозинмонофосфат (AMP) |
| Гуанин | Рибоза | Гуанозин | Гуанозинмонофосфат (GMP) |
| Урацил | Рибоза | Уридин | Уридинмонофосфат (UMP) |
| Цитозин | Рибоза | Цитидин | Цитидинмонофосфат (CMP) |

**Таблица 3.2.** Строение нуклеотидов ДНК

| Азотистое основание | Пентоза | Нуклеозид | Нуклеотид |
|---|---|---|---|
| Аденин | Дезоксирибоза | d-Аденозин | Дезоксиаденозинмонофосфат (dAMP) |
| Гуанин | Дезоксирибоза | d-Гуанозин | Дезоксигуанозинмонофосфат (dGMP) |
| Цитозин | Дезоксирибоза | d-Цитидин | Дезоксицитидинмонофосфат (dCMP) |
| Тимин | Дезоксирибоза | d-Тимидин | Дезокситимидинмонофосфат (dTMP) |

2. Выучите формулы и названия нуклеотидов, входящих в состав РНК и ДНК. При написании формул нуклеотидов обратите внимание на положение N-гликозидной связи между азотистым основанием и пентозой. Обратите внимание на различия между нуклеотидами РНК и ДНК.
3. Напишите фрагменты нуклеиновых кислот следующего состава:
   а) -dA-dT-dG-;
   б) -U-A-C-;
   в) покажите 3',5'-фосфодиэфирную связь, 5'- и 3'- концы фрагментов.

## 3.1.4. Проверьте ваши знания

1. **Формирование вторичной структуры ДНК происходит за счет:**
   А. Водородных связей.
   Б. Ионных связей.
   В. Сложноэфирных связей.
   Г. Гидрофобных взаимодействий.
   Д. Ковалентных связей.

**2. Выберите различия в строении ДНК и РНК:**

А. В составе азотистых оснований.
Б. В составе нуклеотидов.
В. В типе связи между нуклеотидами.
Г. В первичной структуре.
Д. Во вторичной структуре.

**3. Гистоны:**

А. Синтезируются в цитоплазме.
Б. Образуют ядро нуклеосомы.
В. Входят в состав хроматина.
Г. Содержат много остатков аргинина и лизина.
Д. Имеют высокий положительный заряд.

**4.**

А. Рестриктаза.
Б. РНКаза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Нуклеаза.
2. Гидролизует N-гликозидную связь.
3. Одновременно расщепляет обе цепи ДНК.
4. Гидролизует 3',5'-фосфодиэфирную связь в одноцепочечной молекуле.

**5. Рестриктаза:**

А. Бактериальный фермент.
Б. Гидролаза.
В. «Узнает» определенную нуклеотидную последовательность в ДНК.
Г. Расщепляет 3',5'-фосфодиэфирную связь в одной цепи ДНК.
Д. Используется в исследованиях ДНК in vitro.

**6. Методом молекулярной гибридизации можно установить, что ДНК:**

А. Всех органов и тканей одного организма идентична.
Б. Тканей разных особей одного вида практически идентична.
В. Тканей организмов разных видов различна.
Г. Гомологичных тканей организмов разных видов идентична.
Д. Комплементарна РНК, выделенной из той же ядерной фракции.

---

# ТЕМА 3.2. БИОСИНТЕЗ ДНК (РЕПЛИКАЦИЯ)

1. **Репликация — матричный процесс.** Во время репликации каждая из 2 цепей ДНК служит матрицей для образования новой цепи.

2. Субстратами и источниками энергии для синтеза ДНК являются дезоксирибонуклеозидтрифосфаты — dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP).

3. Ферменты, катализирующие процесс репликации, объединены в мультиферментный комплекс. **Основные этапы процесса** (рис. 3.4):

I — формирование репликативной вилки;
II — синтез новых цепей ДНК,
III — исключение праймеров. Завершение формирования отстающей цепи ДНК.

4. Формирование репликативной вилки идет при участии:

**ДНК-топоизомеразы**, которая является обратимой нуклеазой. Сначала она разрывает цепь (3',5'-фосфодиэфирную связь) ДНК, а по окончании репликации зашивает временные надрезы. Такие временные разрывы цепи ДНК облегчают образование и продвижение репликативной вилки;

**ДНК-хеликазы** — ДНК-зависимой АТРазы, использующей энергию АТР для расплетения двойной спирали ДНК;

**белков, дестабилизирующих спираль** (или SSB-белков — single strand binding). SSB-белки, не закрывая оснований, связываются с одноцепочечной ДНК и этим предотвращают образование «шпилек» и комплементарное скручивание матричных цепей.

5. **ДНК-полимераза** δ (дельта) не способна инициировать синтез новых цепей ДНК, она может лишь удлинять уже имеющуюся нуклеотидную цепь—затравку (праймер). Роль затравки выполняет РНК, синтезируемая специальным ферментом **ДНК-полимеразой** α (альфа). Каждый праймер состоит примерно из 10 нуклеотидов.

**ДНК-полимераза** δ, активируемая праймером, продолжает синтез новой непрерывной цепи в направлении от 5'- к 3'-концу по ходу раскручивания репликативной вилки (лидирующая цепь).

На другой матричной цепи **ДНК-полимераза** α и **ДНК-полимераза** ε (эпсилон) ведут синтез отстающей цепи (фрагментов Оказаки) против движения

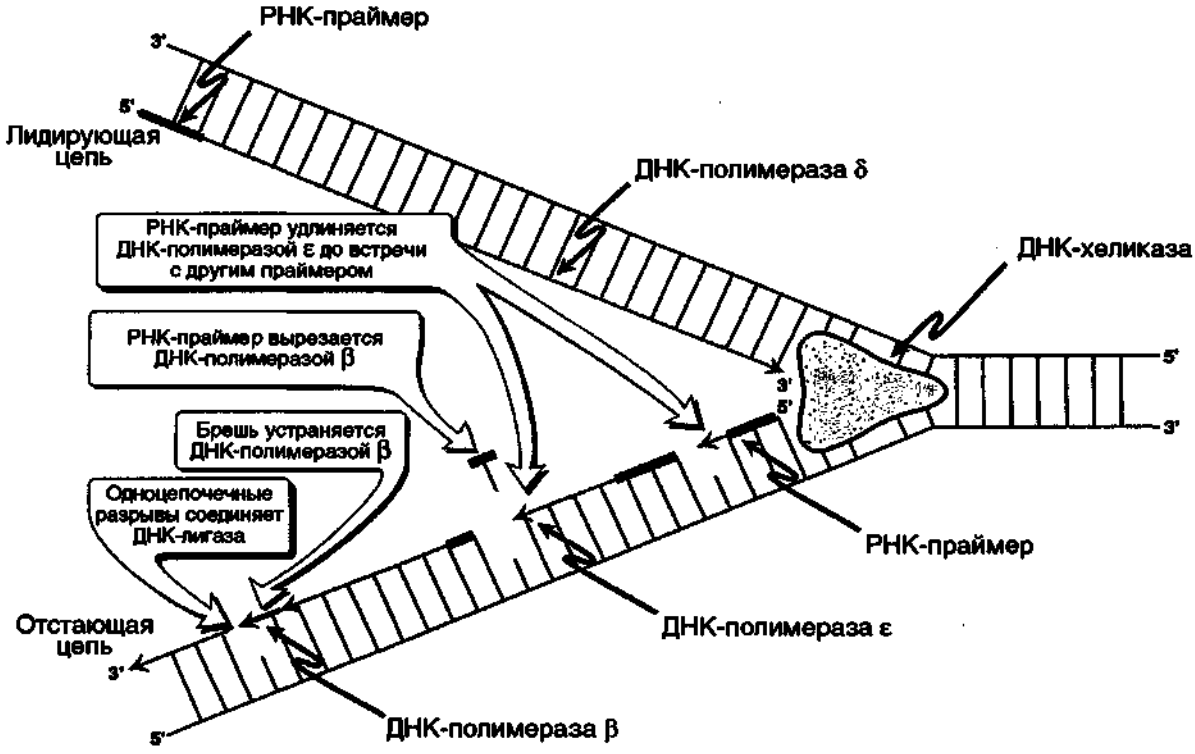



**Рис. 3.4.** Репликация.

репликативной вилки. Каждый фрагмент Оказаки состоит примерно из 100 нуклеотидов.

6. Каждый фрагмент Оказаки содержит праймер, который удаляет **ДНК-полимераза** β (бета), постепенно отрезая от 5'-конца фрагмента по одному рибонуклеотиду. К 3'-концу фрагмента **ДНК-полимераза** β присоединяет дезоксирибонуклеотиды в количестве, равном вырезанному праймеру, заполняя образованную брешь. **ДНК-лигаза** соединяет фрагменты запаздывающей цепи ДНК.

7. В активном центре всех ДНК- и РНК-полимераз находится ион $Zn^{2+}$ (кофактор фермента). Для взаимодействия полимераз с субстратами необходимо присутствие также ионов $Mg^{2+}$. $Mg^{2+}$ поляризует нуклеотиды, образуя с ними комплексы, и повышает их реакционную способность.

8. Молекула ДНК человека имеет очень большие размеры, репликация такой большой молекулы (скорость 50 нуклеотидов в минуту) шла бы в течение примерно 800 ч. Поэтому инициация синтеза ДНК происходит в нескольких точках хромосомы, которые называются точками инициации репликации, или **ориджинами (origin) репликации** (рис. 3.5). Ориджины репликации имеют определенную нуклеотидную последовательность. Единица репликации у эукариотов называется **репликоном**. На ориджинах инициируется двунаправленная репликация, т.е. образуются 2 репликативные вилки, перемещающиеся в противоположных направлениях до тех пор, пока не встретятся со следующим репликоном.

9. По завершении репликации образуются 2 молекулы двухспиральной ДНК, каждая из которых содержит одну материнскую и одну дочернюю, вновь синтезированную нить (**полуконсервативный механизм**). В результате митоза они поступают в дочерние клетки. Таким образом репликация обеспечивает воспроизведение генотипа в новых поколениях.

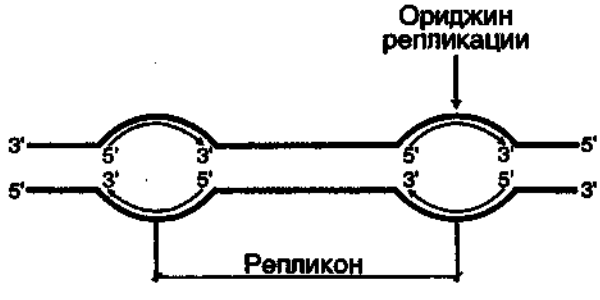



**Рис. 3.5.** Образование 2 репликативных вилок, перемещающихся в противоположных направлениях от ориджина.

**Таблица 3.3.** Циклины, регулирующие прохождение клеточного цикла

| Циклин | Функция |
|---|---|
| D | Регулирует переход клетки из $G_1$-фазы в S-фазу |
| E, A | Активирует синтез ДНК на начальной стадии S-фазы |
| B | Регулирует переход клетки из $G_2$-фазы в M-фазу |

10. Репликация происходит в S-фазу клеточного цикла. В регуляции клеточного цикла участвуют белки **циклины**. Различают циклины A, B, D, E. Циклины являются активаторами циклинзависимых протеинкиназ, которые в активной форме могут фосфорилировать специфические белки, участвующие в подготовке клетки к делению. Синтез каждого циклина начинается при подготовке к соответствующей фазе клеточного цикла, его концентрация в клетке повышается и после завершения фазы резко падает до нуля.

---

## 3.2.1. **Задания**

1. Табл. 3.4 перенесите в тетрадь и заполните графу «Репликация».
2. Напишите суммарное уравнение репликации, назовите ферменты репликативного комплекса, их кофакторы.

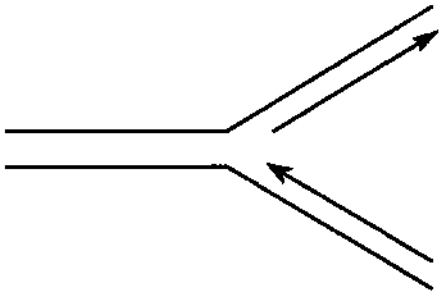
**Таблица 3.4.** Матричные процессы

| Процесс | Репликация | Репарация | Транскрипция | Трансляция |
|---|---|---|---|---|
| Субстраты | | | | |
| Источники энергии | | | | |
| Ферменты | | | | |
| Кофакторы | | | | |
| Направление синтеза новых цепей | | | | |
| Локализация процесса | | | | |
| Характеристика продукта | | | | |

## 3.2.2. Проверьте ваши знания

1.

а) перенесите в тетрадь приведенную схему репликации:



Укажите 3'- и 5'-концы матричных цепей ДНК и вновь синтезированных фрагментов, лидирующую и отстающую цепи.

б)

А. ДНК-полимераза β.
Б. ДНК-лигаза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Удаляет праймеры.
2. Участвует в образовании репликативной вилки.
3. Входит в состав репликативного комплекса.
4. «Сшивает» фрагменты Оказаки.

**2. Репликация происходит:**

А. В ядре клетки.
Б. Один раз за время клеточного цикла.
В. С использованием рибонуклеозидтрифосфатов.
Г. При участии репликативного комплекса.
Д. С затратой энергии dNTP.

**3. Выберите ферменты репликации, участвующие в образовании 3',5'-фосфодиэфирной связи:**

А. ДНК-полимераза δ.
Б. ДНК-лигаза.
В. ДНК-полимераза α.
Г. ДНК-хеликаза.
Д. ДНК-полимераза β.

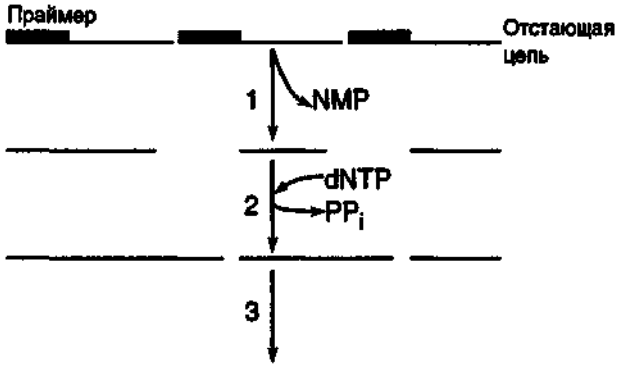
**4. Праймер:**

А. Состоит из рибонуклеотидов.
Б. Синтезируется под действием РНК-полимеразы.
В. Необходим для работы ДНК-полимеразы β.
Г. Комплементарен фрагменту в цепи матричной ДНК.
Д. В ходе репликации расщепляется и заменяется фрагментом, построенным из dNMP.

**5. ДНК-полимераза α:**

А. Входит в состав репликативного комплекса.
Б. Использует ATP, GTP, UTP, CTP в качестве субстратов.
В. Активна в S-фазу клеточного цикла.
Г. Отвечает за образование 3',5'-фосфодиэфирных связей.
Д. Активирует ДНК-полимеразу δ.

**6. На схеме отражены события III этапа репликации.**




Выберите ферменты, участвующие в превращениях 1, 2, 3:

А. ДНК-полимераза ε.
Б. ДНК-лигаза.
В. ДНК-полимераза α.
Г. Эндонуклеаза.
Д. ДНК-полимераза β.

# ТЕМА 3.3. РЕПАРАЦИЯ ОШИБОК И ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

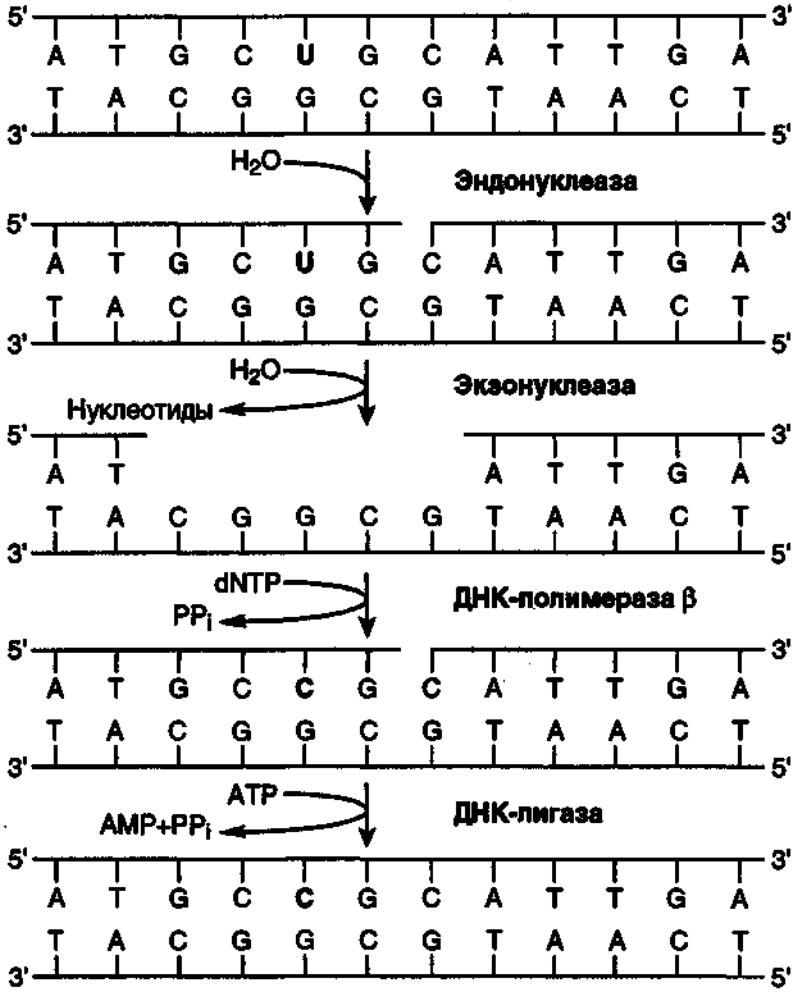
1. Молекула ДНК постоянно подвергается разнообразным изменениям, как спонтанным, так и индуцируемым химическими соединениями, радиацией и ультрафиолетовым облучением.

2. Причины **спонтанных повреждений**:

- Ошибки репликации.
- Депуринизация. Результатом депуринизации является появление в ДНК остатков дезоксирибозы, лишенных основания.
- Дезаминирование. При дезаминировании цитозин превращается в урацил, аденин — в гипоксантин, а гуанин — в ксантин. Чаще всего дезаминируется цитозин.

3. Причины **индуцируемых повреждений**:

- Некоторые химические вещества могут алкилировать ДНК, например метилировать основания ДНК. Наиболее часто встречающиеся продукты алкилирования — 6-метилгуанин, 7-метилгуанин, 3-метиладенин.
- Главным нарушением, возникающим под действием ультрафиолета, является образование пиримидиновых димеров из 2 соседних пиримидинов цепи ДНК.




1. Узнавание места повреждения и расщепление 3',5'-фосфодиэфирной связи специфической эндонуклеазой

2. Расщепление поврежденного участка экзонуклеазой

3. Достройка поврежденной цепи ДНК-полимеразой β в направлении от 5'- к 3'-концу

4. Соединение основного и новообразованного участков цепи при участии ДНК-лигазы

**Рис. 3.6. Репарация эукариотических ДНК.**

4. Поврежденные основания ДНК обнаруживаются и удаляются **ДНК-N-гликозилазами**. Ферменты гидролитически расщепляют N-гликозидную связь между поврежденным основанием и остатком дезоксирибозы.

5. Дальнейший ход репарации может идти по одному из двух путей:

- Фермент **ДНК-инсертаза** может присоединять к дезоксирибозе основание в соответствии с правилом комплементарности. Описана ДНК-инсертаза, присоединяющая пуриновые основания.
- Эндонуклеаза определяет место повреждения (дезоксирибоза без основания) и гидролизует 3',5'-фосфодиэфирную связь (рис. 3.6).

Экзонуклеаза находит место разрыва цепи и удаляет поврежденный участок.

**ДНК-полимераза** β достраивает поврежденную нуклеотидную цепь (ликвидирует брешь); матрицей служит сохранившаяся цепь ДНК.

**ДНК-лигаза** соединяет неповрежденный и вновь синтезированный участки цепи ДНК.

6. Репарация возможна благодаря существованию 2 копий генетической информации. Если одновременно повреждается комплементарная пара нуклеотидов, репарация невозможна.

7. Репарация необходима для сохранения генетического материала на протяжении всей жизни организма (сохранение структуры генома). Все ферменты постоянно активны, т.е. процесс идет непрерывно. Снижение активности ферментов репарации приводит к накоплению повреждений (мутаций) в ДНК.

## 3.3.1. Задания

1. В табл. 3.4. заполните графу «Репарация».
2. Напишите реакции дезаминирования цитозина, аденина и гуанина. Назовите, какие нехарактерные для цепей ДНК основания образуются. Запишите ферменты, устраняющие эти повреждения.
3. Напишите формулы продуктов метилирования гуанина и аденина.

## 3.3.2. Проверьте ваши знания

**1. Поставьте в правильной последовательности события, происходящие при репарации:**

1. Соединение неповрежденного и вновь синтезированного участков цепи ДНК.
2. Удаление поврежденного участка.
3. Определение места повреждения.
4. Достройка поврежденной цепи.

**2. Выберите типы повреждений, которые устраняются ферментами репарации:**

А. Дезаминированные нуклеотиды.
Б. Димеры тимина.
В. Комплементарная пара поврежденных нуклеотидов.
Г. Ацилированные нуклеотиды.
Д. Продукты депуринизации нуклеотидов.

**3.**

А. Репликация.
Б. Репарация.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Синтез цепи идет от 5'- к 3'-концу.
2. Синтезируются 2 новые цепи (нити).
3. Процесс не связан с фазами клеточного цикла.
4. Продукт не комплементарен матрице.

**4.**

А. ДНК-полимераза β.
Б. ДНК-лигаза.
В. Эндонуклеаза.
Г. ДНК-N-гликозидаза.
Д. ДНК-инсертаза.

1. Достраивает поврежденную нуклеотидную цепь.
2. Гидролитически удаляет поврежденное основание.
3. Катализирует образование N-гликозидной связи.

**5.**

А. ДНК-инсертаза.
Б. ДНК-N-гликозидаза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Активность фермента не зависит от фазы клеточного цикла.
2. Гидролизует N-гликозидную связь.
3. Присоединяет к дезоксирибозе азотистое основание.
4. Гидролизует 3',5'-фосфодиэфирную связь.

# ТЕМА 3.4. БИОСИНТЕЗ РНК (ТРАНСКРИПЦИЯ). ПОСТТРАНСКРИПЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ РНК

1. Синтез РНК на ДНК-матрице называется транскрипцией. Образованные первичные транскрипты мРНК, тРНК, рРНК комплементарны матричной цепи ДНК (3',5'-цепь).

2. Субстратами и источниками энергии для синтеза РНК являются рибонуклеозидтрифосфаты (ATP, GTP, CTP, UTP).

3. Катализируют синтез РНК ферменты РНК-полимеразы. В ядрах эукариотов обнаружены 3 специализированные РНК-полимеразы: **РНК-полимераза I**, синтезирующая пре рРНК, **РНК-полимераза II**, ответственная за синтез пре мРНК, и **РНК-полимераза III**, синтезирующая пре тРНК.

4. Область связывания (специфическая последовательность ДНК) РНК-полимеразы с матрицей называется **промотором**. Завершается синтез, когда РНК-полимераза достигает терминирующей последовательности (**сайт терминации**). Участок ДНК, ограниченный промотором и сайтом терминации, представляет собой единицу транскрипции — **транскриптон**. У эукариотов в состав транскриптона, как правило, входит только один ген.

Существование на молекуле ДНК множества транскриптонов позволяет с разной активностью проводить индивидуальное считывание (транскрипцию) разных генов.

5. **РНК-полимераза** — фермент, состоящий из нескольких субъединиц, имеющий несколько центров связывания регуляторных факторов.

6. В процессе транскрипции различают три стадии (рис. 3.7): **инициацию, элонгацию и терминацию**.

7. Активация промотора происходит с помощью белкового фактора (**ТАТА-фактора**), который получил свое название потому, что взаимодействует со специфической последовательностью нуклеотидов промотора ТАТА. Присоединение ТАТА-фактора облегчает взаимодействие промотора с РНК-полимеразой. Присоединение РНК-полимеразы к промотору увеличивает сродство фермента к **факторам инициации** (A, B), которые инициируют раскручивание примерно одного витка двойной спирали ДНК.

8. Факторы элонгации (E, H, F) повышают активность РНК-полимеразы и облегчают локальное расхождение нуклеотидных цепей. Синтез молекулы РНК идет от 5'- к 3'-концу комплементарно матричной цепи ДНК. По мере продвижения РНК-полимеразы по цепи ДНК (3',5'-цепь) впереди нее происходит расхождение, а позади — восстановление двойной спирали.

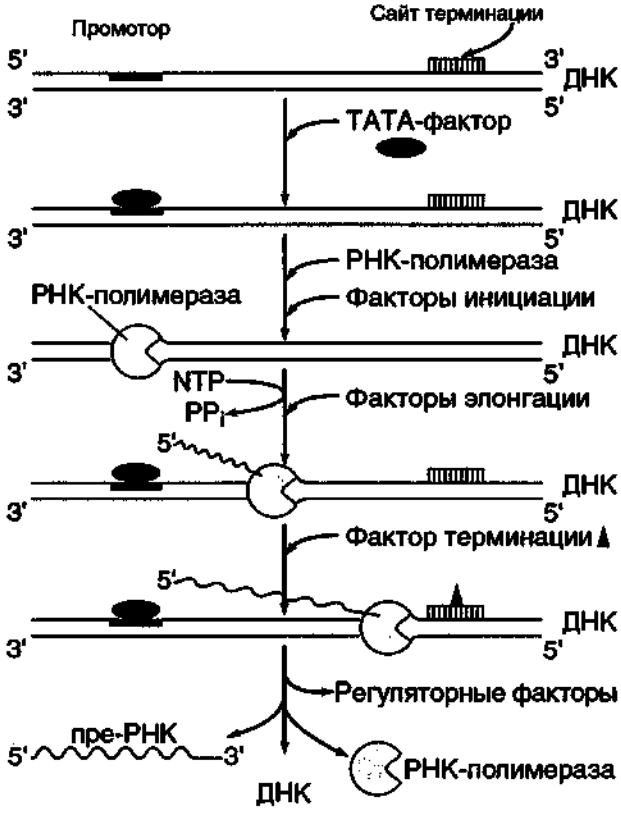



**Рис. 3.7.** Стадии транскрипции.

9. Расхождение двойной спирали ДНК в области сайта терминации делает его доступным для **фактора терминации**. Транскрипция прекращается, когда РНК-полимераза достигает сайта терминации. Фактор терминации облегчает отделение первичного транскрипта от матрицы. Образованная нуклеиновая кислота комплементарна матрице.

10. **Посттранскрипционная модификация**. В ядре происходит ряд ковалентных модификаций превращающих первичный транскрипт в зрелую молекулу РНК.

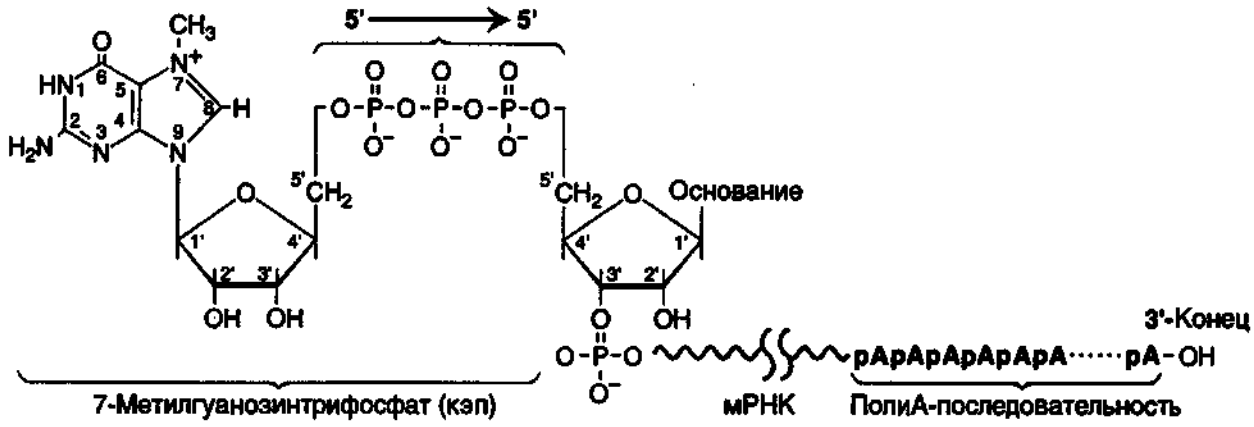



**Рис. 3.8. Посттранскрипционные модификации мРНК.**

11. Модификации пре мРНК начинаются на стадии элонгации (рис. 3.8). Когда длина первичного транскрипта достигает примерно 30 нуклеотидов, происходит кэпирование его 5'-конца. Остаток GTP присоединяется своим 5'-концом к 5'-концу фрагмента с образованием 5',5'-фосфодиэфирной связи. Последующее метилирование гуанина в составе GTP завершает образование кэпа.

12. На 3'-конце первичного транскрипта мРНК специальным ферментом полиА-полимеразой формируется полиА-последовательность, которая состоит из 100—200 остатков адениловой кислоты. Наличие полиА-последовательности на 3'-

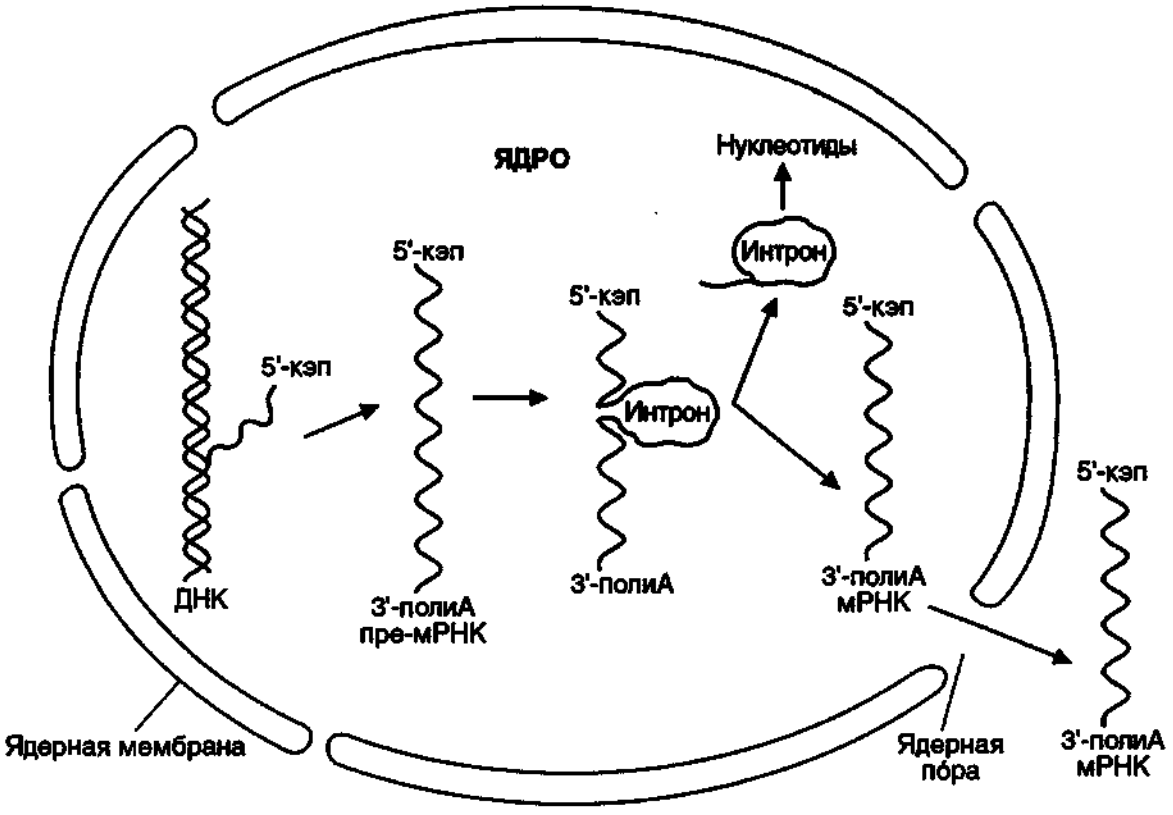



**Рис. 3.9. Образование и выход из ядра зрелой мРНК.**

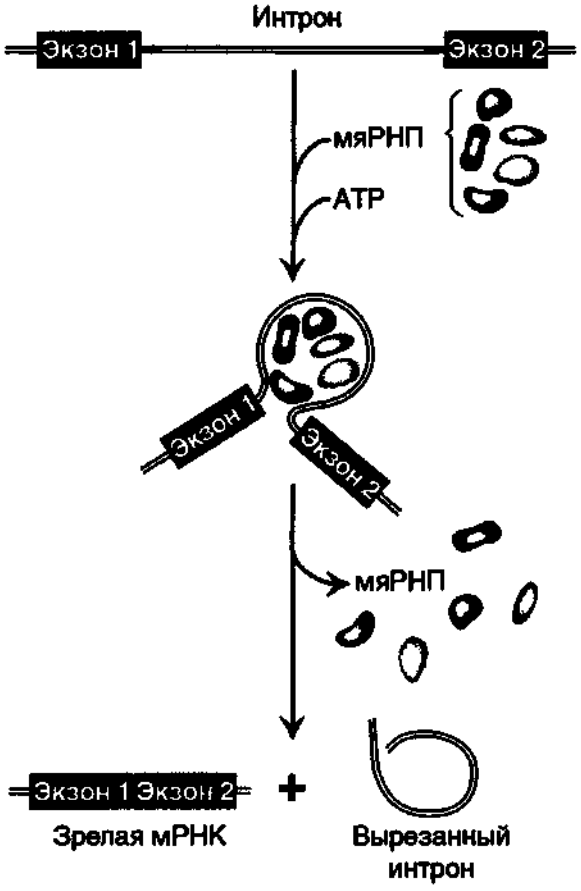



**Рис. 3.10.** Участие в посттранскрипционных модификациях мяРНП.

конце облегчает выход мРНК из ядра и замедляет ее гидролиз в цитоплазме. Молекулы тРНК и рРНК не содержат кэпа и полиА-последовательности.

13. Первичный транскрипт комплементарен гену, содержит как **экзоны**, так и **интроны**. Последовательности интронов вырезаются из первичного транскрипта, концы экзонов соединяются друг с другом; такая модификация РНК называется **сплайсингом**. Сплайсинг происходит в ядре, в цитоплазму переносится уже зрелая мРНК (рис. 3.9).

14. Процесс вырезания интронов протекает при участии малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП) — **сплайсосом**. мяРНП состоит из малой ядерной РНК (мяРНК), цепь которой связана с белковым остовом, состоящим из нескольких протомеров. Отдельные мяРНП по принципу комплементарности «узнают» специфические последовательности интронов первичного транскрипта (рис. 3.10). мяРНП катализирует реакцию расщепления 3',5'-фосфодиэфирной связи на границе экзона с интроном и последующее соединение 2 экзонов. После завершения сплайсинга зрелая мРНК становится примерно в 4 раза короче первичного транскрипта.

Таким образом, созревание мРНК включает следующие этапы:

- кэпирование 5'-конца;
- присоединение полиА-фрагмента к 3'-концу;
- сплайсинг (удаление интронов).

15. **Альтернативный сплайсинг мРНК.** В некоторых случаях наблюдаются альтернативный сплайсинг и полиаденилирование, которые приводят к образованию разных белков с одного и того же первичного транскрипта. Так, в парафолликулярных клетках (рис. 3.11) щитовидной железы в ходе транскрипции гена кальцитонина образуется мРНК, которая содержит информацию о гормоне белковой природы, ответственном за регуляцию обмена ионов кальция. В мозге тот же первичный транскрипт подвергается другому варианту сплайсинга и полиаденилирования, в результате чего получается мРНК, кодирующая белок, ответственный за вкусовое восприятие.

Альтернативный сплайсинг описан для большого числа транскрибируемых генов.

16. **Изменение стабильности мРНК.** Полупериод жизни мРНК эукариотов составляет от нескольких часов до нескольких дней (полупериод жизни мРНК прокариотов равен нескольким минутам), и в то же время стабильность молекул мРНК является фактором, изменение которого влияет на уровень трансляции. Стабилизация мРНК при фиксированной скорости транскрипции будет приводить к ее накоплению и увеличению количества образующегося белкового продукта. Так, при лактации гормон пролактин увеличивает полупериод жизни мРНК казеина — основного белка молока.

17. В процессе посттранскрипционных модификаций первичных транскриптов тРНК на 3'-конце молекул формируется акцепторный участок (-CCA) для присоединения аминокислот, а в средней части молекул — антикодон — триплет нуклеотидов, обеспечивающий взаимодействие тРНК с кодоном мРНК (рис. 3.12).

18. В ходе посттранскрипционных модификаций пре-рРНК и связывания со специфическими белками образуется рибосома. Рибосома — органелла клетки, участвующая в биосинтезе белка. В состав рибосом входят рРНК и белки, выполняющие

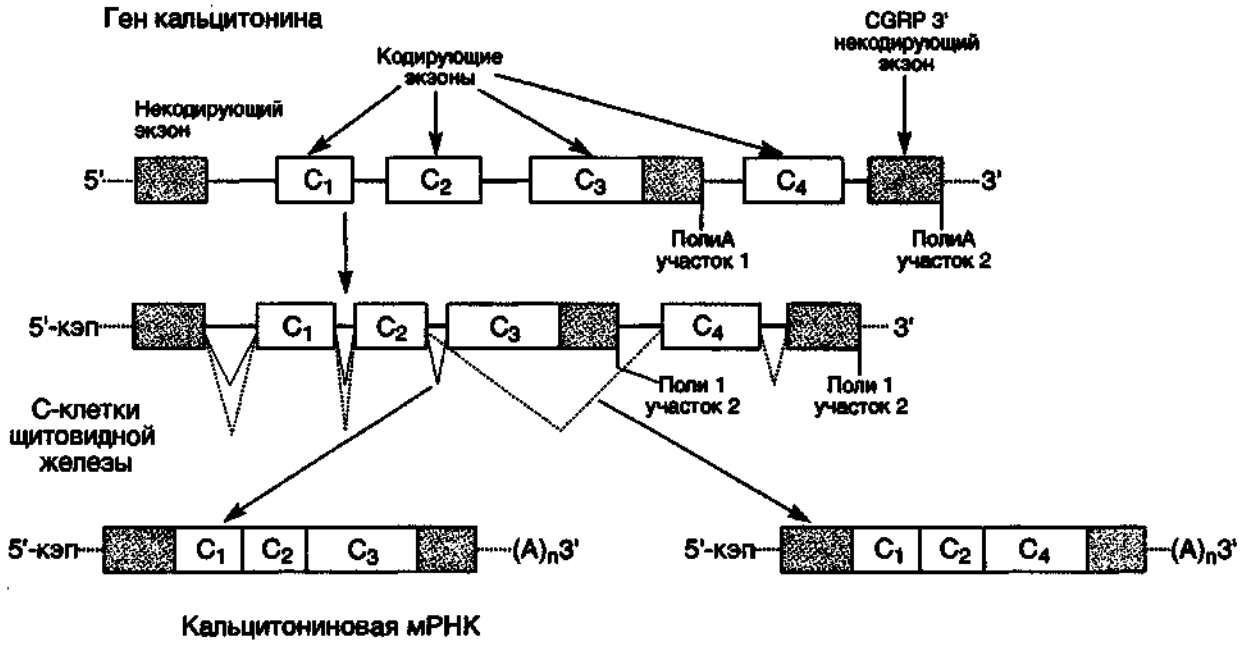



**Рис. 3.11.** Альтернативный сплайсинг гена кальцитонина.

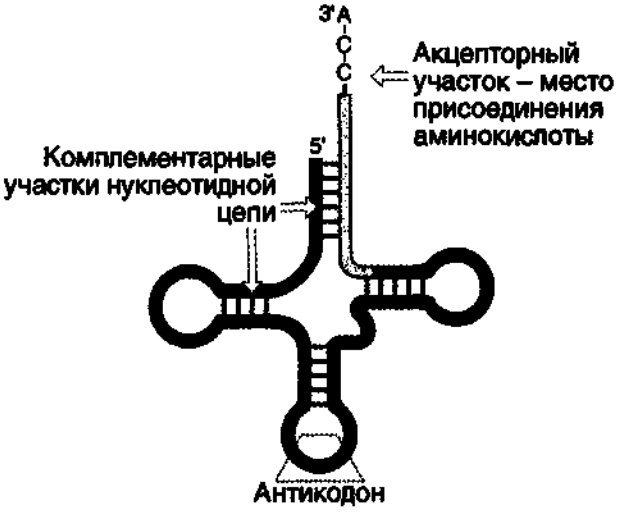



**Рис. 3.12.** Структура тРНК.

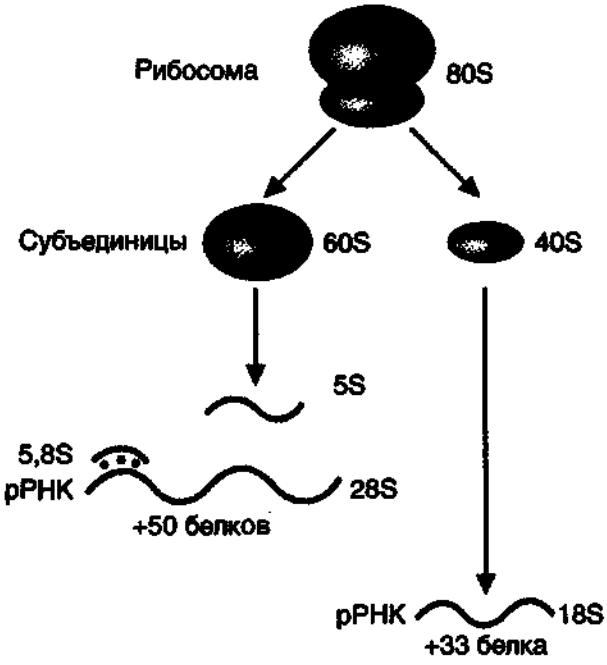



**Рис. 3.13.** Строение эукариотических рибосом.

структурную, регуляторную и каталитическую функции. Рибосома эукариотов (80S) состоит из 2 (большой и малой) субъединиц — 60S и 40S (рис. 3.13). Величина S характеризует скорость оседания субъединиц рибосом при ультрацентрифугировании. Она пропорциональна молекулярной массе. Рибосома прокариотов (70S) состоит из 50S и 30S. Рибосомы эукариотов и прокариотов различаются по молекулярной массе субъединиц, количеству рРНК, массе рРНК, количеству и разнообразию белков, способных связывать специфические лиганды.

## 3.4.1. Задания

1. В табл. 3.4 заполните графу «Транскрипция».

2. Напишите суммарное уравнение транскрипции, назовите фермент процесса, его кофакторы.

3. Рассмотрите рис. 3.11 и определите:

а) сколько экзонов входит в ген кальцитонина;

б) транскрипты скольких экзонов используются при образовании зрелой мРНК кальцитонина и зрелой мРНК белка, ответственного за вкусовое восприятие;

в) сколько экзонов гена являются общими и транскрибируются, а затем транслируются в синтезе белков в С-клетках щитовидной железы и в клетках мозга.

## 3.4.2. Проверьте ваши знания

**1.** Рассмотрите рис. 3.14.

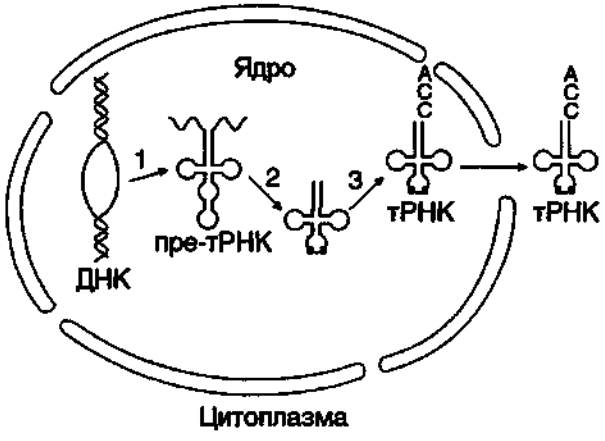



**Рис. 3.14. Посттранскрипционные модификации пре-тРНК.**
1—3 — этапы модификации пре тРНК.

а) укажите 3',5'-концы тРНК;

б) назовите этапы 1, 2, 3.

Выберите правильные ответы:

**в) на 1-м этапе участвуют:**

А. РНК-полимераза II.

Б. ТАТА-фактор.

В. Факторы инициации.

Г. Факторы элонгации.

Д. Фактор терминации.

**г) на 2-м и 3-м этапах происходит:**

А. Формирование антикодона.

Б. Расщепление 3',5'-фосфодиэфирной связи на границах экзонов и интронов.

В. Образование 3',5'-фосфодиэфирной связи на границе 2 экзонов.

Г. Образование полиА-последовательности.

Д. Присоединение специфических белков.

**д) продукт 3-го этапа:**

А. Имеет специфическую последовательность нуклеотидов на 3'-конце.

Б. Содержит интроны.

В. На 5'-конце имеет фосфорный остаток.

Г. Выходит из ядра в цитоплазму.

Д. Имеет специфический триплет нуклеотидов — антикодон.

**2. Активность РНК-полимеразы регулируют:**

А. ТАТА-фактор.

Б. Факторы инициации.

В. SSB-белки.

Г. Факторы элонгации.

Д. мяРНП.

**3.**

А. Пре-мРНК.

Б. Зрелая мРНК.

В. Оба.

Г. Ни один.

1. Синтезируется в ядре.
2. Комплементарна матрице.
3. Не содержит интронов.
4. На 3'-конце имеет триплет -ССА.

# ТЕМА 3.5. ТРАНСЛЯЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ ПЕРЕВОДА ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

1. Синтез белка отличается от других матричных биосинтезов тем, что между матрицей и продуктом нет комплементарного соответствия. Поскольку матрица построена из 4 нуклеотидов, а продукт, полипептидная цепь, — из 20 аминокислот, существует определенный закон шифрования аминокислот в нуклеотидной последовательности матрицы, т.е. **биологический код**.

2. **Биологический код** — это способ записи информации об аминокислотной последовательности белков с помощью последовательности нуклеотидов в ДНК или РНК. Он характеризуется следующими свойствами: **триплетностью, специфичностью, универсальностью, наличием терминирующих кодонов, вырожденностью** (табл. 3.5).

3. Основными компонентами белоксинтезирующей системы являются мРНК, аминокислоты, тРНК, аминоацил-тРНК-синтетазы, рибосомы, факторы инициации, элонгации и терминации, источники энергии и кофакторы (табл. 3.6).

4. Синтез аминоацил-тРНК (аа-тРНК) катализируют **аминоацил-тРНК-синтетазы**, обладающие абсолютной специфичностью к аминокислоте и относительной — к тРНК. В связи с вырожденностью кода тРНК больше, чем аминокислот, и существуют изоакцепторные тРНК, отличающиеся по строению антикодона, но связывающиеся с одной и той же аминокислотой. Название каждой из 20 аминоацил-тРНК-синтетаз отражает название аминокислоты, которая активируется в ходе этой реакции. Так, реакцию активации глутамата катализирует глутамил-тРНК-синтетаза, которая при-

**Таблица 3.5.** Свойства биологического кода

| | |
|---|---|
| Триплетность | Кодовое число равно 3. Три нуклеотидных остатка (триплет) кодируют одну аминокислоту. Терминирующие триплеты — УАА, УАГ, УГА не кодируют аминокислоты и являются сигналами к прекращению синтеза белка |
| Специфичность | Каждый триплет кодирует только одну аминокислоту |
| Вырожденность | Одну аминокислоту могут кодировать несколько (от 2 до 6) триплетов |
| Универсальность | У всех видов организмов биологический код одинаков |
| Колинеарность | Последовательность кодонов в зрелой мРНК соответствует последовательности аминокислот в синтезированном белке |

Примечание. В зрелой мРНК информация записана в виде линейной последовательности кодонов (триплетов) и считывается в направлении от 5'- к 3'-концу.

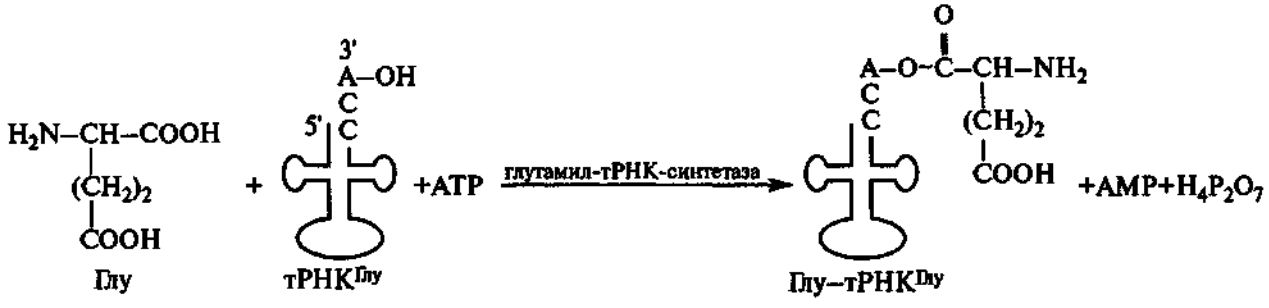



Рис.3. 15. Реакция активации глутамата.

**Таблица 3.6.** Основные компоненты белоксинтезирующей системы и их функции в процессе трансляции

| Необходимые компоненты | Функции |
|---|---|
| Аминокислоты | Субстраты для синтеза белков |
| тРНК | тРНК выполняют функцию адапторов. Они акцепторным концом взаимодействуют с аминокислотами, а антикодоном — с кодоном мРНК |
| Аминоацил-тРНК-синтетазы | Каждая аминоацил-тРНК-синтетаза катализирует реакцию специфического связывания одной из 20 аминокислот с соответствующей тРНК |
| мРНК | Матрица содержит линейную последовательность кодонов, определяющих первичную структуру белков |
| Рибосомы | Рибонуклеопротеиновые субклеточные структуры, являющиеся местом синтеза белков |
| ATP, GTP | Источники энергии |
| Белковые факторы инициации, элонгации, терминации | Специфические внерибосомные белки, необходимые для процесса трансляции (12 факторов инициации: eIF; элонгации: EF1, EF2; терминации: RF1, RF2, RF3) |
| Ионы магния | Кофактор, стабилизирующий структуру рибосом |

соединяет α-COOH-группу аминокислоты к 3'-OH-концу тРНК за счет энергии ATP (рис. 3.15).

5. События на рибосоме включают этапы инициации, элонгации и терминации. **Инициация** начинается с присоединения к малой субъединице рибосомы факторов инициации, комплекса Мет-тРНК$^{Мет}$ с GTP и мРНК в области кэпа и инициирующего кодона AUG. После связывания антикодона Мет-тРНК$^{Мет}$ с кодоном AUG происходит присоединение 60S-субъединицы рибосомы, сопровождающееся гидролизом GTP и отделением факторов инициации. Формируется 80S-рибосома, у которой Мет-тРНК$^{Мет}$ находится в P (пептидильном)-центре, а A (аминоацильный)-центр свободен (рис. 3.16).

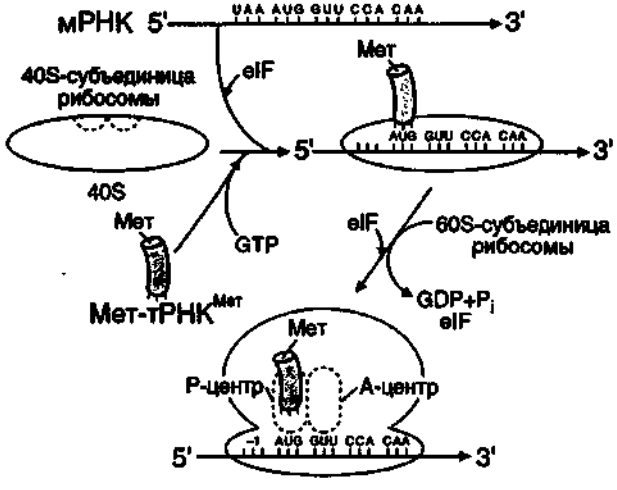



**Рис. 3.16.** Инициация белкового синтеза.

6. Этап **элонгации** включает три последовательные стадии (рис. 3.17).

**Связывание аа-тРНК в А-центре.** В рибосому, у которой в Р-центре находится Мет-тРНК$^{Мет}$, в А-центр присоединяется первая аа-тРНК. Выбор аа-тРНК определяется строением кодона мРНК, поскольку между кодоном мРНК и антикодоном тРНК возникает комплементарное взаимодействие. Связывание аа-тРНК с мРНК происходит с использованием энергии GTP и при участии фактора элонгации EF1.

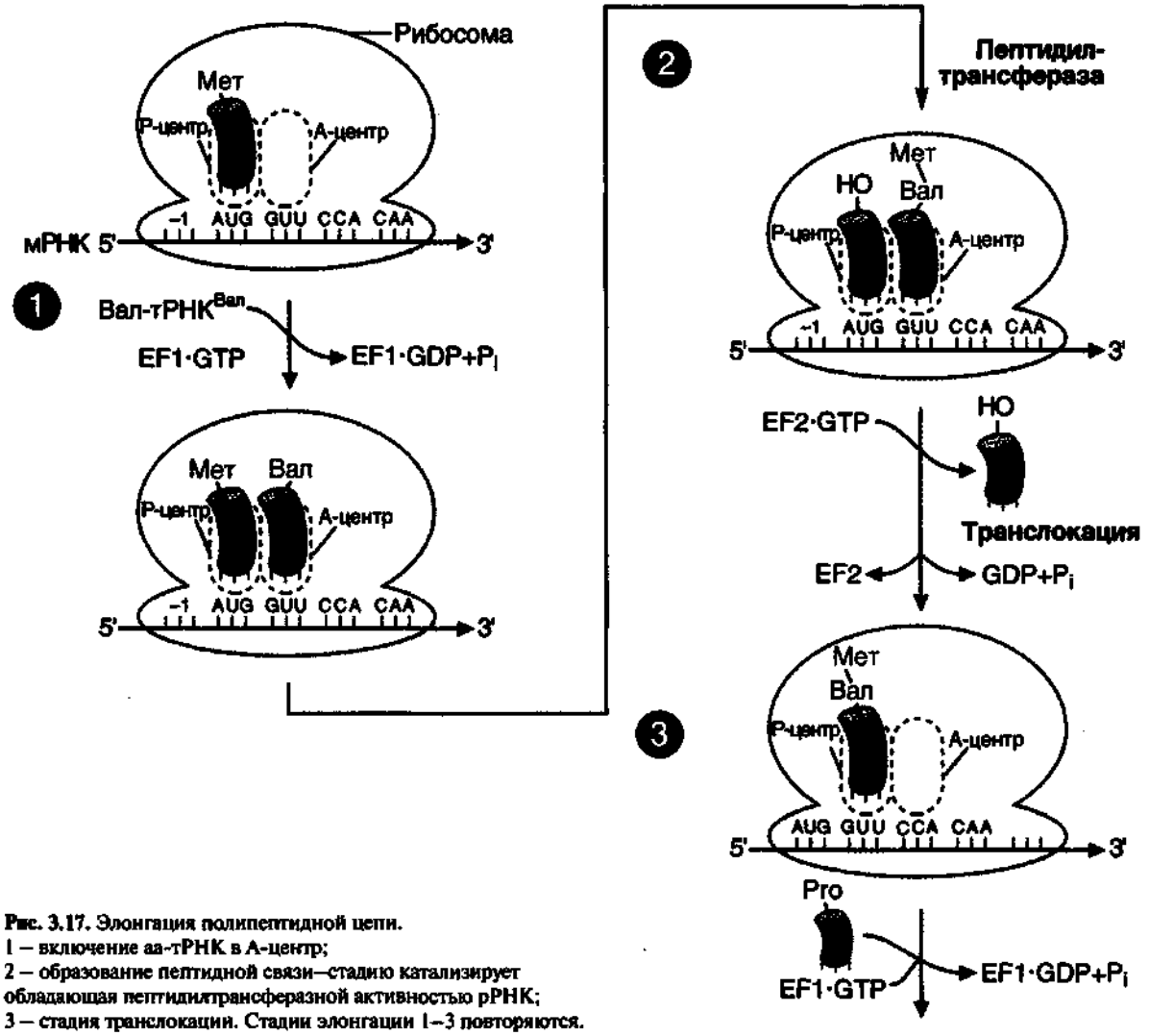



**Рис. 3.17.** Элонгация полипептидной цепи.
1 – включение аа-тРНК в А-центр;
2 – образование пептидной связи–стадию катализирует обладающая пептидилтрансферазной активностью рРНК;
3 – стадия транслокации. Стадии элонгации 1–3 повторяются.

**Образование пептидной связи.** Первая пептидная связь возникает за счет реакции транспептидации, в ходе которой метионин от инициаторной тРНК переносится на α-аминогруппу аа-тРНК в А-центре с образованием дипептидил-тРНК. Катализирует пептидилтрансферазную реакцию рРНК большой субъединицы рибосомы.

**Транслокация.** В ходе этой стадии за счет энергии GTP и при участии фактора элонгации EF2 рибосома перемещается на один кодон в направлении от 5'- к 3'-концу мРНК. В результате дипептидил-тРНК из А-центра попадает в Р-центр, а в А-центре оказывается следующий кодон. тРНК$^{Мет}$ покидает рибосому. Далее процесс продолжается по описанной схеме, повторяя стадии: 1→2→3.

7. **Терминация** трансляции происходит после включения в А-центр одного из кодонов терминации: UAG, UGA, UAA. При участии специальных белков — факторов терминации RF1, RF2 и RF3 — происходит гидролитическое отщепление синтезированного полипептида от тРНК. тРНК высвобождается из рибосомы за счет гидролиза GTP, и «пустая» рибосома легко диссоциирует на субъединицы.

8. В процессе трансляции малая и большая субъединицы рибосомы выполняют разные функции: **малая субъединица** присоединяет мРНК и декодирует информацию с помощью тРНК и механизма транслокации, **большая субъединица** ответственна за образование пептидных связей. Основной вклад в организацию и проявление пептидилтрансферазной активности вносит рРНК.

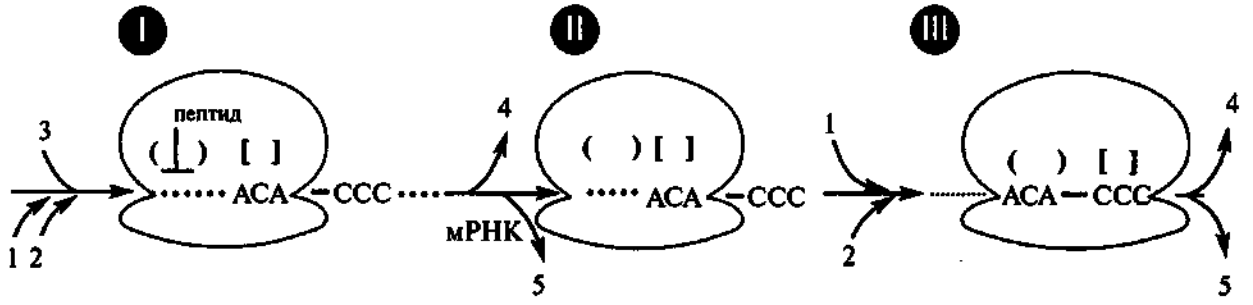



**Рис. 3.18. События на рибосоме в ходе элонгации. I–III — стадии элонгации.**

9. Много рибосом могут одновременно участвовать в трансляции одной мРНК. Каждая рибосома занимает участок, равный примерно 80 нуклеотидам мРНК. Таким образом, рибосомы располагаются на мРНК с интервалами около 100 нуклеотидов, образуя комплекс, называемый **полисомой**.

10. Функционально активные белки образуются в результате **посттрансляционных модификаций** полипептидных цепей, синтезированных на рибосомах. Эти модификации включают:

А. Частичный протеолиз.

Б. Модификации аминокислот: карбоксилирование, фосфорилирование, йодирование, гидроксилирование, ацилирование и гликозилирование.

В. Формирование пространственной структуры, или фолдинг, в котором принимают участие белки-шапероны, обеспечивающие правильную укладку полипептидной цепи.

Г. Образование дисульфидных связей между остатками цистеина, участвующими в формировании трехмерной структуры белка.

Д. Присоединение простетических групп.

Е. Образование олигомерных структур, которое также осуществляется при участии шаперонов.

## 3.5.1. Задания

1. Заполните графу «Трансляция» в табл. 3.4.
2. Напишите реакцию образования Тре-тРНК$^{Тре}$. Укажите название и класс фермента. Буквами изобразите строение антикодона и отметьте 5'- и 3'-концы.
3. В бесклеточной системе синтеза белка в качестве матрицы был использован синтетический полирибонуклеотид с повторяющейся последовательностью GCA (полиGCA).

А. Какие полипептиды будут синтезироваться в этой системе?

Б. Что означает термин «рамка считывания» при трансляции?

**Алгоритм решения.**

- Напишите полинуклеотид, содержащий 3 повтора GCA (9 нуклеотидов).
- Выделите все различающиеся триплеты.
- Используя таблицу биологического кода, напишите, каким аминокислотам соответствуют найденные триплеты.
- Напишите пептиды, синтез которых возможен в бесклеточной системе.

4. Перепишите в тетрадь рис. 3.18, который отражает события на рибосоме на стадии включения в растущую полипептидную цепь аминокислоты, занимающей 3-е положение в синтезируемом пептиде, и дополните ее недостающими компонентами, подобрав к цифрам буквы:

А. GTP.

Б. $H_3PO_4$.

В. Факторы элонгации.

Г. GDP.

Д. Тре-тРНК$^{Тре}$.

5. Ответьте на вопросы:

А. Какое событие на рибосоме представлено на рис. 3.18?

Б. Какой компонент рибосомы обладает пептидилтрансферазной активностью и за счет какой энергии происходит образование новой пептидной связи на стадии II?

В. Как называется переход рибосомы из стадии II в стадию III?

6. Используя табл. 3.7 об изменении структуры пептидных цепей при образовании функционально активных молекул HbA, инсулина и тропоколлагена типа 1, определите характер посттрансляционных модификаций полипептидов-предшественников. Подберите к каждому типу посттрансляционных модификаций пункта 10 темы 3.5 соответствующие ответы.

**Таблица 3.7.** Посттрансляционные изменения структуры некоторых белков

| Белки | Характеристика полипептидных цепей, образующихся в процессе трансляции | Характеристика функционально активных молекул |
|---|---|---|
| Инсулин | Одна полипептидная цепь препроинсулина, состоящая из 104 аминокислотных остатков | Две полипептидные цепи, содержащие 21 и 30 аминокислотных остатков, соединенных 2 межцепочечными и одной внутрицепочечной -S–S-связями |
| HbA | Две неидентичные α- и β-цепи, содержащие большее количество аминокислотных остатков, чем протомеры зрелого белка | Почти сферическая частица, состоящая из 4 протомеров (2α, 2β) каждый из которых связан с гемом |
| Тропоколлаген 1 | Три полипептидные цепи, содержащие глобулярные домены на N- и С-концах | Фибриллярный белок состоит из 3 цепей, лишенных глобулярных доменов, является гликопротеином, содержит гидроксипролин и гидроксилизин |

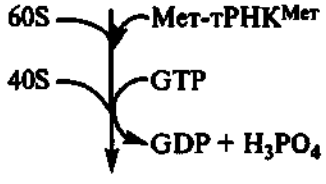
## 3.5.2. Проверьте ваши знания

**1. Биологический код — это**
(выберите наиболее полный ответ):

А. Порядок чередования нуклеотидов ДНК.
Б. Порядок чередования нуклеотидов РНК.
В. Способ записи первичной структуры белков с помощью последовательности нуклеотидов мРНК и ДНК.
Г. Набор генов, определяющий фенотипические признаки.
Д. Триплет нуклеотидов, кодирующий одну аминокислоту.

**2**

а) на схеме изображены события на стадии.....
.....AUG-CCC-GCU-AAA-GGA-UCA..... мРНК

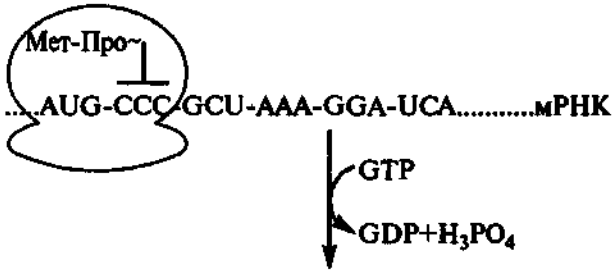



.....AUG-CCC-GCU-AAA-GGA-UCA.....мРНК

б) изобразите положение рибосомы и Мет-тРНК$^{Мет}$ по завершении этой стадии синтеза белка;
в) определите, какая аа-тРНК включается в А-центр на следующей стадии и каково строение антикодона тРНК в направлении от 3'- к 5'-концу.

**3.**

а) какая стадия синтеза белка изображена на схеме?




.....AUG-CCC-GCU-AAA-GGA-UCA.....мРНК

б) продолжив рисунок, изобразите и назовите следующий этап синтеза;
в) укажите, какая аа-тРНК будет включаться в А-центр рибосомы на следующей стадии.

**4. В ходе посттрансляционной достройки полипептидные цепи могут:**

А. Фосфорилироваться.
Б. Образовывать олигомеры.
В. Подвергаться частичному протеолизу.
Г. Гидроксилироваться.
Д. Соединяться с простетическими группами.

# ТЕМА 3.6. ИНГИБИТОРЫ МАТРИЧНЫХ БИОСИНТЕЗОВ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ТОКСИНЫ

1. Подавление матричных биосинтезов может быть достигнуто либо путем структурной модификации матрицы и рибосом, либо путем инактивации ферментов.

2. Прекращение синтеза ДНК, РНК или белка вызывает гибель всех клеток, поэтому многие ингибиторы матричных биосинтезов являются ядами для организма человека.

**α-Аманитин** — токсин, который содержится в теле белой поганки Amanita phalloides и ингибирует эукариотические РНК-полимеразы, в особенности РНК-полимеразу II. **Энтеротоксин** возбудителя дифтерии Corynebacterium diphtheriae является специфическим ингибитором трансляции у эукариотов, обладает ферментативной активностью и катализирует ADP-рибозилирование фактора элонгации EF2. Инактивация фактора приводит к тому, что растущая пептидная цепь остается в аминоацильном центре рибосомы и биосинтез белков в инфицированных клетках прекращается.

3. Антибиотики, подавляющие процесс транскрипции и трансляции и специфичные в отношении белоксинтезирующей системы прокариотов, могут использоваться как антибактериальные препараты, а антибиотики, нарушающие матричную функцию ДНК, нашли применение при лечении злокачественных новообразований и являются противоопухолевыми препаратами.

4. Избирательность препаратов **доксорубицина, дауномицина** и др., взаимодействующих с ДНК трансформированных клеток, невелика и обеспечивается, как правило, более высокой скоростью синтеза ДНК и РНК в этих клетках, а также повышенной проницаемостью клеточных мембран для метаболитов по сравнению с покоящимися, нормальными клетками. Эти соединения токсичны для быстро делящихся нормальных клеток организма, таких, как стволовые клетки кроветворной системы, клетки слизистой оболочки желудка и кишечника, фолликулов волос. В последние годы проводятся исследования по созданию препаратов, обеспечивающих доставку ингибитора только в опухолевые клетки. Это достигается связыванием цитотоксических антибиотиков с белками, рецепторы к которым имеются главным образом на опухолевых клетках.

5. Некоторые антибиотики — **рифампицин, эритромицин, тетрациклин** и др. — селективно ингибируют синтез РНК или белка в бактериальных клетках, практически не влияя на белковый синтез в клетках млекопитающих. Высокая избирательность этой группы соединений объясняется различиями в структуре РНК-полимераз и рибосом эукариотических и прокариотических клеток.

6. Многие вирусы, например вирусы оспы, гриппа и полиомиелита, попадая в организм человека, выключают синтез ДНК, РНК и белков в клетках организма хозяина и переключают РНК и белоксинтезирующий аппарат на репродукцию вирусных нуклеиновых кислот и белков.

7. Защиту организма от вирусных инфекций обеспечивают интерфероны. Семейство этих белков синтезируется в клетках эукариотов в ответ на заражение вирусом. Они индуцируют образование протеинкиназы, которая фосфорилирует фактор инициации eIF2 и таким образом прекращает работу белоксинтезирующего аппарата. Интерфероны повышают активность рибонуклеазы, расщепляющей матричные и рибосомные РНК клетки, что также снижает синтез белка в инфицированных клетках.

## 3.6.1. Задания

1. Перенесите табл. 3.8 в тетрадь и распределите лекарственные препараты, используемые в клинике для подавления матричных синтезов, на две группы: А — антибактериальные и Б — противоопухолевые.

**Таблица 3.8.** Ингибиторы матричных биосинтезов

| Препарат | Группа | Механизм действия |
|---|---|---|
| Доксорубицин | | Связывается с ДНК, внедряясь между основаниями, генерирует активные формы кислорода, вызывая разрывы в структуре макромолекулы |
| Рифампицин | | Связывается с РНК-полимеразой бактерий, ингибирует начало синтеза РНК |
| Мелфалан | | Алкилирует молекулу ДНК и повреждает ее структуру |
| Эритромицин | | Связывается с 50S-субъединицей рибосомы и предотвращает транслокацию |
| Винбластин | | Останавливает клетки в $G_2$-фазе и препятствует митозу |
| Блеомицин | | Вызывает хромосомные разрывы и фрагментацию ДНК |
| Тетрациклин | | Присоединяется к 30S-субъединице рибосомы и ингибирует связывание аа-тРНК в А-центре |

## 3.6.2. Проверьте ваши знания

**1. Энтеротоксин Corynebacterium diphtheriae вызывает развитие болезни в связи с тем, что он:**

А. Ингибирует транслокацию.
Б. Катализирует ADP-рибозилирование EF2 в клетках млекопитающих.
В. Вызывает разрывы в структуре ДНК.
Г. Ингибирует пептидилтрансферазную активность.
Д. Встраивается между основаниями в ДНК.

**2.**

А. Противоопухолевые антибиотики.
Б. Антибактериальные антибиотики.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Образуются в процессе метаболизма микроскопических грибов.
2. Блокируют синтез РНК и белка у прокариотов.
3. Нарушают стадию транслокации рибосом в клетках эукариотов.
4. Взаимодействуют с ДНК и нарушают ее матричную функцию.

**3. Интерфероны** (выберите наиболее полный ответ):

А. Представляют собой группу родственных белков, которые синтезируются в вирусинфицированных клетках.
Б. Прекращают синтез белков в зараженных клетках.
В. Повышают активность рибонуклеазы.
Г. Стимулируют фосфорилирование фактора инициации eIF2.
Д. Все перечисленное верно.

**4. В клетках, инфицированных вирусами:**

А. Прекращается синтез РНК и белка клеток хозяина.
Б. Активируется синтез интерферонов.
В. Белоксинтезирующий аппарат клеток хозяина используется для воспроизводства вирусных белков.
Г. Наблюдается модификация азотистых оснований в молекуле ДНК.
Д. Активируется синтез вирусной РНК.

# ТЕМА 3.7. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ У ПРОКАРИОТОВ И ЭУКАРИОТОВ

1. **Адаптация** организмов к различным воздействиям окружающей среды осуществляется, в частности, **путем изменения экспрессии (активности) генов**. Этот процесс, в деталях изученный на бактериях и вирусах, включает взаимодействие специфических белков с участками ДНК в непосредственной близости от стартового участка транскрипции. Эукариотические клетки используют этот же принцип, хотя в регуляции экспрессии генов реализуются и некоторые другие механизмы.

2. У прокариотов определенные белки связываются с регуляторными участками оперона и предотвращают или усиливают связывание РНК-полимеразы с промотором.

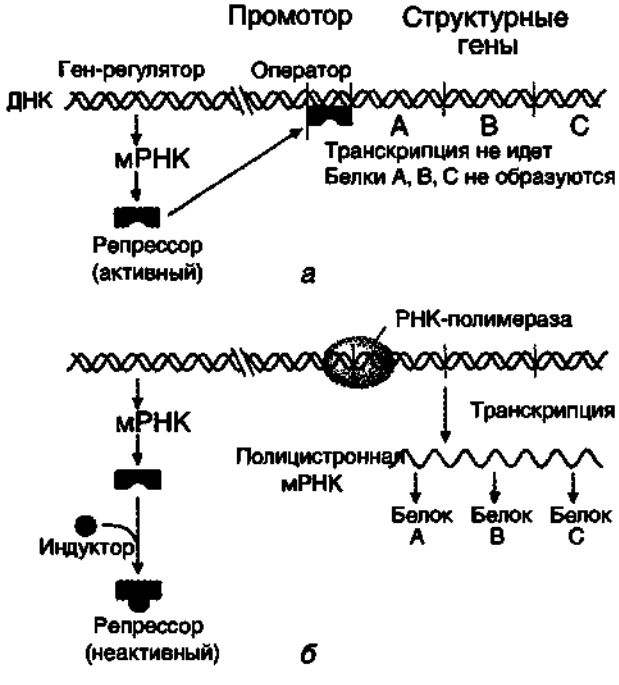



**Рис. 3.19.** Оперон, регулируемый по механизму индукции. *а* – в отсутствие индуктора в среде белок-репрессор связывается с оператором. РНК-полимераза не может присоединиться к промотору, транскрипции нет; *б* – в присутствии индуктора белок-репрессор образует комплекс с молекулами индуктора, инактивируется и теряет сродство к оператору. РНК-полимераза транскрибирует гены A, B, C и происходит синтез соответствующих белков.

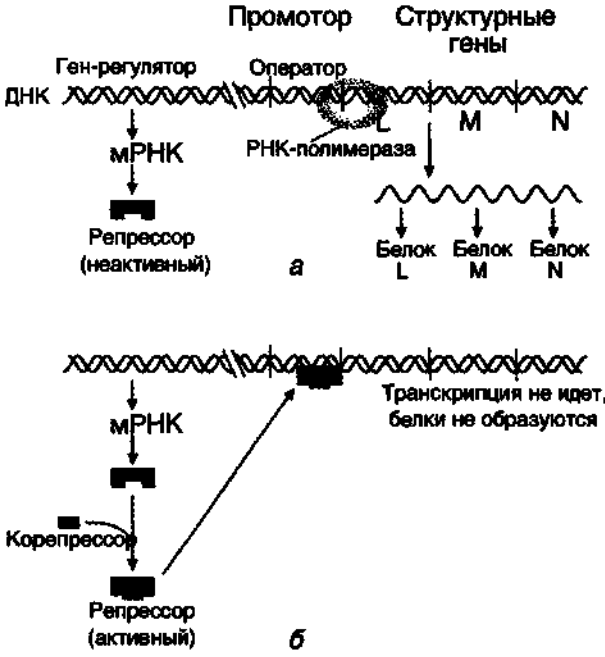



**Рис. 3.20.** Оперон, регулируемый по механизму репрессии. *а* – в отсутствие корепрессора белок-репрессор неактивен и не имеет сродства к оператору до тех пор, пока небольшая молекула-корепрессор не свяжется с ним; *б* – в присутствии корепрессора комплекс белок-репрессор–корепрессор связывается с оператором и предотвращает транскрипцию.

**Если оперон регулируется по механизму индукции** (например, лактозный оперон), то в отсутствие индуктора (лактозы) белок-репрессор связан с оператором (рис. 3.19). А поскольку участки оператора и промотора перекрываются, то присоединение репрессора к оператору препятствует связыванию РНК-полимеразы с промотором и транскрипция структурных генов оперона не идет. Когда индуктор появляется в среде, он присоединяется к белку-репрессору, изменяет его конформацию и снижает сродство к оператору. РНК-полимераза связывается с промотором и транскрибирует структурные гены.

**При регуляции оперона по механизму репрессии** (например, гистидиновый или триптофановый опероны) белок-репрессор не имеет сродства к оператору (рис. 3.20). Когда к белку-репрессору присоединится

6. Заказ № 2215.

небольшая молекула — корепрессор (гистидин или триптофан), то в результате происходящих в белковой молекуле конформационных изменений комплекс белок-репрессор—корепрессор приобретает сродство к оператору и прекращает транскрипцию.

3. В клетках млекопитающих существуют два вида регуляции биосинтеза белков:

- кратковременная, обеспечивающая адаптацию организма к возможным изменениям окружающей среды;
- длительная, стабильная, определяющая дифференцировку клеток и разный белковый состав органов и тканей.

4. В хроматине разных органов и тканей наряду с огромными транскрипционно неактивными или **стабильно репрессированными участками** имеются **активные или потенциально активные участки**. За малым исключением (лимфоциты), каждая клетка организма содержит один и тот же набор генов. Существование специализированных органов и тканей зависит от дифференциальной экспрессии генов, это означает, что в дифференцированных клетках разных тканей транскрибируются разные участки хроматина. Например, ДНК, содержащая набор генов β-глобина, находится в области активного хроматина в ретикулоцитах, но в области неактивного хроматина в мышечных клетках. Доступность для транскрипции хроматина зависит от:

- пространственной укладки: конденсированное состояние обнаруживается в неактивных областях, а разрыхленное, чувствительное к действию нуклеаз — в активных;
- метилирования дезоксицитидина в последовательностях 5-mCpG-ДНК, которое сильно меняет конформацию хроматина и препятствует активной транскрипции;

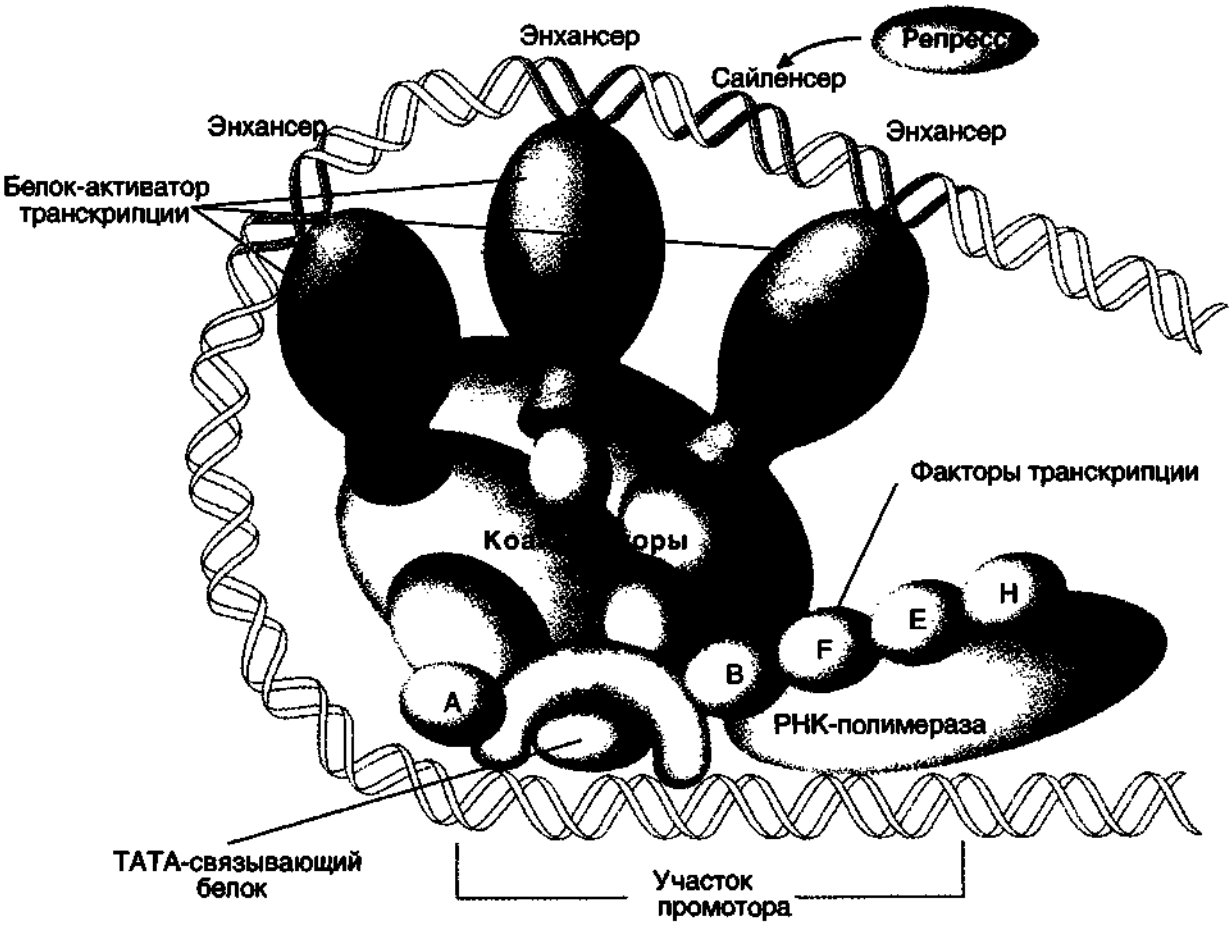



**Рис. 3.21.** Адаптивная регуляция транскрипции.

• связывания с гистонами и образования нуклеосом, которые также снижают транскрипционную активность ДНК.

5. **Адаптивная регуляция** у высших организмов отличается от регуляции транскрипции у прокариотов многообразием сигналов, которые контролируют не только начало процесса на молекуле ДНК, но и частоту, с которой он происходит (рис. 3.21). ТАТА-участок промотора присоединяет ТАТА-связывающий белок, факторы транскрипции А и В, которые обеспечивают взаимодействие с РНК-полимеразой и определяют стартовую точку транскрипции. Минимальный синтез мРНК становится возможным после связывания РНК-полимеразы с транскрипционными факторами F, E, H. Если, кроме указанных компонентов, с ТАТА-связывающим белком образуют комплекс белки, присоединенные к регуляторным участкам ДНК, то скорость транскрипции меняется. Она возрастет, если это будут белки-активаторы, обеспечивающие взаимодействие с энхансерами (усилителями), и снижается, если к ТАТА-связывающему белку присоединится белок, взаимодействующий с участком сайленсера (тушителя транскрипции). Регуляторные зоны ДНК — энхансеры и сайленсеры — различны по числу и расположению на молекуле ДНК для разных генов в разных тканях, т.е. являются тканеспецифическими характеристиками. Они могут располагаться за тысячи нуклеотидных пар от стартовой точки транскрипции перед, после или внутри гена, связывать комплексы белков с метаболитами или гормонами и влиять на конформацию гена.

6. **Амплификация генов.** Среди повторяющихся последовательностей ДНК обнаружены сотни копий генов рибосомной и транспортной РНК. Такое количество копий генов в геноме гамет передается от поколения к поколению. В то же время обнаружена стимуляция амплификации специфических участков ДНК под влиянием внешних воздействий, например высоких доз лекарственных препаратов. Так, при лечении онкологических заболеваний у пациентов, получающих метотрексат — аналог фолиевой кислоты, в опухолевых клетках наблюдается многократная амплификация гена дигидрофолатредуктазы, на подавление активности которой направлено действие метотрексата.

## 3.7.1. Задания

1. Изучите рис. 3.19 и 3.20 и информацию, касающуюся функционирования лактозного и гистидинового оперонов. На основании полученных знаний заполните табл. 3.9, в которой объясните функции отдельных структурных компонентов оперона.

**Таблица 3.9.** Функции структурных компонентов оперона

| Структурный компонент оперона | Функция |
|---|---|
| Структурные гены | |
| Оператор | |
| Промотор | |
| Ген-регулятор | |

2. Заполните табл. 3.10. С этой целью перенесите таблицу в тетрадь и в колонках 4, 5 и 6 укажите влияние регуляторных факторов на:

а) сродство белка-регулятора к оператору (повышается или понижается: ↑ или ↓;

б) синтез ферментов: индукция или репрессия;

в) изменение концентрации метаболитов, являющихся исходными субстратами (лактоза) или конечными продуктами (Гис или Иле) метаболических путей (увеличивается или уменьшается: > или < ).

## 3.7.2. Проверьте ваши знания

1.

А. Промотор.

Б. Оператор.

В. Ген-регулятор.

Г. Оперон.

Д. Структурный ген.

1. Участок ДНК, к которому присоединяется белок-репрессор.
2. Совокупность структурных генов, кодирующих функционально взаимосвязанные белки, и регуляторная зона, определяющая частоту транскрипции структурных генов.
3. Участок ДНК, в структуре которого закодирована информация о белке-репрессоре.

**Таблица 3.10.** Влияние регуляторных факторов на скорость транскрипции

| Метаболический путь | Схематическое изображение | Регуляторный фактор | Влияние регуляторных факторов на | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | сродство белка-регулятора к оператору | синтез ферментов | изменение концентрации метаболитов (1, 2, 3) |
| 1. Утилизация лактозы (1) | $\text{Лактоза} \xrightarrow{E_1} P_1 \xrightarrow{E_2} P_2 \xrightarrow{E_3} P$ | Лактоза | | | |
| 2. Синтез гистидина (2) | $S \xrightarrow{E_1} P_1 \xrightarrow{E_2} P_2 \ldots \xrightarrow{E_{10}} \text{Гис}$ | Гис | | | |
| 3. Синтез изолейцина (3) | $\text{Тре} \xrightarrow{E_1} P_1 \ldots \xrightarrow{E_4} \text{Иле}$ | Иле | | | |

**2. Белок, который кодируется геном-регулятором в гистидиновом опероне:**

А. Синтезируется в клетках с постоянной скоростью.

Б. Для связывания с оператором требует затраты энергии.

В. При образовании комплекса с гистидином приобретает способность связываться с оператором.

Г. Имеет сродство к оператору.

Д. Все перечисленное верно.

**3. Выберите правильное окончание данного утверждения.** Клетка на каждой стадии дифференцировки характеризуется специфическим набором белков, так как в ходе онтогенеза:

А. Утрачивается часть неактивного хроматина.

Б. Усиливается транскрипция некоторых участков за счет метилирования.

В. Происходит включение одних участков хроматина и выключение других.

Г. Ослабляется связь с гистонами в области неактивного хроматина.

Д. Активно транскрибируются участки в области конденсированного хроматина.

**4. Решите задачу**

Кортизол — гормон коры надпочечников — легко проходит плазматическую и ядерную мембраны и, образуя комплекс с белком, влияет на генетический аппарат гепатоцитов.

А. Укажите, как влияет гормон на процесс транскрипции, если известно, что под влиянием кортизола повышается скорость синтеза глюкозы из неуглеводных субстратов — аминокислот, пирувата и некоторых других соединений — следующим путем:

$$\text{Пируват} \xrightarrow{E_1} \text{Оксалоацетат} \xrightarrow{E_2} \rightarrow \text{Фосфоенолпируват} \xrightarrow{E_3} \ldots \xrightarrow{E_n} \text{Глюкоза}$$

Б. Используя знания о регуляции активности генов у эукариотов, выберите и представьте в правильной последовательности события, обеспечивающие синтез $E_2$:

а) до увеличения секреции кортизола;

б) после увеличения секреции кортизола:

1. Идет минимальный синтез $E_2$;
2. Идет индуцированный синтез $E_2$;
3. Комплекс кортизола с белком-рецептором поступает в ядро клетки;
4. Факторы транскрипции A, B, F, E, H связываются с РНК-полимеразой и ТАТА-связывающим белком, образуя единый комплекс на ДНК-матрице.
5. Комплекс кортизол—рецептор с помощью белок-белковых взаимодействий изменяет конформацию ТАТА-связывающего белка.
6. ТАТА-связывающий белок присоединяется к участку промотора ТАТА.
7. Комплекс кортизол—рецептор связывается с энхансером на молекуле ДНК.
8. Конформация ДНК в области гена $E_2$ становится более доступной для РНК-синтезирующего аппарата.

# ТЕМА 3.8. РАЗНООБРАЗИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

1. **Перестройка генов** — явление, наиболее отчетливо наблюдающееся при формировании разнообразия иммуноглобулинов (Ig). В организме каждого человека имеется около $10^7$ клонов В-лимфоцитов. Клетки одного клона синтезируют Ig или антитела только одного вида, поэтому в организме число разных Ig достигает порядка $10^7$. Существование такого многообразия белков обеспечивают специальные механизмы рекомбинаций и мутирования.

2. Напомним, что мономерные молекулы Ig являются доменными белками, состоящими из 4 полипептидных цепей: 2 тяжелых (Н-цепей) и 2 легких (L-цепей). Каждая содержит вариабельные (V) и константные (С) области. Разнообразие Ig определяют вариабельные области, за счет которых формируются активные центры этих молекул.

3. В зародышевых и всех соматических клетках сегменты, кодирующие вариабельные (V) и константные (С) домены L- и Н-цепей Ig, разделены протяженными нуклеотидными последовательностями. Каждая легкая цепь кодируется 3 отдельными сегментами: V (вариабельным), J (соединяющим) и С (константным). Для к-цепей существует по 250 V-сегментов, 5 J- сегментов и 1 С-сегмент (рис. 3.22).

4. В ходе дифференцировки клеток-предшественников В-лимфоцитов — один из $V_L$-сегментов переносится из отдаленного участка в участок той же хромосомы, расположенный рядом с $J_L$- и $C_L$-сегментами в результате **соматической рекомбинации**. С помощью такой перегруппировки $V_L$-, $J_L$-, $C_L$-сегменты, выбранные из множества им подобных, транскрибируются с образованием единой молекулы мРНК предшественника, которая после созревания превращается в мРНК, кодирующую одну из L-цепей Ig. Соединяя различные кодирующие $V_L$-, $J_L$-, $C_L$- сегменты, иммунная система может синтезировать миллионы разных молекул Ig. Сходным образом образуются легкие λ-цепи.

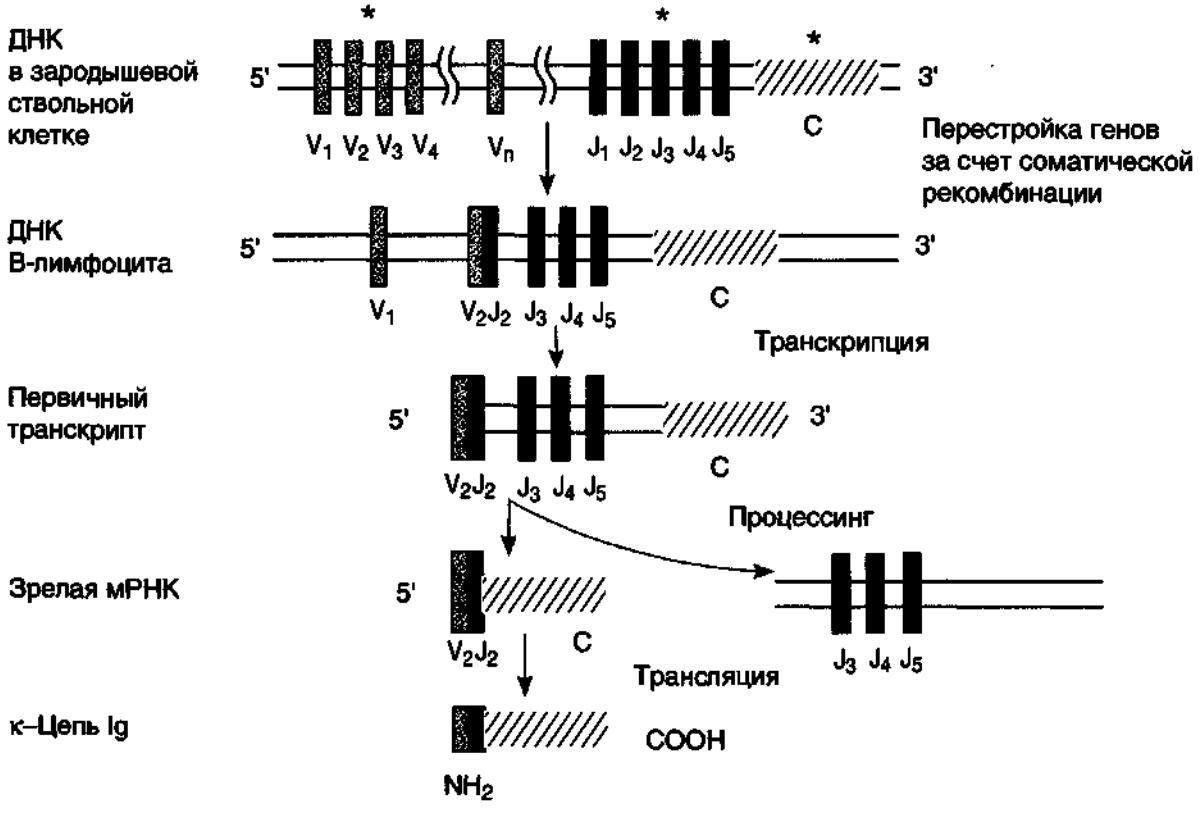



**Рис. 3.22.** Синтез легкой к-цепи иммуноглобулина.

5. **H-цепи кодируются 4 сегментами ДНК: $V_H$, D (сегмент разнообразия), $J_H$, $C_H$.** У человека существует около 1000 $V_H$-сегментов, более 12 D-сегментов и 4 $J_H$-сегмента. При формировании полного гена вариабельной части, состоящей из $V_H$-, D- и $J_H$-сегментов, происходят 2 рекомбинационные состыковки: на первом этапе удаляется участок между выбранными $D_x$- и $I_y$-кодирующими последовательностями, а на втором - между $V_i$- и $D_xJ_y$-сегментом. Описано 9 $C_к$-генов константной области: Cμ, Cσ, Cγ3, Cγ1, Cα1, Cγ2, Cγ4, Cε и Cα2, и они определяют классы и подклассы иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA и т.д.

6. Ig являются **гликопротеинами**, поэтому одной из посттрансляционных модификаций, которым подвергаются H-цепи Ig, является синтез олигосахарида в С-области молекулы.

7. Первыми в иммунном ответе появляются IgM, поскольку ген, кодирующий Cμ-сегмент H-цепи, расположен на 5'-конце. **Переключение классов** сопряжено с дополнительной специфической рекомбинацией, в процессе которой удаляются С-сегменты между полным геном вариабельной части и С-областью синтезируемого класса. Таким образом, перестройка генетического материала в процессе формирования полных генов Ig проходит несколько последовательных этапов и каждый из них приурочен к строго определенной стадии дифференцировки В-лимфоцитов. Аналогичные процессы наблюдаются и в ходе дифференцировки Т-лимфоцитов.

## 3.8.1. Задания

1. Нарисуйте схему образования зрелой мРНК H-цепи IgM.
2. Общее число вариантов полных генов H- и L-цепи равно примерно по 4000. При образовании Ig H- и L-цепи могут соединяться в разных сочетаниях. Исходя из приведенных данных, рассчитайте, какое число разных Ig может образоваться в организме человека.

## 3.8.2. Проверьте ваши знания

1. **Различия в наборе белков, синтезирующихся в разных органах и тканях организма, обусловлены тем, что:**
   А. Геном разных типов клеток одинаков, но функционально активны разные гены.
   Б. Стойко репрессированные гены в норме активируются под воздействием факторов внешней и внутренней среды.
   В. Первичные транскрипты генов подвергаются альтернативному сплайсингу.
   Г. Участки «активного» хроматина различны в разных клетках.
   Д. Дифференцировка некоторых клеток сопровождается перестройкой генов.
2. **Выберите и поставьте в правильной последовательности события, приводящие к образованию H-цепи IgM:**
   А. Образуется полный ген вариабельной части из сегментов V, D, J.
   Б. $V_iD_x$-сегменты соединяются с Jy-сегментом в результате соматической рекомбинации.
   В. Связывание $V_i$ с $D_x$ сопровождается удалением протяженной нуклеотидной последовательности.
   Г. При соединении полного вариабельного гена с Cμ-сегментом происходит третья соматическая рекомбинация.
   Д. Первичный транскрипт полного гена H-цепи IgM подвергается сплайсингу.
3.
   А. Ген H-цепи Ig.
   Б. Ген L-цепи Ig.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Формируется с помощью соматических рекомбинаций.
   2. Образуется в результате альтернативного сплайсинга.
   3. С-сегменты определяют класс Ig.
   4. Вариабельная часть гена содержит V- и J-сегменты.

# ТЕМА 3.9. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ: ЭВОЛЮЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ, ПОЛИМОРФИЗМ БЕЛКОВ. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

1. Естественный отбор и биологическая эволюция невозможны без генетической изменчивости, которая возникает за счет мутаций и рекомбинаций в процессе мейоза. В последнем случае происходит обмен участками ДНК между гомологичными хромосомами родителей. **Мутации — это неперепарированные изменения первичной структуры ДНК**, появляющиеся в молекуле в ответ на дефекты в ра-

**Таблица 3.11.** Влияние точечных мутаций в ДНК на структуру синтезированного белка

| Вид мутаций | Изменения в структуре ДНК | Изменения в структуре белка |
|---|---|---|
| Замена: | | |
| без изменения смысла кодона | Замена одного нуклеотида в кодоне | Белок не изменен |
| с изменением смысла кодона | | Происходит замена одной аминокислоты на другую |
| с образованием терминирующего кодона | | Синтез пептидной цепи прерывается на этом кодоне, и образуется незавершенный белок |
| Вставка: | | |
| без сдвига рамки считывания | Вставка фрагмента ДНК из 3 нуклеотидов или с числом нуклеотидов, кратным 3 | Происходит удлинение полипептидной цепи на одну или несколько аминокислот |
| со сдвигом рамки считывания | Вставка одного или нескольких нуклеотидов, не кратных 3 | Синтезируется пептид со «случайной» последовательностью аминокислот, так как изменяется смысл всех кодонов, следующих за местом мутации |
| Делеция: | | |
| без сдвига рамки считывания | Выпадение фрагмента ДНК из 3 нуклеотидов или с числом нуклеотидов, кратным 3 | Происходит укорочение белка на одну или несколько аминокислот |
| со сдвигом рамки считывания | Выпадение одного или нескольких нуклеотидов, не кратных 3 | Синтезируется пептид со «случайной» последовательностью аминокислот, так как изменяется смысл всех кодонов, следующих за местом мутации |

боте ДНК-полимераз или ДНК-репарирующей системы, воздействия внешней и внутренней среды.

2. **Точечные мутации** в основном бывают **трех видов**:
- замены (это наиболее распространенный тип повреждений молекулы ДНК);
- вставки;
- делеции (или выпадения) нуклеотидов (табл. 3.11).

Каждый тип мутации вызывает разные последствия. Так, замена нуклеотида:
- может быть **«молчащей»** и не проявиться в белке, если кодирующий триплет, в котором находится мутантный нуклеотид, из-за вырожденности кода обеспечивает включение в белок той же аминокислоты, что исходный кодон;
- может сопровождаться включением в белок одной измененной аминокислоты (**миссенс-мутация**). (Такого типа мутации возникают при действии алкилирующих агентов.) Алкильная группа присоединяется к $N_7$ пуринового кольца гуанина, изменяя его ионизацию и характер связывания с другим нуклеотидом в комплементарной паре. В результате против алкилированного гуанина встает тимин, а следовательно, в последующем поколении пара G-C заменяется на A-T).
- может привести к образованию «терминирующего» кодона (**нонсенс-мутация**), на котором работа белоксинтезирующего аппарата будет остановлена и образуется укороченный вариант белка.

**Делеции и вставки** также приводят к неоднозначным результатам:
- если включается или выпадает один нуклеотид или участок ДНК, в котором число нуклеотидов не кратно 3, то происходит **сдвиг рамки считывания информации** и при трансляции вся информация, расположенная за местом мутации, читается неверно. Возникает белок, у которого за местом мутации расположена случайная последовательность аминокислот. Такого типа мутации вызывают вещества, интеркалирующие между азотистыми основаниями молекулы ДНК;
- если выпадает или включается в ДНК участок с длиной цепи, кратной 3, то сдвига рамки считывания информации не происходит (**делеция или вставка без сдвига рамки считывания информации**). Белок, который зашифрован такой матрицей, будет либо укорочен (при делеции), либо удлинен (при вставке) на одну или несколько аминокислот.

3. В большинстве случаев **мутации влияют на экспрессию или структуру генов**, что проявляется в снижении количества или изменении структуры белкового продукта, а следовательно, и его функциональной активности. Иногда снижение или полное отсутствие белка является результатом мутаций в регуляторных участках генов.

4. **Мутации в половых клетках передаются по наследству** и могут проявляться в фенотипе потомства как наследственная болезнь, связанная со структурным и функциональным изменением белка. В соматических клетках мутации могут вызвать различные функциональные нарушения, такие, как непереносимость некоторых пищевых и лекарственных веществ, предрасположенность к определенным заболеваниям, преждевременное старение, а иногда трансформацию клеток и развитие опухолей.

5. Амплификация генов, независимые мутации в копиях и рекомбинации приводят к дивергенции (расхождению) свойств соответствующих белков. Результатом этих процессов является усложнение генома в филогенезе и образование семейств родственных белков с близкой аминокислотной последовательностью и функциями или **полиморфных разновидностей одного и того же белка**. Каждый индивидуум может иметь только два варианта любого белка, тогда как в популяции число вариантов может быть огромно (так, по всем аллелям HbA популяция людей образует более 600 генетически различающихся групп). Полиморфизм белков настолько велик, что можно говорить о биохимической индивидуальности каждого человека.

## 3.9.1. Задания

**1. Решите задачу.** Дан фрагмент транскрибируемой нити ДНК:

3'- .... $G_1A_2G_3$ - $T_4T_5C_6$ - $A_7$.....-5',

который кодирует участок полипептидной цепи со следующей последовательностью аминокислот:

$H_2N$ ....- Лей - Лиз - ..... COOH.

Определите, какие изменения произойдут в данном белке при следующих мутациях:

а) замена $C_6$ на T;
б) замена $T_4$ на C;
в) замена $T_4$ на A;
г) вставка C между $G_1$ и $A_2$;
д) делеция $A_2$.

**Таблица 3.12.** Влияние мутаций на функциональную активность гемоглобина человека

| Характер мутации | Свойства белка не изменены | Стабильность белка снижена | Сродство к $O_2$ повышено |
|---|---|---|---|
| Замена нуклеотида<br>Делеция<br>Вставка | | | |

**Алгоритм решения задачи**

1. Запишите последовательность нуклеотидов во фрагментах мутантных ДНК (а—д).
2. Определите последовательность нуклеотидов в мРНК, которая синтезируется на мутантных ДНК.
3. Пользуясь таблицей биологического кода, установите последовательность аминокислот в пептиде, закодированном в мутантных мРНК, и сделайте вывод об изменениях структуры мутантных белков по сравнению с исходной молекулой.
4. Для каждого из полученных белков предположите возможную функциональную активность, выбрав соответствующие буквы:
   А. Не изменится.
   Б. Может возрасти.
   В. Может снизиться.
   Г. Может полностью утратиться.
   В ряде случаев может использоваться несколько буквенных ответов.

2.

а) изучите таблицу в учебнике «Биохимия» «Некоторые варианты гемоглобина А человека» и распределите представленные варианты в колонки табл. 3.12.

б) при каких типах мутаций в гене HbA эритроциты будут:
   А. Хуже снабжать $O_2$ ткани и будет отмечаться гипоксия.
   Б. Иметь меньший период полужизни, усилится гемолиз и будет наблюдаться анемия.
   В. Не изменены.

## 3.9.2. Проверьте ваши знания

**1. Подберите к перечисленным изменениям в структуре белка вызывающие их мутации:**
   А. Миссенс-мутация.
   Б. Нонсенс-мутация.
   В. Делеция без сдвига рамки считывания.
   Г. Вставка со сдвигом рамки считывания.
   Д. Все вышеперечисленные мутации.
   1. Укорочение белка на одну или несколько аминокислот.
   2. Синтез белка, лишенного С-концевого фрагмента молекулы.
   3. Отсутствие функционально активного белка.

**2. У E. coli около 4000 генов, а у человека примерно 50 000. Выберите процессы, приведшие к увеличению качественного разнообразия генов:**
   А. Удвоение генов (иногда многократное) и независимые мутации в копиях.
   Б. Более высокий уровень транскрипции.
   В. Сохранение мутантных копий в геноме.
   Г. Альтернативный сплайсинг первичных транскриптов.
   Д. Рекомбинантные перестройки генетического материала.

**3. Полиморфизм белков является результатом:**
   А. Мутаций в копиях одного и того же гена.
   Б. Ошибок белоксинтезирующего аппарата клеток.
   В. Альтернативного сплайсинга первичных транскриптов.
   Г. Посттрансляционного гидроксилирования остатков Про и Лиз.
   Д. Разной стабильности мРНК в цитоплазме.

**4. Возможными причинами возникновения мутаций могут быть** (выберите наиболее полный ответ):
   А. Ошибки репликации.
   Б. Повреждение ДНК ультрафиолетом или ионизирующей радиацией.
   В. Воздействие алкилирующих агентов.
   Г. Дефекты в работе ДНК-репарирующего комплекса.
   Д. Все перечисленное верно.

**5. К каким из перечисленных изменений в структуре белка может привести делеция одного нуклеотида:**

А. Укорочение полипептидной цепи на одну аминокислоту.

Б. Удлинение белка на одну аминокислоту.

В. Синтез незаверщенной молекулы белка.

Г. Синтез белка со «случайной» последовательностью аминокислот на участке, следующем за местом мутации.

Д. Синтез белка с одной измененной аминокислотой.

**6. В молекуле фермента $E_2$, участвующего в метаболическом пути синтеза вещества $P_n$, произошла нонсенс-мутация в 4-м кодоне первого экзона.** Выберите положения, характеризующие изменения в функционировании этого метаболического пути:

$$S_1+S_2 \xrightarrow{E_1} P_1 \xrightarrow{E_2} P_2 \xrightarrow{E_3} P_1 \text{---} \ldots \xrightarrow{E_n} P_n$$

А. Выход продукта $P_n$ возрастет.

Б. Первичная структура $E_2$ изменится.

В. Концентрация вещества $P_1$ возрастет.

Г. Км фермента $E_2$ не изменится.

Д. Пространственная конформация $E_2$ не изменится.

**7. Какие из перечисленных явлений можно объяснить существованием полиморфных вариантов белков:**

А. Трансплантационную несовместимость.

Б. Наследственные болезни.

В. Предрасположенность к определенным болезням.

Г. Непереносимость некоторых лекарственных препаратов.

Д. Групповая принадлежность крови.

**8. Решите задачу:** 2α-Антитрипсин — белковый ингибитор многих протеаз — представлен в человеческой популяции 4 аллельными вариантами: A, B, C и D. На какие генетически различные группы можно разделить всех людей по этому признаку?

**9.** Фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа встречается в популяции людей в двух вариантах, которые различаются по одной аминокислоте: в одном из вариантов аминокислота Асп заменена Асн.

Ответьте на вопросы:

а) какие изменения в кодоне гена этого фермента привели к появлению указанных вариантов?

б) что такое полиморфизм белков и являются ли описанные варианты ферментов примером этого явления?

---

# ТЕМА 3.10. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ДНК В МЕДИЦИНЕ

1. **Получение гена или его фрагмента** осуществляют с использованием:

**обратных транскриптаз** — ферментов, которые катализируют синтез ДНК на матрице мРНК;

**химического синтеза**, позволяющего в автоматизированном синтезаторе получать олигонуклеотиды с заданной последовательностью и длиной до 100 мономеров;

**рестриктаз** — ферментов из группы эндонуклеаз, «узнающих» короткую последовательность нуклеотидов в ДНК длиной в 4–6 пар оснований и расщепляющих обе нити (см. тему 3.1.2, рис. 3.3). Расщепление обеих нитей ДНК может происходить двояким путем с образованием двухцепочечных («слепых») или одноцепочечных («липких») концов.

2. **Синтез и клонирование рекомбинантных ДНК.** Ген или его фрагмент, имеющий «липкий» конец, может по принципу комплементарности взаимодействовать с «липким» концом другого, не родственного ему фрагмента ДНК, полученным при действии на ДНК одной и той же рестриктазы (рис. 3.23). Фрагменты ковалентно соединяют друг с другом с помощью ДНК-лигазы и получают рекомбинантные (или гибридные) ДНК.

На рис. 3.24 представлена схема клонирования или амплификации ДНК в бактериях. Эта методика позволяет получить продукты — ДНК, РНК или белки — в достаточно больших количествах. Бактериофаги и бактериальные плазмиды —

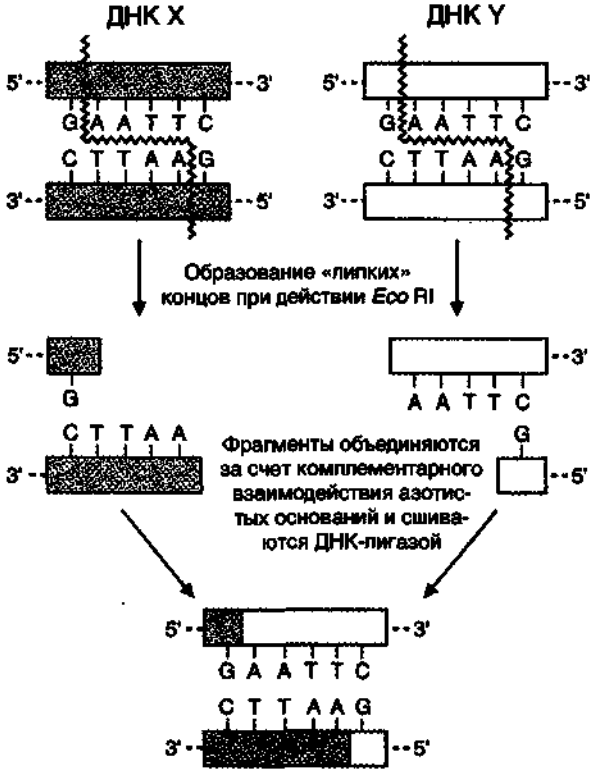



**Рис. 3.23.** Образование молекул рекомбинантной ДНК с помощью рестриктаз и ДНК-лигазы.

экстрахромосомные кольцевые ДНК — используются в качестве векторов, с помощью которых чужеродный ген вносится в бактерию, и здесь обеспечиваются его репликация, транскрипция и трансляция с образованием нужного продукта.

3. **Полимеразная цепная реакция** (ПЦР) — метод получения большого числа копий гена или его фрагмента в условиях репликации in vitro, требующий очень малых количеств исходной ДНК в образце. Реакционная смесь для получения интересующей нас ДНК содержит исследуемую ДНК, субстраты реакции — 4 dNTP, 2 праймера, термостабильную, или Taq-полимеразу, и буфер, содержащий ионы Mg.

Праймеры — это синтетические олигодезоксинуклеотиды, выполняющие функцию зонда, так как выбирают на молекуле ДНК определенные участки и присоединяются только там, где нуклеотидная последовательность исследуемой ДНК комплементарна этим праймерам (таким образом, оказываются отмеченными начальный и конечный участки нужного нам фрагмента на ДНК-матрице).

Один цикл полимеризации включает три этапа (рис. 3.25):

- **плавление**, когда исходная смесь нагревается до 90–92 °С, при этом происходят денатурация ДНК и расхождение цепей;
- **отжиг**, на этом этапе температура реакционной смеси снижается до 52–60 °С и происходит комплементарное связывание праймеров с нитями матричной ДНК;
- **элонгация**, в ходе которой происходят удлинение праймеров и синтез новых цепей ДНК, который катализирует Taq-полимераза.

Эти этапы повторяются многократно в автоматическом приборе — циклизаторе и позволяют получить огромное количество копий интересующего нас фрагмента ДНК. Так, в результате 20 циклов ДНК амплифицируется более чем в миллион раз.

4. С помощью техники рекомбинантных ДНК оказалось возможным:

- использовать микроорганизмы в качестве продуцентов веществ, необходимых для человека: белковых гормонов (инсулин, гормон роста, соматостатин), биологически активных пептидов, вакцин (например, против гепатита С), факторов, участвующих в свертывании крови (фактор VIII для лечения гемофилии);
- создавать новые, полезные для человека виды растений и животных;
- лечить наследственные болезни путем введения в клетки утраченных или замены дефектных генов.

Благодаря использованию клонированных фрагментов удается провести генетическое картирование (т.е. составить генетическую карту организма), установить хромосомную локализацию многих генетических нарушений, вызывающих такие заболевания, как серповидно-клеточная анемия — СКА (11-я хромосома), фенилкетонурия (12-я хромосома), мышечная дистрофия Дюшенна (Х-хромосома) и др., проводить пренатальную диагностику.

Примеры использования техники рекомбинантных ДНК для диагностики и лечения заболеваний.

**Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов.** Замены, делеции и вставки нуклеотидов вызывают изменения в первичной структуре ДНК, а следовательно, и в расположении сайтов рестрикции. После обработки рестриктазами образуются фрагменты, размер которых больше или меньше такового при работе с неизмененной ДНК. Этим пользуют-




**Рис. 3.24. Клонирование ДНК в бактериальных клетках.**

ся при обследовании пациентов на носительство патологических генов (в частности, при обследовании семей, в которых родители являются гетерозиготами по гену СКА).

**Определение мутаций с помощью аллельспецифических проб.** Синтезируются 2 коротких $^{32}$P-олигодезоксинуклеотида, один из которых содержит ДНК-последовательность, включающую мутацию, а другой не изменен. С помощью этих аллельспецифических проб ДНК пациентов проверяют на носительство исследуемой мутации. Для этого область гена, содержащую интересующий нас участок, амплифицируют с помощью ПЦР. Образцы наносят на узкие полоски нитроцеллюлозы и обрабатывают мечеными олигонуклеотидами, содержащими нормальную или мутантную последовательность. Радиоавтографически оценивают, с какой из проб преимущественно связывается ДНК пациента.

**Генная терапия.** Основная цель этого направления – лечить наследственные и ненаследственные (инфекционные) заболевания путем введения генов в клетки пациентов для устранения дефектов генов или придания им новых функций. Впервые эта задача была решена в 1990 г., когда 4-летней девочке, страдающей наследственным иммунодефицитом, вызванным мутацией в гене аденозиндезаминазы (АДА), были пересажены ее собственные лимфоциты, предварительно трансформированные вне организма рекомбинантной ДНК, содержавшей ген АДА и ретровирусный вектор. К настоящему времени подобным способом лечат некоторые наследственные и онкологические заболевания и ВИЧ-инфекцию.

5. С 1990 г. ученые всего мира участвуют в Международном проекте «Геном человека», цель которого заключается в выяснении последовательности нуклеотидов во всех молекулах ДНК клеток человека с одновременным установлением локализации всех генов. Работу над проектом планируется завершить к 2005 г. Решение поставленных задач станет возможным благодаря внедрению новейших технологий.

6. В ходе работы над проектом около 100 генов, повреждение в которых вызывает болезнь, полностью секвенированы. Ожидается, что в течение 3–4 лет будут изучены все гены, вовлеченные в развитие патологических процессов у человека. Это поможет вывести на новый уровень методы ранней диагностики и лечения.

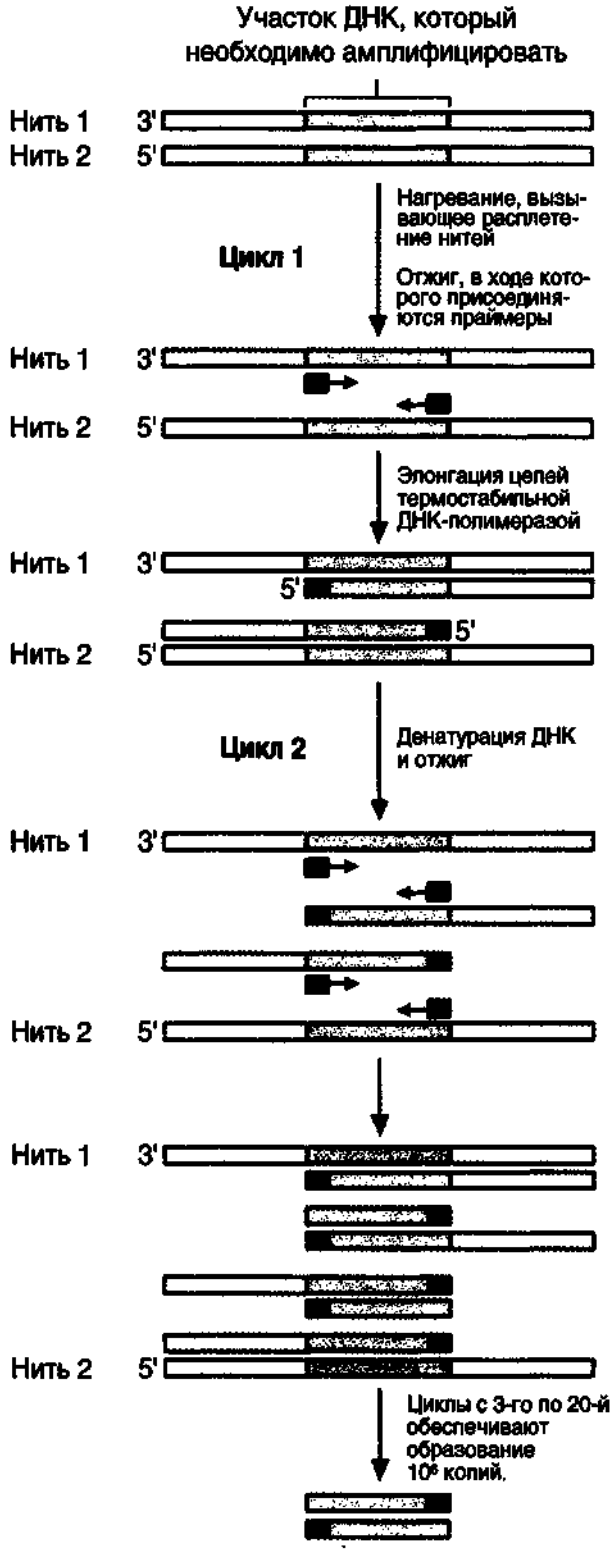


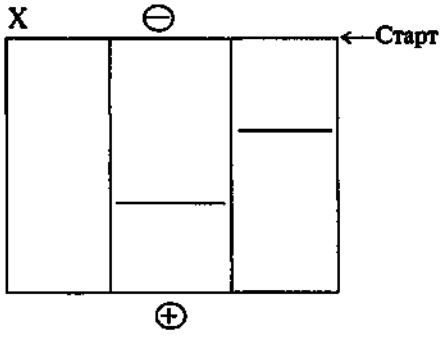

**Рис. 3.25.** Полимеразная цепная реакция.

## 3.10.1. **Задания**

1. Рассмотрите рис. 3.24 и выпишите последовательность событий, приводящих к образованию рекомбинантных ДНК:
   А) Выделение фрагмента ДНК, содержащего интересующий вас ген.
   Б)
   В).....и т.д.

2. **Решите задачу.** Мутация, которая вызывает СКА, приводит к исчезновению сайта рестрикции для фермента MstП в гене β-глобина. В мутантной ДНК рестрикционный фрагмент, образующийся под действием MstП и включающий 5'-конец β-глобинового гена, будет больше [1,3 кб (килоаза)] у пациентов с СКА, чем у здоровых людей (1,1 кб).

   а) нарисуйте, как будут располагаться фрагменты рестрикции на электрофореграмме у пациента, являющегося гетерозиготом по гену СКА (дорожка Х), если известно, что при электрофорезе фрагменты рестрикции гена β-глобина здорового человека (1) и гомозигота по СКА (2) дают одну полосу;
   б) исходя из данных задачи, определите, какая из дорожек соответствует рестрикционному фрагменту здорового человека (1), а какая — больного (2).




3. Пробы для проведения ПЦР включают ДНК-матрицу, 4 dNTP, Taq-полимеразу. Реакционную смесь помещают в термальный циклизатор, где в разные периоды инкубации происходят повторяющиеся изменения температурного режима: 55, 72 и 92 °С. Объясните, какую функцию выполняет выдерживание реакционной смеси при 92 °С.

## 3.10.2. **Проверьте ваши знания**

1. **Рестриктазы представляют собой ферменты, которые:**
   А. Отщепляют 5'-концевые нуклеотиды от двуспиральной ДНК.
   Б. Осуществляют сайтспецифический разрез в обеих нитях ДНК.
   В. Катализируют циклизацию двойной спирали ДНК за счет отщепления 5'-концевых нуклеотидов.
   Г. Образуют 3'-гидроксильные и 5'-фосфатные концы в молекуле ДНК.
   Д. Узнают палиндромные последовательности в молекуле ДНК.
2. **Использование метода ПЦР позволяет выявить мутации по типу:**
   А. Замены нуклеотида с изменением смысла кодона.
   Б. Вставки нуклеотидов, кратные 3.
   В. Выпадения нуклеотидов, кратного 3.
   Г. Вставки одного нуклеотида.
   Д. Замены нуклеотида без изменения смысла кодона.
3. **Образование рекомбинантных ДНК включает:**
   А. Обмен фрагментами между идентичными молекулами ДНК.
   Б. Расщепление 2 разных фрагментов ДНК одной и той же рестриктазой.
   В. Денатурация продуктов рестрикции.
   Г. Объединение фрагментов 2 чужеродных ДНК за счет «липких» концов.
   Д. Образование 3',5'-фосфодиэфирных связей с помощью ДНК-лигазы.

# РАЗДЕЛ 4. **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ**

4.1. Общая характеристика мембран
4.2. Строение мембран
4.3. Перенос веществ через мембраны
4.4. Трансмембранная передача сигнала

# ТЕМА 4.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕМБРАН

Биологические мембраны играют важную роль как в структурной организации, так и в функционировании клеток и клеточных органелл.

Мембраны:

- отделяют клетки от окружающей среды;
- делят клетку на компартменты (отсеки);
- регулируют транспорт веществ в клетку и органеллы или в обратном направлении;
- обеспечивают специфику межклеточных контактов;
- воспринимают, усиливают и передают внутрь клетки сигналы из внешней среды.

Основные принципы структурной организации всех мембран одинаковы, однако плазматическая мембрана, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондриальная и ядерная мембраны имеют существенные структурные особенности.

Ознакомьтесь с табл. 4.1, обратите внимание на многообразие мембранных структур клетки и различия выполняемых ими функций.

**Таблица 4.1.** Основные мембраны клетки и их функции

| Компонент клеточной структуры | Биологическая роль |
|---|---|
| Плазматическая мембрана | Обеспечивает перенос веществ из межклеточной среды в клетку и в обратном направлении, электрическую возбудимость, посредством белков-рецепторов взаимодействие клетки с гормонами и другими регуляторными молекулами, межклеточные взаимодействия |
| Ядерная мембрана | Окружает ядерный материал, состоит из внешней и внутренней мембран, имеет поры, через которые РНК проникают из ядра в цитоплазму, а регуляторные белки — из цитоплазмы в ядро |
| Эндоплазматический ретикулум (ЭР) | Обеспечивает биосинтез секреторных, лизосомальных и мембранных белков, микросомальное окисление нормальных метаболитов и чужеродных веществ, синтез стероидов и фосфолипидов |
| Мембрана аппарата Гольджи | Участвует в посттрансляционной модификации белков, синтезированных в ЭР, предназначенных для секреции, включения в плазматическую мембрану или доставки в лизосомы |
| Митохондриальная мембрана | Образована 2 мембранами — наружной и внутренней, разделенными межмембранным пространством. Внутренняя мембрана содержит ферменты, участвующие в транспорте электронов и синтезе АТР (окислительное фосфорилирование) |
| Мембрана лизосом | Обеспечивает поддержание кислой среды (pH 5,0), необходимой для действия гидролитических ферментов (протеаз, липаз), ответственных за деградацию макромолекул и клеточных компонентов |

# ТЕМА 4.2. СТРОЕНИЕ МЕМБРАН

Основу биологической мембраны составляет двойной липидный слой, в формировании которого участвуют фосфо- и гликолипиды.

Липиды мембран амфифильны, имеют полярную (гидрофильную) и неполярную (гидрофобную) части.

Гидрофильной группой фосфолипида является фосфатный остаток с присоединенным к нему холином, этаноламином или серином.

Гидрофобную часть липидов составляют углеводородные цепи ацильных остатков, различающиеся по длине и степени ненасыщенности. Строение ацильной группы липида влияет на свойства мембраны.

1. Молекулы липидов в мембране способны к **латеральной диффузии** (жидкостность мембран). Скорость латеральной диффузии зависит от микровязкости мембран, которая в свою очередь зависит от относительного содержания насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Плотность упаковки, а следовательно, и микровязкость меньше при преобладании ненасыщенных и больше при преобладании насыщенных жирных кислот. Латеральная диффузия белков мембран ограничена из-за их размеров.

2. Гликолипиды построены на основе аминоспирта сфингозина. Гидрофильная группа гликолипидов представлена углеводным остатком, присоединенным гликозидной связью к гидроксильной группе сфингозина. В зависимости от длины углеводной части различают цереброзиды (моносахаридный остаток) и ганглиозиды (сложный олигосахарид).

3. Холестерин является важным составляющим мембран. Молекулы холестерина располагаются в гидрофобной зоне мембраны параллельно гидрофобным хвостам молекул фосфо- и гликолипидов. Гидроксильная группа холестерина контактирует с гидрофильными головками фосфо- и гликолипидов.

Наличие холестерина в мембранах уменьшает подвижность цепей жирных кислот, снижает возможность **латеральной диффузии** липидов и белков и поэтому может влиять на функции мембранных белков.

**Таблица 4.2.** Липидный состав некоторых биологических мембран (% различных липидов от общего их количества)

| Липиды | Эритроциты человека | Миелин человека | Митохондрии сердца быка | Мембраны *E. coli* |
|---|---|---|---|---|
| Фосфатидная кислота | 1,5 | 0,5 | 0 | 0 |
| Фосфатидилглицерин | 0 | 0 | 0 | 18 |
| Фосфатидилхолин | 19,5 | 10,0 | 39,0 | 0 |
| Фосфатидилэтаноламин | 18,0 | 20,0 | 27,0 | 65 |
| Фосфатидилсерин | 8,5 | 0,5 | 0,5 | 0 |
| Фосфатидилинозитолбисфосфат | 1,0 | 1,0 | 7,0 | 0 |
| Кардиолипин | 0 | 0 | 22,3 | 12 |
| Сфингомиелин | 17,5 | 8,5 | 0 | 0 |
| Гликолипиды | 10,0 | 26,0 | 0 | 0 |
| Холестерин | 25,0 | 26,0 | 3,0 | 0 |

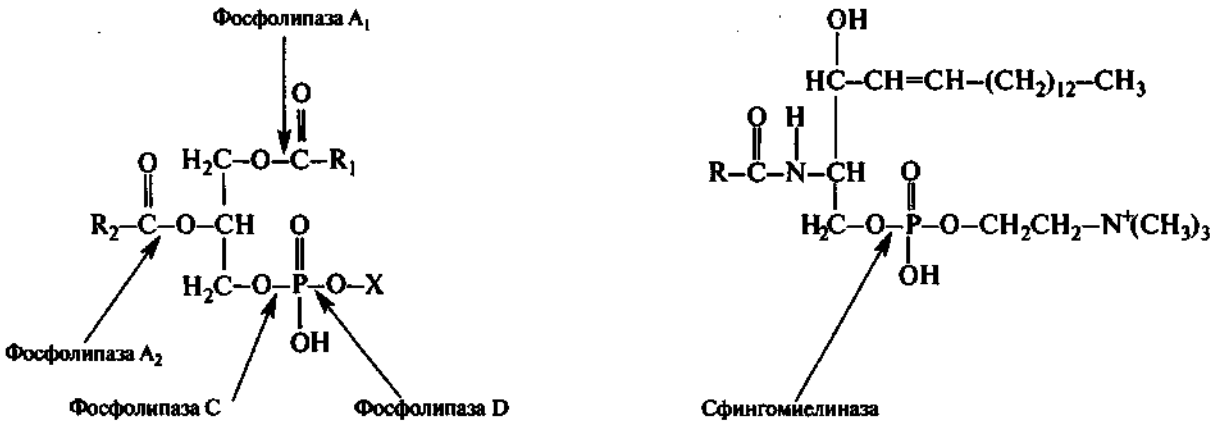



**Рис. 4.1.** Действие фосфолипаз.
X — остаток серина, холина, этаноламина или инзитолбисфосфата.

4. Липидный состав мембран различен, содержание того или иного липида, по-видимому, связано с разнообразием функций, которые выполняют эти липиды в мембранах (табл. 4.2).

5. В метаболизме и переваривании пищевых липидов принимают участие фосфолипазы — ферменты, гидролизующие фосфолипиды (рис. 4.1). Активность фосфолипаз зависит от многих факторов.

6. Белки мембран различаются по своему положению в мембране (рис. 4.2).

7. Мембранные белки, контактирующие с гидрофобной областью липидного бислоя, должны быть амфифильными, т.е. иметь неполярный домен. Амфифильность достигается благодаря тому, что:

- аминокислотные остатки, контактирующие с липидным бислоем в основном неполярны;
- многие мембранные белки ковалентно связаны с липидами (**ацилированы**).

8. Ацилированные белки локализованы в основном на цитоплазматической поверхности плазматической мембраны. Миристиновая кислота ($C_{14}$) присоединяется к белкам амидной связью с N-концевым глицином. Пальмитиновая кислота чаще всего присоединяется к белкам с образованием тиоэфирной связи с цистеином или гидроксиэфирной связи с серином и треонином.

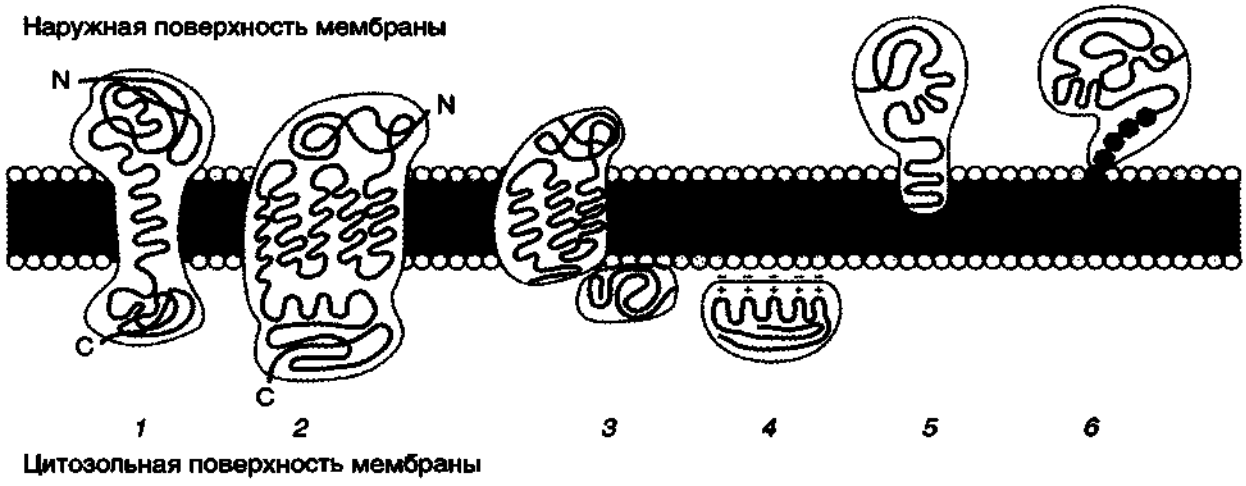



**Рис. 4.2.** Локализация белков в мембранах.
*1, 2* – трансмембранные белки, пример: гликофорин, рецептор адреналина; *3* – связывание с белками, погруженными в бислой, пример: фермент митохондрий — сукцинатдегидрогеназа; *4* – связывание с поверхностью бислоя, пример: миелиновый основной белок; *5* – «заякоривание» с помощью короткого концевого домена, пример: цитохром $b_5$; *6* – «заякоривание» с помощью ковалентно-связанного липида, пример: фермент щелочная фосфатаза.

**Таблица 4.3.** Липиды мембран

| Название | Строение (формула) |
|---|---|
| **Фосфолипиды** | |
| Производные глицерина:<br>фосфатидная кислота<br>фосфатидилхолин<br>фосфатидилсерин<br>фосфатидилэтаноламин<br>фосфатидилинозитолбисфосфат<br>кардиолипин | |
| Производное сфингозина:<br>сфингомиелин | |
| **Гликолипиды** | |
| Производные сфингозина:<br>глюкоцереброзид<br>лактозилцерамид | |
| **Холестерин** | |

9. Между молекулами липидов в бислое, между белками и липидами бислоя не образуется ковалентных связей.

10. Внеклеточные участки белков клеток, в том числе большинство рецепторов и транспортных белков, почти всегда гликозилированы. Углеводные остатки защищают белок от протеолиза, участвуют в узнавании и адгезии. Мембранные гликопротеины могут быть гликозилированы по аспарагину, серину или треонину.

11. Внешняя и внутренняя поверхности мембран различаются по составу липидов, белков и углеводов — **поперечная асимметрия**.

12. Мембраны легко разрушаются под действием детергентов, после удаления которых они **способны к самосборке** — формированию двойного липидного слоя.

## 4.2.1. Задание

1. Табл. 4.3 перенесите в тетрадь и к названиям липидов допишите формулы.
2. Выучите формулы фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитолбисфосфата, сфингомиелина, холестерина.

## 4.2.2. Проверьте ваши знания

**1. Используя табл. 4.1, ответьте на следующие вопросы:**

а) в каких мембранных органеллах клетки происходят преимущественно анаболические реакции?

б) в каких органеллах происходит преимущественно распад структурно-функциональных компонентов клетки?

в) с какими клеточными органеллами связаны дыхание и синтез АТР?

**2. Плазматические мембраны клеток разной специализации различаются:**

А. Составом липидов.
Б. Соотношением глико- и фосфолипидов.
В. Количеством белков.
Г. Составом белков.
Д. Содержанием холестерина.

**3.**

а) запишите строение (словами) олигосахарида мембраны эритроцитов I и II групп крови;

б) сравните олигосахариды эритроцита 0 и А.

А. 0.
Б. А.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Олигосахарид составляет гидрофильную группу фосфолипида.
2. Является антигенной детерминантой.
3. Представляет часть ганглиозида.
4. Состоит из 5 углеводных остатков.

**4.**

А. Фосфатидилинозитолбисфосфат.
Б. Цереброзид.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Молекула полностью погружена в гидрофобный слой мембраны.
2. В состав входят 3 остатка фосфорной кислоты.
3. Содержит олигосахаридный остаток.
4. Присутствует в мембране эукариот.

**5.**

а) напишите реакции гидролиза фосфатидилхолина под действием фосфолипазы С и сфингомиелина под действием сфингомиелиназы;

б)

А. Сфингомиелиназа.
Б. Фосфолипаза С.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Относится к классу гидролаз.
2. Отщепляет от липида одну молекулу жирной кислоты.
3. Под действием фермента образуется церамид.
4. Катализирует образование диацилглицерина.

**6.**

А. Остаток жирной кислоты.
Б. Олигосахарид.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Неполярный домен мембранного белка.
2. Входит в состав наружного домена.
3. Простетическая группа мембранного белка.
4. Определяет заряд белка.

**7. Трансмембранные белки:**

А. Содержат неполярный домен.
Б. Имеют различное строение наружных и внутренних доменов.
В. Удерживаются в мембране с помощью ковалентных связей.
Г. Могут закрепляться в мембране с помощью ацильного остатка.
Д. Имеют гликозилированный наружный домен.

**8. Ответьте на вопрос:** почему поперечная диффузия липидов в мембране — гораздо более медленный процесс, чем латеральная диффузия?

# ТЕМА 4.3. ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

1. Одна из главных функций мембран — регуляция переноса веществ в клетку и из клетки (табл. 4.4).

2. Прохождение веществ через мембраны может происходить по градиенту концентрации (**пассивный транспорт**) и против градиента концентрации (**активный транспорт**).

3. Пассивный транспорт веществ возможен без участия белков-переносчиков (**простая диффузия**), а также с участием специальных переносчиков (**облегченная диффузия**).

4. Перенос некоторых неорганических ионов идет при участии транспортных АТРаз, или ионных насосов. Все ионные насосы одновременно являются ферментами, способными к аутофосфорилированию и аутодефосфорилированию. АТРазы различаются по ионной специфичности, количеству переносимых ионов, направлению транспорта.

5. Наиболее распространены в плазматической мембране клеток человека $Na^+,K^+$-АТРаза и $Ca^{2+}$-АТРаза. $Ca^{2+}$-АТРаза локализована не только в плазматической мембране, но и в мембране эндоплазматического ретикулума. С помощью этих насосов поддерживается электрохимический градиент $Na^+$, $K^+$ и $Ca^{2+}$ по сторонам мембраны.

6. Ионы Са могут выкачиваться из клеток, а также аккумулироваться во внутриклеточных депо (в цистернах ЭР). Поэтому концентрация $Ca^{2+}$ в цитозоле покоящихся клеток составляет примерно $10^{-7}$ моль/л, тогда как вне клетки она равна приблизительно $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

7. Для поддержания такой высокой разности концентраций $Ca^{2+}$, кроме $Ca^{2+}$-АТРаз, в клетке имеются другие механизмы регуляции уровня $Ca^{2+}$, в частности $Na^+,Ca^{2+}$- и $H^+,Ca^{2+}$-обменники. В плазматической мембране и ЭР присутствуют регулируемые каналы, пропускающие $Ca^{2+}$ по градиенту концентрации.

Регулируемый канал представляет собой интегральный белок (рис. 4.3), содержащий субъединицу, связывающую регулятор и центральный ионный канал.

Взаимодействие со специфической молекулой (регулятором) или изменение мембранного потенциала влияет на конформацию субъединиц, образующих канал, — ионный канал открывается. $Ca^{2+}$ по градиенту концентрации поступает в цитозоль.

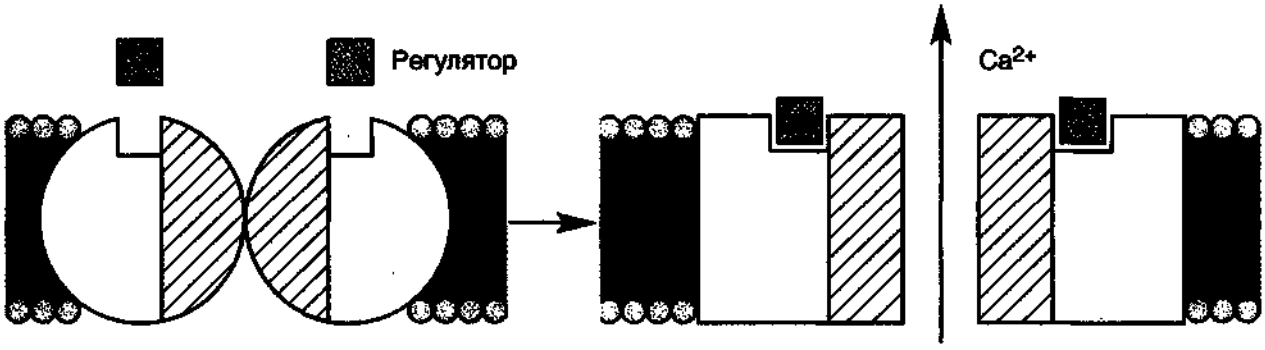



**Рис. 4.3.** Регулируемый кальциевый канал.

8. Возможен перенос вещества из среды в клетку вместе с частью плазматической мембраны (**эндоцитоз**), например поглощение липопротеинов крови тканями или перенос вещества из клетки в среду (**экзоцитоз**), например секреция инсулина, тироксина, других гормонов, белка коллагена.

## 4.3.1. Задания

1. Ознакомьтесь с некоторыми переносчиками внутренней мембраны митохондрий (рис. 4.4).
2. Используя данные рис. 4.4, ответьте на вопросы:
   а) какие виды транспорта ионов $HPO_4^{2-}$ представлены на нем?
   б) почему необходимо поступление в митохондрии ионов $ADP^{3-}$ и $HPO_4^{2-}$?
   в) функционирование каких переносчиков (1, ...) влияет на разность электрических потенциалов на мембране?

**Таблица 4.4.** Перенос веществ через мембраны

| | | |
|---|---|---|
| **Диффузия веществ по градиенту концентрации, самопроизвольный процесс** | | |
| Простая диффузия | Не требует специальных переносчиков | $O_2$, $H_2O$, $CO_2$, низкомолекулярные гидрофобные молекулы, например стероидные гормоны |
| Облегченная диффузия | Происходит при участии специальных белковых структур, облегчающих диффузию гидрофильных веществ через гидрофобный слой мембран | |
| | Транслоказа пропускает вещество в обоих направлениях | Глют-2-транслоказа мембраны гепатоцитов переносит глюкозу в обоих направлениях |
| | Пассивный симпорт — перемещение ионов по градиенту концентрации в одном направлении | Транспорт $H^+$ и пирувата через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс |
| | Пассивный антипорт — перемещение ионов по градиенту концентрации в противоположных направлениях | Транспорт анионов $Cl^-$ и $HCO_3^-$ через мембрану эритроцитов |
| | Регулируемые каналы | $Ca^{2+}$-канал мембраны ЭР, регулируемый ИФ-3 |
| **Активный транспорт, перенос веществ против градиента концентрации, несамопроизвольный процесс, требует источника энергии** | | |
| Первично-активный транспорт | Источник энергии АТР | $Na^+$, $K^+$-АТРаза<br>$Ca^{2+}$-АТРаза |
| Вторично-активный транспорт | Источник энергии — градиент концентрации одного из переносимых веществ | |
| Симпорт | Транслоказа переносит в клетку 2 вещества, одно из них перемещается против градиента концентрации за счет перемещения другого вещества по градиенту концентрации | $Na^+$-зависимый транспорт глюкозы в клетки кишечника |
| Антипорт | Перемещение веществ идет в противоположных направлениях — одно из них против градиента концентрации за счет перемещения другого вещества по градиенту концентрации | $Ca^{2+}$, $Na^+$-активный антипорт |

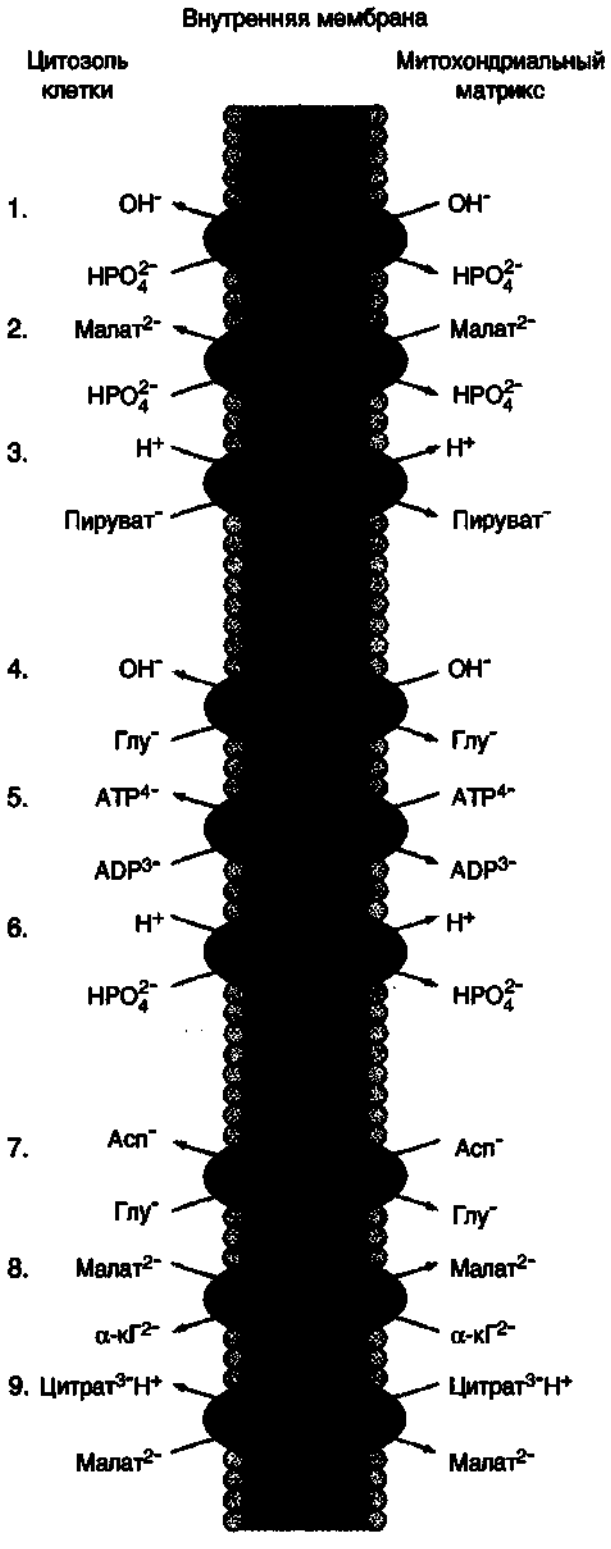



**Рис. 4.4.** Некоторые митохондриальные переносчики.

## 4.3.2. Проверьте ваши знания

**1. Наличие транслоказ позволяет митохондриям:**

А. Поддерживать электрический потенциал на мембране.

Б. Пропускать только определенные вещества.

В. Участвовать в синтезе белков, полисахаридов, стероидов.

Г. Совершать постоянный обмен ADP и ATP.

Д. Получать необходимое количество фосфатов.




**Рис. 4.5.** Транслоказа внутренней мембраны митохондрий.

**2. Рассмотрите рис. 4.5:**

а) назовите вид транспорта;

б) выполните тест.

**Транслоказа:**

А. Участвует в переносе различных нуклеотидов.

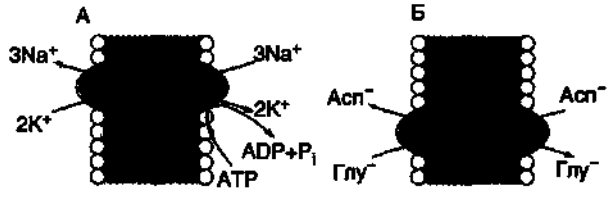
Б. Осуществляет эквивалентный обмен ионами по заряду.

В. Обеспечивает митохондрии аденозиндифосфатами, или ADP.

Г. Нарушение работы транслоказы приведет к снижению синтеза ATP.

Д. Производит неэквивалентный обмен нуклеотидами.

**3. Ознакомьтесь с рис. 4.6, выполните тест:**




В. Оба.

Г. Ни один.

**Рис. 4.6.** Примеры транспорта веществ через мембраны.

1. Снижение жидкостности мембран нарушает перенос веществ через мембраны.
2. Вызывает возникновение электрического потенциала на мембране.
3. Осуществляет эквивалентный обмен ионами по заряду и по количеству ионов.
4. Сопряжен с транспортом глюкозы в гепатоциты.

**4. Ознакомьтесь с рис. 4.7, выполните упражнения:**

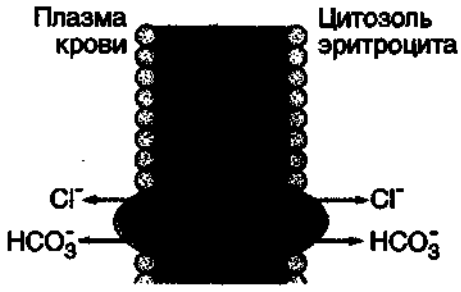



**Рис. 4.7.** Транслюказа мембраны эритроцита, участвующая в транспорте ионов $HCO_3^-$ и $Cl^-$.

1) В каком направлении переносится $HCO_3^-$ (см. раздел 1), когда эритроцит находится:
   а) в капиллярах тканей;
   б) в капиллярах легких.

2) По какому механизму происходит перенос:
   А. Активный транспорт.
   Б. Простая диффузия.
   В. Пассивный антипорт.
   Г. Облегченная диффузия.
   Д. Симпорт.

3) Выполните тест:
   А. $HCO_3^-$.
   Б. $Cl^-$.
   В. Оба.
   Г. Ни один.

1. Образуется в эритроците при диссоциации $H_2CO_3$.
2. Перемещается по градиенту концентрации.
3. Образуется под действием карбангидразы.
4. Поступает в эритроцит в капиллярах тканей.

# ТЕМА 4.4. ТРАНСМЕМБРАННАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

**Мембраны способны воспринимать (наличие рецептора) и передавать внутрь клетки сигналы из внешней среды.**

**Внеклеточными химическими сигналами** могут быть гормоны, нейромедиаторы, эйкозаноиды или другие сигнальные молекулы.

**Гормоны** — это молекулы, которые вырабатываются специализированными клетками, секретируются в кровь в ответ на изменение какого-либо специфического параметра внутренней среды организма и оказывают влияние на метаболизм и функциональное состояние (пролиферация, секреция и т.д.) клеток-мишеней. Гормоны можно классифицировать:

1. По химическому строению — гормоны **белковой и пептидной** природы (инсулин, глюкагон, паратгормон, вазопрессин, кальцитонин и др.), **производные аминокислот** (адреналин, тироксин), **стероидные гормоны** (кортизол, альдостерон, тестостерон и др.).

2. По биологическим функциям — гормоны, регулирующие **обмен углеводов, липидов и аминокислот** (инсулин, глюкагон, кортизол, адреналин), регулирующие водно-солевой обмен (вазопрессин, альдостерон), **обмен кальция и фосфатов** (паратгормон, кальцитриол, кальцитонин), регулирующие **репродуктивную функцию** (эстрадиол, тестостерон, прогестерон). **Тропные гормоны** (либерины и статины гипоталамуса, некоторые гормоны гипофиза) регулируют синтез и секрецию других гормонов.

3. По механизму передачи сигнала в клетку различают гормоны, взаимодействующие с **мембранными рецепторами**, и гормоны, передающие сигнал через **внутриклеточные рецепторы**.

«Узнавание» гормонов осуществляется с помощью белков-рецепторов, встроенных в клеточную мембрану клеток-мишеней или находящихся в клетке. **Клетку-мишень** определяют по способности избирательно связывать данный гормон с помощью рецептора.

Взаимодействие большинства гормонов, эйкозаноидов и нейромедиаторов с рецептором приводит к активации внутриклеточных регуляторных систем, в частности аденилатциклазной и инозитолфосфатной.

## АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНАЯ СИСТЕМА

Аденилатциклазная система (рис. 4.8) включает 5 мембранных белков: рецептор активатора ($R_s$), рецептор ингибитора ($R_i$), $G_s$ (стимулирующий белок) и $G_i$ (ингибирующий белок), фермент аденилатциклазу (АЦ) и цитозольный фермент протеинкиназу А – ПКА (цАМР-зависимую протеинкиназу).

$R_i$ и $R_s$ являются гликопротеинами, включающими в свой состав различные углеводные фрагменты. Кроме центра связывания гормона, $R_i$ и $R_s$ имеют другой важный центр для взаимодействия с G-белком.

G-белки являются олигомерами, состоящими из α-, β- и γ-субъединиц, которые при активации диссоциируют на комплекс α-GTP и βγ-димер. α-Субъединицы связывают и гидролизуют GTP.

Фермент АЦ имеет центр связывания для комплексов $\alpha_s$-GTP и $\alpha_i$-GTP. Субстратом для АЦ служит ATP.

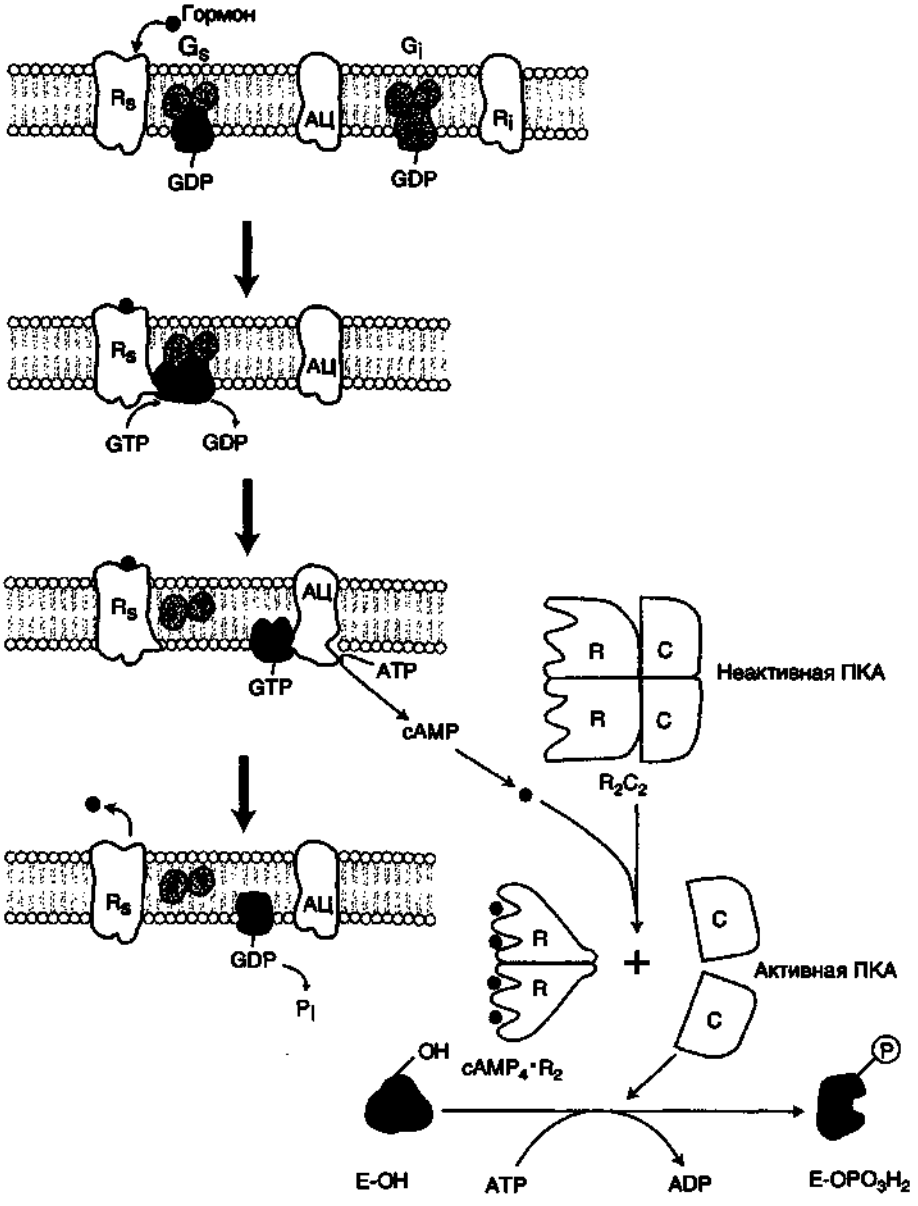
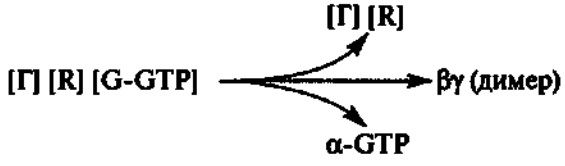



**Рис. 4.8.** Аденилатциклазная система.

**Последовательность событий, приводящих к активации аденилатциклазы**

1. Связывание гормона (Г) с $R_s$ приводит к изменению конформации рецептора и увеличению его сродства к $G_s$-белку. В результате образуется комплекс [Г] [R] [G-GDP].

2. Образование этого комплекса снижает сродство α-протомера $G_s$-белка к GDP и увеличивает сродство к GTP. GDP заменяется на GTP.




3. Это вызывает диссоциацию комплекса α-GTP обладает сродством к АЦ, связывание α-GTP с АЦ вызывает изменение конформации и активацию АЦ. Увеличивается скорость образования cAMP.

4. Связывание α-GTP с АЦ стимулирует повышение GTPазной активности α-протомера.

5. Дефосфорилирование GTP в активном центре α-протомера снижает его сродство к АЦ и увеличивает сродство к βγ-протомерам.

**Активация протеинкиназы А (cAMP-зависимой протеинкиназы)**

Молекулы cAMP могут обратимо соединяться с регуляторными субъединицами ПКА (рис. 4.8). Неактивная ПКА — это тетрамер, состоящий из 2 каталитических и 2 регуляторных субъединиц — $C_2R_2$.

Присоединение cAMP к субъединицам R приводит к диссоциации комплекса $C_2R_2$ на $cAMP_4{\cdot}R_2$ и C+C. Субъединица С — активная форма ПКА, которая фосфорилирует специфические белки по серину и треонину, что вызывает изменение активности белков и регулируемых ими процессов.

Концентрация cAMP в клетке может уменьшаться при:

- снижении активности АЦ;
- повышении активности мембранного фермента фосфодиэстеразы, под действием которого идет реакция $cAMP + H_2O \rightarrow AMP$.

## ИНОЗИТОЛФОСФАТНАЯ СИСТЕМА

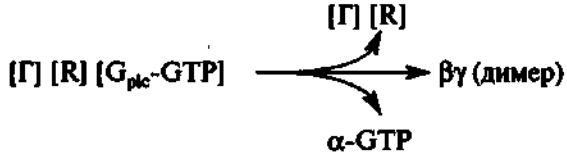
Инозитолфосфатная система (рис. 4.9) включает 3 основных мембранных белка: R (рецептор), фосфолипазу С и $G_{plc}$ — белок, активирующий фосфолипазу С, а также белки и ферменты мембран цитозоля, участвующие в связывании и транспорте $Ca^{2+}$.

**Последовательность событий, приводящих к активации фосфолипазы С:**

1. Связывание гормона с R приводит к изменению его конформации и увеличению сродства к $G_{plc}$ (олигомер α-, β-, γ-субъединицы).

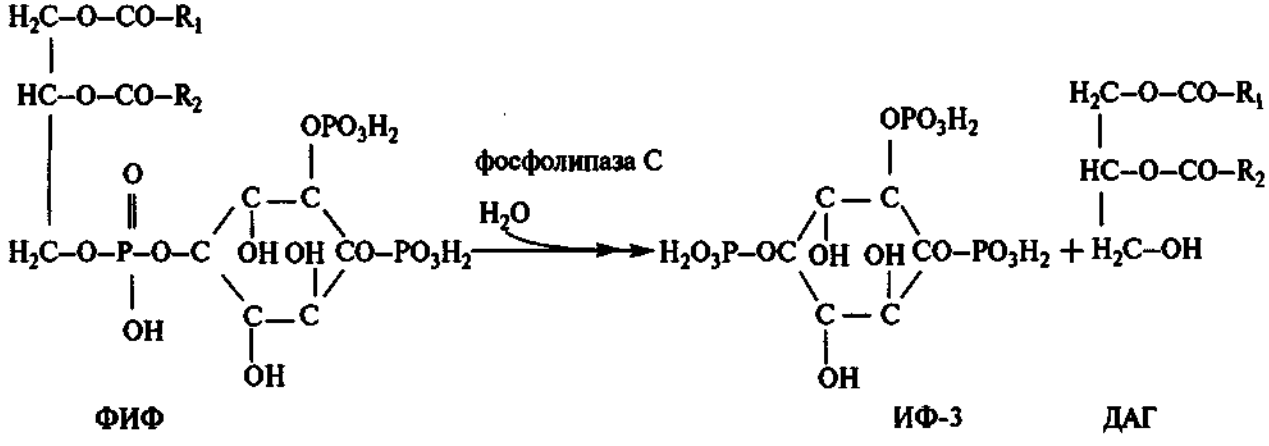
2. Образование комплекса [Г] [R] [$G_{plc}$-GDP] приводит к снижению сродства α-протомера $G_{plc}$-белка к GDP и увеличению сродства к GTP. GDP заменяется на GTP.

3. Это вызывает диссоциацию комплекса




α-GTP взаимодействует с **фосфолипазой С** и активирует ее. Субстратом этого фермента является фосфатидилинозитолбисфосфат (ФИФ).

4. В результате гидролиза образуется и выходит в цитозоль гидрофильное вещество ИФ-3. Другой



продукт реакции, диацилглицерин (ДАГ), остается в мембране и участвует в активации фермента **протеинкиназы** С (ПКС).

5. ИФ-3 связывается специфическими центрами Са-канала мембраны ЭР, изменяется конформация и он открывается — $Ca^{2+}$ поступает в цитозоль. В отсутствие в цитозоле ИФ-3 канал закрыт.

6. Повышение концентрации $Ca^{2+}$ в цитозоле клетки увеличивает скорость взаимодействия $Ca^{2+}$ с неактивным цитозольным ферментом **протеинкиназой С** и белком **кальмодулином**, таким образом сигнал принятый рецептором клетки, раздваивается.

7. Изменение конформации [ПКС] [$Ca^{2+}$] увеличивает сродство центров связывания фермента к липидам клеточной мембраны — ДАГ и фосфатидилсерину (ФС). На внутренней стороне мембраны образуется ферментный комплекс — [ПКС] [$Ca^{2+}$] [ДАГ] [ФС] — активная протеинкиназа С, которая меняет активность специфических ферментов, фосфорилируя их по серину и треонину.

8. В клетках тканей присутствует белок кальмодулин, который функционирует как внутрикле-

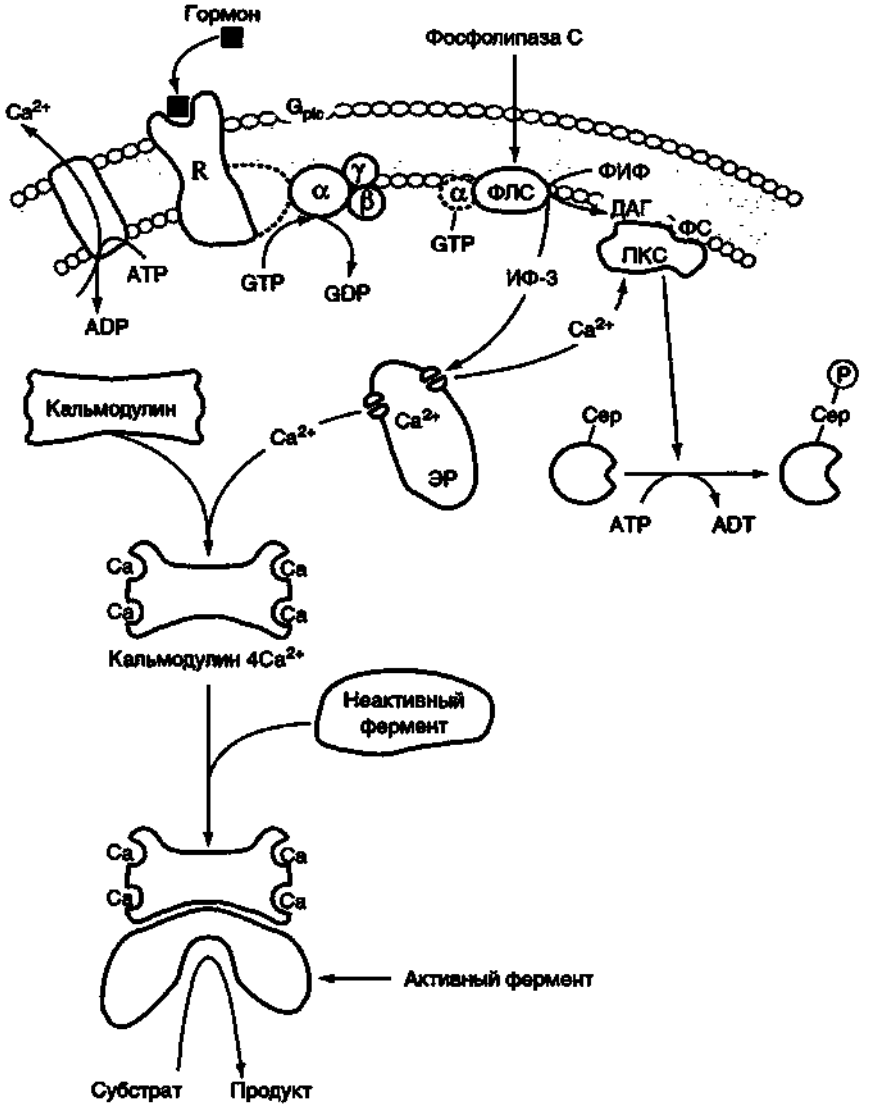



**Рис.4.9.** Инозитолфосфатная система.

точный рецептор $Ca^{2+}$, он имеет 4 центра для связывания $Ca^{2+}$. Комплекс [кальмодулин] [$4Ca^{2+}$] не обладает ферментативной активностью, но взаимодействие комплекса с различными белками и ферментами приводит к их активации.

9. Для снижения концентрации $Ca^{2+}$ в клетке до исходного уровня работают системы $Ca^{2+}$-АТРаз и транслоказ (антипорт).

При повышении в клетке концентрации $Ca^{2+}$ (рис. 4.10):

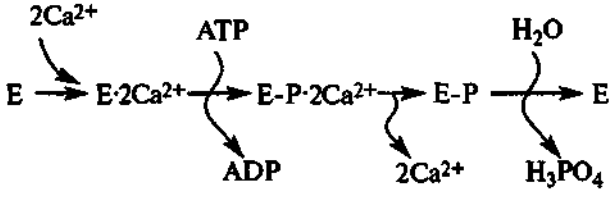



**Рис. 4.10.** Функционирование $Ca^{2+}$-АТРазы.

- увеличивается активность $Ca^{2+}$-АТРазы (Е);
- это приводит к активации аутофосфорилирования и образованию фосфорилированной формы АТРазы (Е-Р);
- аутофосфорилирование вызывает изменение конформации, снижение сродства АТРазы к $Ca^{2+}$ и высвобождение ионов по другую сторону мембраны.

**Активность транслоказ $Ca^{2+}$ и $Ca^{2+}$-АТРаз может регулироваться:**

- комплексом [кальмодулин] [$4Ca^{2+}$];
- ПКА (фосфорилированием);
- ПКС (фосфорилированием), а также зависит от структуры и состава липидного бислоя мембраны.

10. Присутствующий в цитозоле ИФ-3 и ДАГ в мембране могут в результате серии реакций опять превращаться в ФИФ. Активная ПКС стимулирует образование ФИФ.

## КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Трансмембранные каталитические рецепторы, например рецептор инсулина (рис. 4.11), обладают ферментативной активностью.

**Рецептор инсулина** представляет собой тирозиновую протеинкиназу (ТП), т.е. протеинкиназу, фосфорилирующую белки по $OH^-$-группам **тирозина**. Рецептор состоит из 2 α- и 2 β-субъединиц, связанных дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями. α- и β-Субъединицы являются гликопротеинами с углеводной частью на наружной стороне мембраны. Вне мембраны находятся α-субъединицы. Центр связывания инсулина образуют N-концевые домены α-субъединиц, а β-субъединицы пронизывают мембранный бислой и не участвуют в связывании инсулина.

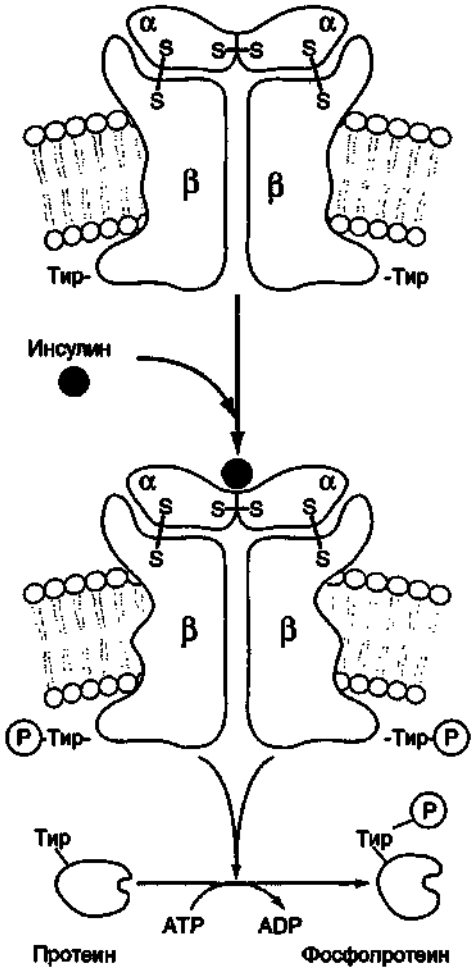



**Рис. 4.11.** Активация рецептора инсулина — тирозиновой протеинкиназы.

Каталитический центр ТП находится на внутриклеточных доменах β-субъединиц. Присоединение инсулина к центру связывания на α-субъединицах активирует фермент, причем субстратом служит сама ТП, т.е. происходит аутофосфорилирование: фосфорилируются β-субъединицы по нескольким тирозиновым остаткам. Это в свою очередь приводит к изменению субстратной специфичности ТП; теперь она способна фосфорилировать другие внутриклеточные белки. Активация и изменение специфичности обусловлены

конформационными изменениями рецептора инсулина после связывания инсулина и аутофосфорилирования.

Фосфорилирование внутриклеточных белков, участвующих в регуляции клеточных процессов, меняет их активность.

### ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА С ПОМОЩЬЮ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Передача сигнала липидорастворимых стероидных гормонов и тироксина возможна только при прохождении этих гормонов через плазматическую мембрану клеток-мишеней (рис. 4.12).

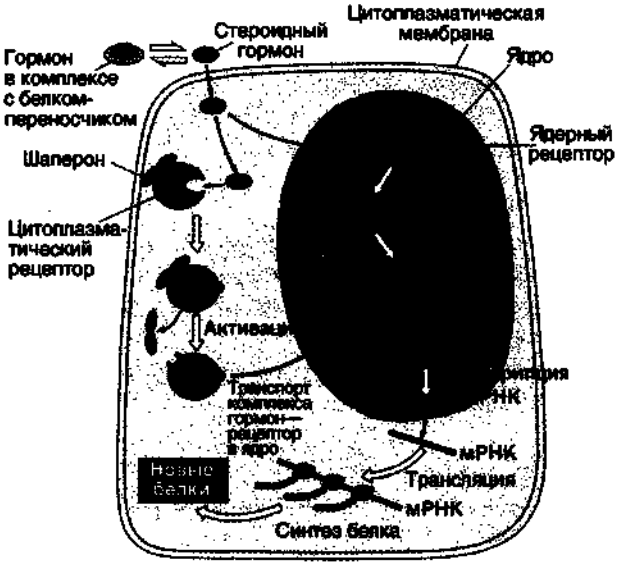



**Рис. 4.12.** Передача сигнала на внутриклеточные рецепторы.

Рецепторы гормонов могут находиться в цитозоле или в ядре. Цитозольный рецептор связан с белком-шапероном (см. раздел 1), который на стадии активации отделяется от комплекса гормон—рецептор.

- Гормон проходит через двойной липидный слой клеточной мембраны.
- Далее гормон либо проходит через ядерную мембрану и взаимодействует с ядерным рецептором, либо соединяется с рецептором в цитоплазме. В последнем случае в ядро поступает комплекс гормон—рецептор.
- Комплекс гормон—рецептор взаимодействует со специфической нуклеотидной последовательностью в ДНК — энхансером или сайленсером.
- Увеличивается (при взаимодействии с энхансером) или уменьшается (при взаимодействии с сайленсером) сродство промотора к РНК-полимеразе.
- Соответственно увеличивается или уменьшается скорость транскрипции структурных генов.
- Увеличивается или уменьшается скорость трансляции.
- Изменяется количество белков, которые могут влиять на метаболизм и функциональное состояние клетки.

Эффекты гормонов, которые передают сигнал на внутриклеточные рецепторы, нельзя наблюдать сразу, так как на матричные процессы — транскрипцию и трансляцию — требуется несколько часов.

## 4.4.1. Задания

1. Напишите реакцию образования cAMP, назовите фермент и его класс.
2. Напишите реакцию превращения cAMP в AMP, назовите фермент и его класс. Выучите формулу cAMP.
3. Табл. 4.5 перенесите в тетрадь и дополните ее.

## 4.4.2. Проверьте ваши знания

1. **Взаимодействие гормона с рецепторами клеток может вызвать в клетках-мишенях** (выберите наиболее полный ответ):
   - А. Повышение скорости фосфорилирования некоторых ферментов.
   - Б. Уменьшение количества ферментов.
   - В. Изменение скорости определенных метаболических процессов.
   - Г. Изменение активности гормонально-зависимых ферментов.
   - Д. Увеличение скорости дефосфорилпрования специфических ферментов.
2. **Решите задачу.** Рецепторы некоторых медиаторов, например ацетилхолина, могут быть связаны с каналом ($Na^+$,$K^+$-канал) или являться составляющим аденилатциклазной системы. При какой системе передачи сигнала медиатора ответ клетки будет мгновенным (миллисекунды)? Поясните ответ.

**3. Механизм передачи сигнала гормона зависит от:**

А. Локализации рецептора.
Б. Строения рецептора.
В. Химического строения гормона.
Г. Структуры G-белка.
Д. Внутриклеточного посредника гормона.

**4. Аденилатциклаза:**

А. Интегральный белок клеточной мембраны.
Б. Участвует в трансмембранной передаче сигнала.
В. Катализирует образование вторичного вестника гормонального сигнала.
Г. Активируется протомером $G_s$-белка.
Д. Ингибируется протомером $G_i$-белка.

**5. Фосфолипаза С:**

А. Имеет разное строение внутреннего и внешнего доменов.
Б. Гидролизует фосфолипиды цитоплазматической мембраны.
В. Активируется протомером G-белка.
Г. Катализирует образование вторичных вестников гормонального сигнала.
Д. Активирует протеинкиназу С.

**6. Инозитолфосфатная система регулирует активность специфических ферментов путем:**

А. Изменения их конформации.
Б. Фосфорилирования.
В. Присоединения белков-ингибиторов.
Г. Частичного протеолиза.
Д. Присоединения комплекса [кальмодулин] $[4Ca^{2+}]$.

**7. Комплекс гормон—внутриклеточный рецептор:**

А. Формируется в цитозоле.
Б. Проникает в ядро.
В. В ядре диссоциируется на гормон + внутриклеточный рецептор.
Г. Обратимо взаимодействует с ДНК.
Д. Может взаимодействовать с энхансером.

**8.**

А. Рецептор инсулина.
Б. Рецептор адреналина (в составе аденилатциклазной системы).
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Обратимо связывает гормон.
2. В активной форме взаимодействует с G-белком.
3. Регулирует поток $Ca^{2+}$ из эндоплазматического ретикулума.
4. В активной форме катализирует реакции фосфорилирования.

**Таблица 4.5.** Аденилатциклазная система

| | |
|---|---|
| Интегральный белок клеточной мембраны, взаимодействующий комплементарно с гормоном | |
| Белок, активирующий аденилатциклазу (АЦ) | |
| Вторичный вестник гормонального сигнала в клетке | |
| Неактивная форма фермента АЦ-системы, взаимодействующая с вторичным вестником | |
| Фермент системы, активированный в результате присоединения вторичного вестника гормонального сигнала | |
| Механизм регуляции активности ферментов с участием АЦ-системы | |
| Фермент, снижающий содержание вторичного вестника гормонального сигнала в клетке | |
| Причина диссоциации α-протомера $G_s$-белка и АЦ | |

# РАЗДЕЛ 5. **ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН**

5.1. Взаимосвязь обмена веществ и энергии. Цикл ATP–ADP

5.2. Митохондриальная цепь переноса электронов – основная система синтеза ATP в организме

5.3. Окислительное фосфорилирование. Дыхательный контроль

5.4. Общий путь катаболизма – основной источник доноров водорода для ЦПЭ

5.5. Анаболические функции общего пути катаболизма

5.6. Регуляция энергетического обмена

5.7. Гипоэнергетические состояния

# ТЕМА 5.1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. ЦИКЛ ATP—ADP

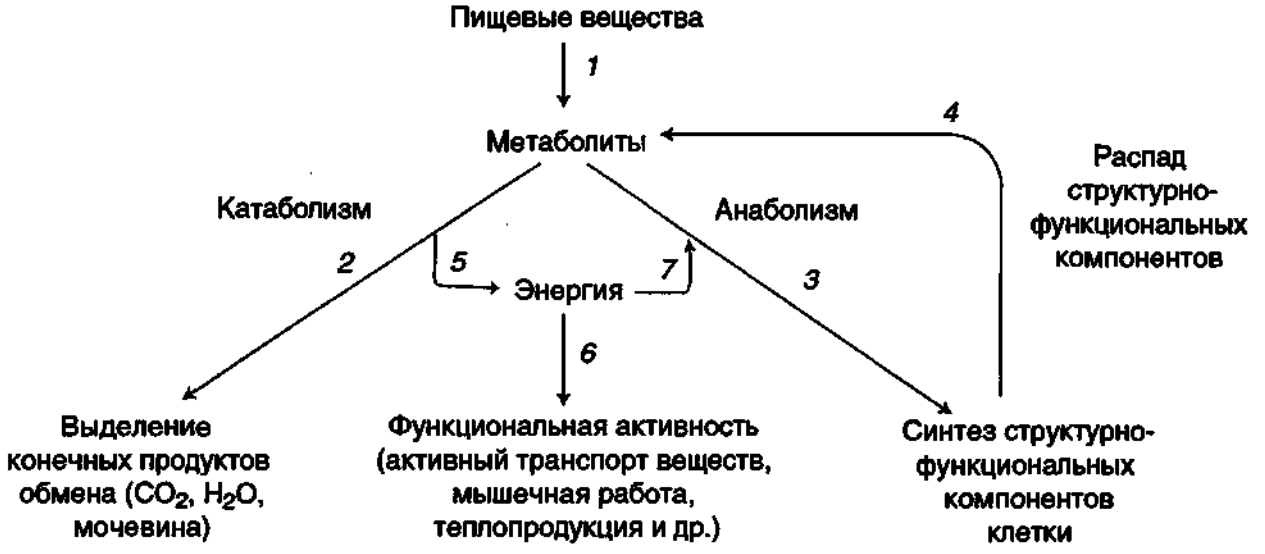



**Рис. 5.1. Общая схема обмена веществ и энергии.**
*1* – пищеварение; *2, 4* – катаболизм; *3* – анаболизм; *5* – экзергонические ревкции; *6, 7* – эндергонические реакции.

1. Обмен веществ включает три этапа: 1) поступление веществ в организм; 2) метаболизм, или промежуточный обмен; 3) выделение конечных продуктов обмена (рис. 5.1).

2. Поступление веществ в организм происходит в результате дыхания (кислород), питания и пищеварения. При пищеварении происходит гидролиз полимеров (белков, крахмала и т.д.) до мономеров (аминокислот, глюкозы и др.), которые легко всасываются в кровь.

3. Промежуточный обмен (внутриклеточный метаболизм) состоит из двух фаз: катаболизма и анаболизма. В процессе катаболизма сложные органические молекулы превращаются в конечные продукты: $CO_2$, $H_2O$ и мочевину. Анаболизм представляет собой совокупность реакций синтеза сложных полимеров.

4. Реакции катаболизма сопровождаются выделением энергии (экзергонические реакции), а ее использование связано с реакциями анаболизма и физиологической активностью организма (эндергонические реакции).

5. Центральную роль в энергетическом обмене выполняет ATP: а) в макроэргических связях ATP аккумулируется энергия, выделяемая в процессе катаболизма; б) энергия ATP используется в реакциях анаболизма и обеспечивает различные виды работы в организме. Таким образом, энергия, поступающая в организм человека, проходит следующие этапы превращений (рис. 5.2).

За сутки в организме образуется и распадается около 60 кг ATP. Однако запас ATP в клетке может обеспечить энергией работу клетки лишь в течение нескольких секунд. Цикл ATP—ADP работает по-

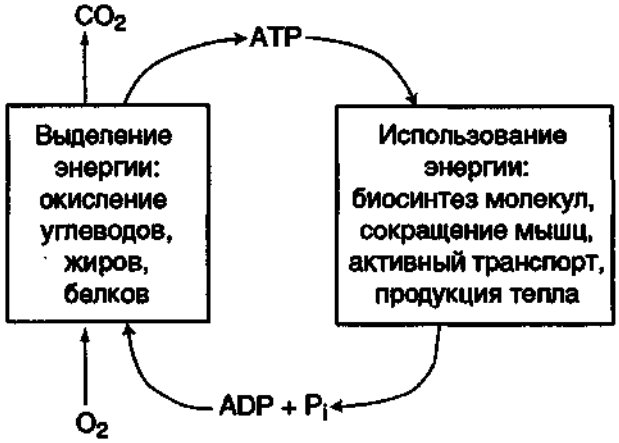



**Рис. 5.2. Цикл ATP—ADP.**

стоянно и производит такое количество АТР, которое было израсходовано клеткой.

Энергия химических связей АТР, используется в организме для совершения полезной работы. На всех этапах превращения энергии, в том числе и при гидролизе АТР, часть энергии выделяется в виде тепла, поэтому температура тела выше температуры окружающей среды и достаточно постоянна.

### 5.1.1. Задания

1. Запомните основные этапы обмена веществ.
2. Подберите к цифрам на рис. 5.1 соответствующие буквы:
   А. Эндергонические реакции.
   Б. Экзергонические реакции.
   В. Пищеварение.
   Г. Реакции катаболизма.
   Д. Реакции анаболизма.
   Е. Выделение конечных продуктов обмена из организма.

### 5.1.2. Проверьте ваши знания

**1. Метаболизм представляет собой совокупность химических реакций, в результате которых происходит:**

А. Распад органических веществ в клетках до $CO_2$ и $H_2O$.

Б. Трансформация энергии органических веществ в энергию макроэргических связей АТР.

В. Синтез структурно-функциональных компонентов клетки.

Г. Превращение пищевых веществ в соединения, лишенные видовой специфичности.

Д. Использование энергии катаболических процессов для обеспечения функциональной активности организма.

**2. Конечные продукты метаболизма:**

А. Аминокислоты.

Б. $H_2O$.

В. $CO_2$.

Г. Глюкоза.

Д. Мочевина.

**3. Выберите наиболее полный ответ.**

Цикл АТР—ADP включает:

А. Использование энергии химических связей АТР для работы.

Б. Синтез АТР за счет энергии окисления пищевых веществ.

В. Использование АТР для различных видов работы и регенерацию АТР за счет реакций катаболизма.

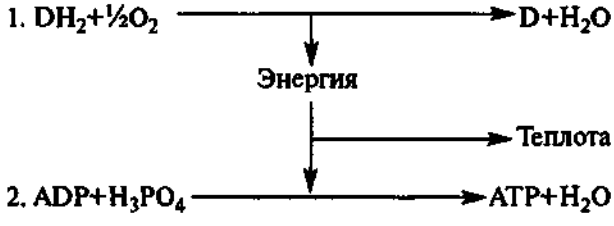
Г. Субстратное фосфорилирование.

Д. Гидролиз макроэргических связей АТР с выделением тепла.

---

# ТЕМА 5.2. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЦЕПЬ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ — ОСНОВНАЯ СИСТЕМА СИНТЕЗА АТР В ОРГАНИЗМЕ

1. Окисление органических веществ в организме кислородом (воздуха) с образованием воды и $CO_2$ называется **тканевым дыханием**.




2. Тканевое дыхание включает: а) отнятие водорода от субстрата (дегидрирование) и б) многоэтапный процесс переноса электронов на кислород (реакция 1). Перенос электронов сопровождается уменьшением свободной энергии; часть этой энергии рассеивается в виде теплоты, а около 40% используется на синтез АТР (реакция 2).

Тканевое дыхание и синтез АТР энергетически сопряжены.

8. Заказ № 2215.

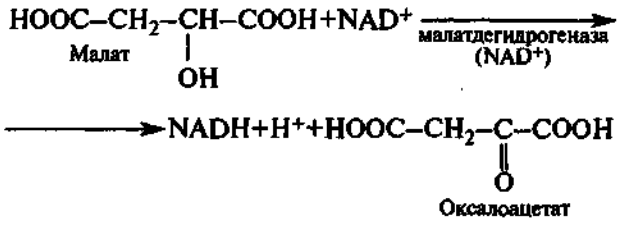
3. Синтез ATP из ADP и $H_3PO_4$ за счет энергии, выделяющейся при тканевом дыхании, называется **окислительным фосфорилированием.**

4. Ферменты, отщепляющие водород от субстрата (дегидрогеназы), находятся в основном в матриксе митохондрий.

5. В зависимости от строения коферментов дегидрогеназы делятся на две группы: **NAD-зависимые** и **FAD-зависимые**:

а) в NAD-зависимых дегидрогеназах NAD непрочно связан с апоферментом; в восстановленной форме (NADH) он отделяется от апофермента и служит донором водорода для следующего акцептора.

Пример реакции:




б) в FAD-зависимых дегидрогеназах FAD ковалентно связан с апоферментом, поэтому в уравнении реакции он не пишется отдельно, как субстрат реакции.

Пример реакции:




6. Перенос электронов на кислород происходит при участии системы переносчиков, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрий и образующих цепь переноса электронов (ЦПЭ) (рис. 5.3).

В состав ЦПЭ входят 3 ферментных комплекса: NADH-дегидрогеназа (I), $QH_2$-дегидрогеназа (III), цитохромоксидаза (IV), а также низкомолекулярные переносчики: гидрофобная молекула кофермента Q и цитохром *c* – небольшой по размерам белок.

Все компоненты ЦПЭ расположены в митохондриальной мембране в порядке возрастания редокс-потенциала; самый высокий редокс-потенциал у кислорода. Это обеспечивает последовательное перемещение электронов от NADH на кислород, при котором происходит выделение энергии на каждом этапе ЦПЭ.

## 5.2.1. Задания

1. Выучите названия и последовательность компонентов митохондриальной ЦПЭ (см. рис. 5.3).
2. Впишите в таблицу (см. ниже) названия ферментных комплексов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции ЦПЭ, и подберите для каждого из них донор и акцептор электронов.
3. Запомните названия и строение коферментов дыхательных ферментов и научитесь писать формулы их активных частей в окисленной и восстановленной формах (табл. 5.1).
4. Обратите внимание на места действия ингибиторов ЦПЭ и впишите названия их в таблицу.

| Название ферментного комплекса | Донор электронов | Акцептор электронов | Ингибитор |
|---|---|---|---|
| | | | |

## 5.2.2. Проверьте ваши знания

1. **Последовательность реакций в ЦПЭ определяется:**
   А. Строением окисляемого субстрата.
   Б. Величинами окислительно-восстановительных потенциалов компонентов ЦПЭ.
   В. Локализацией ферментов в митохондриальной мембране.
   Г. Прочностью связи апоферментов с коферментами.
   Д. Наличием АТР-синтазы в мембране митохондрий.
2. **Подберите к каждому ферменту ЦПЭ соответствующий кофермент:**

| | |
|---|---|
| 1. NADH-дегидрогеназа. | А. FAD. |
| 2. $QH_2$-дегидрогеназа. | Б. Гем. |
| 3. Цитохромоксидаза. | В. FMN. |
| 4. Сукцинатдегидрогеназа. | Г. Гем, $Cu^{2+}$. |

3. **К каждой реакции подберите соответствующий фермент:**
   1. Субстрат-$H_2$ + $NAD^+$ ⟶ Субстрат + NADH + $H^+$.
   2. $QH_2$ + 2 цитохрома *c* ($Fe^{3+}$) ⟶ Q + $2H^+$ + 2 цитохрома *c* ($Fe^{2+}$).

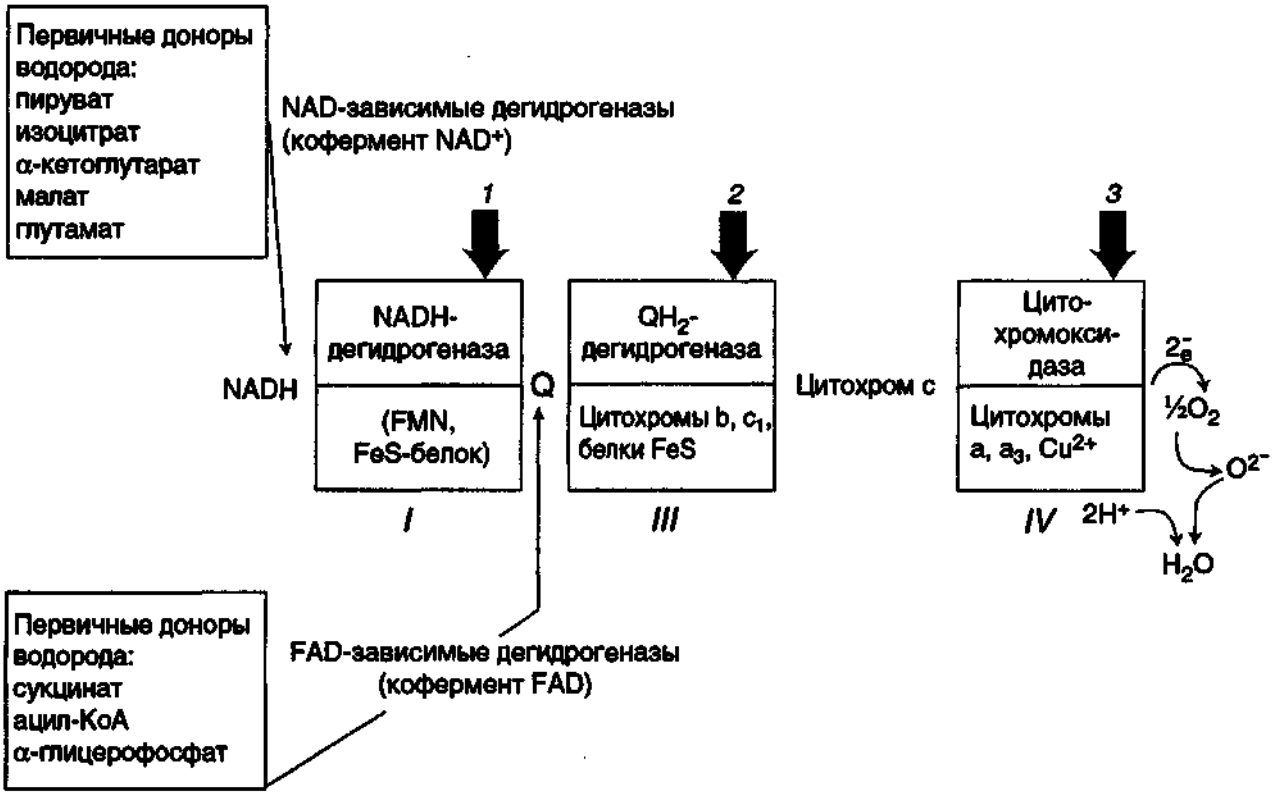
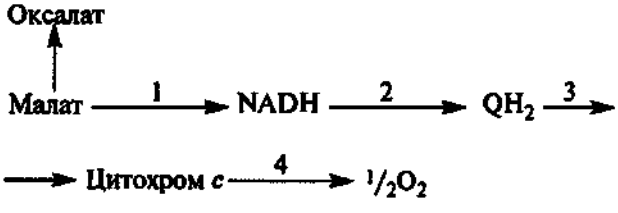



**Рис. 5.3.** Митохондриальная цепь переноса электронов.
*I, III, IV* — высокомолекулярные комплексы, расположенные во внутренней мембране митохондрий,
комплекс II — сукцинатдегидрогеназа, в отличие от других FAD-зависимых дегидрогеназ локализована во внутренней мембране митохондрий, но на рисунке не представлена.
Цитохром *c* — низкомолекулярный гемсодержащий белок, обладающий подвижностью в липидном слое мембраны митохондрий.
Белки FeS содержат негеминовое железо и входят в состав ферментных комплексов I, II и III.
Кофермент Q (см. табл. 5.1) — небелковый компонент ЦПЭ.
Места действия ингибиторов ЦПЭ показаны жирными стрелками: 1 — ротенон, барбитураты; 2 — антимицин; 3 — цианиды, CO, $H_2S$.

3. $NADH + H^+ + Q \longrightarrow NAD^+ + QH_2$.
4. Сукцинат + Q ⟶ фумарат + $QH_2$.

А. NAD-зависимая дегидрогеназа.
Б. $QH_2$-дегидрогеназа.
В. FAD-зависимая дегидрогеназа.
Г. NADH-дегидрогеназа.

**4. Решите задачу.** На схеме окисления малата ферментные комплексы обозначены цифрами:



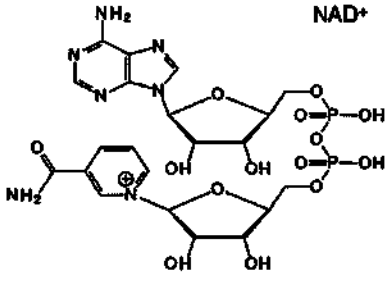
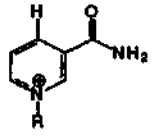
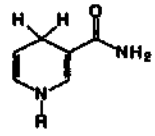
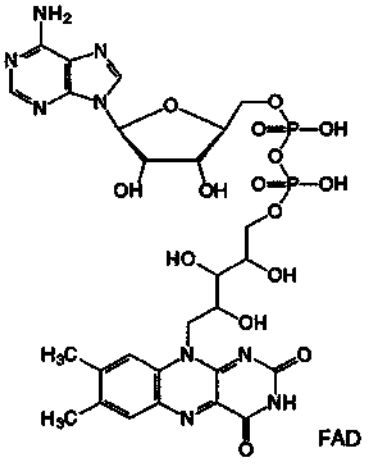
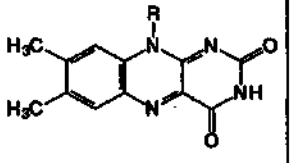
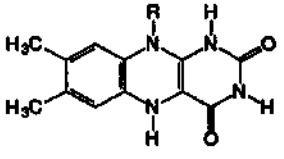
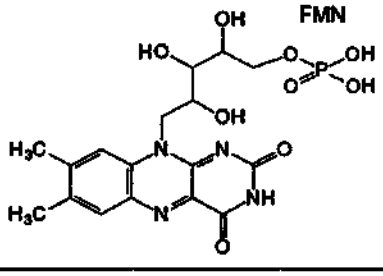
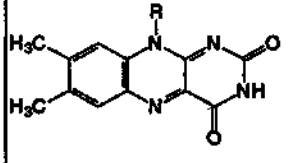
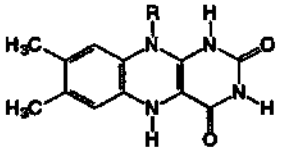
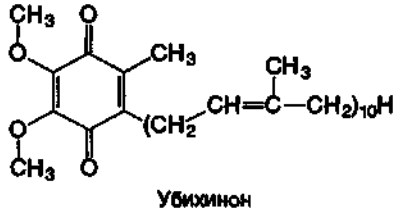
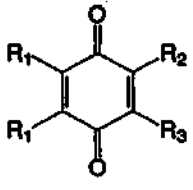
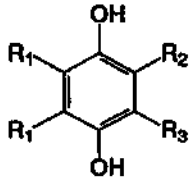

а) подберите к каждой цифре соответствующее название фермента, обозначенного буквой:

А. Цитохромоксидаза.
Б. Малатдегидрогеназа.
В. $QH_2$-дегидрогеназа.
Г. NADH-дегидрогеназа.

б) подберите к этим же ферментам перечисленные ингибиторы:

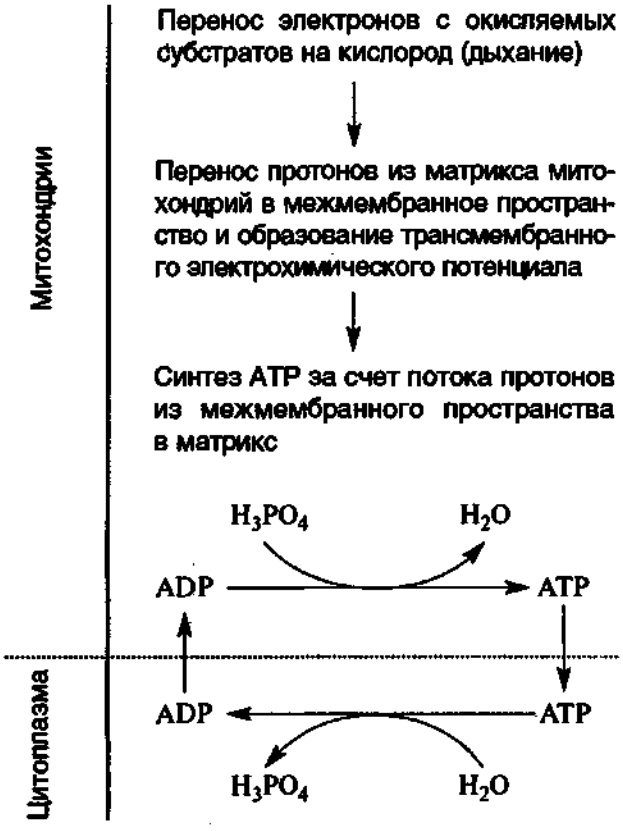
А. Цианиды.
Б. Амитал (барбитурат).
В. Антимицин.
Г. NADH.

**Таблица 5.1.** Компоненты митохондриальной ЦПЭ

| Фермент | Кофермент | Активная часть кофермента | |
|---|---|---|---|
| | | окисленная форма | восстановленная форма |
| NAD-зависимые дегидрогеназы |  NAD+ |  NAD+ |  NADH + H+ |
| FAD-зависимые дегидрогеназы |  FAD |  FAD |  $FADH_2$ |
| NADH-дегидрогеназа |  FMN | FMN  | $FMNH_2$  |
| $CH_2$-дегидрогеназа | Гем ($Fe^{3+}$) | Гем ($Fe^{3+}$) | Гем ($Fe^{2+}$) |
| Цитохромоксидаза | Гем ($Fe^{3+}$), $Cu^{2+}$ | Гем ($Fe^{3+}$), $Cu^{2+}$ | Гем ($Fe^{2+}$), $Cu^{+}$ |
| Неферментный переносчик электронов |  Убихинон |  Убихинон |  Убихинол |

# ТЕМА 5.3. МЕХАНИЗМ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ. ДЫХАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

**Как энергия электронов трансформируется в макроэргические связи АТР?**




1. Основные переносчики электронов организованы в 3 комплекса (I, III, IV) во внутренней мембране митохондрий (рис. 5.4). Эти комплексы, используя энергию электронов, обеспечивают перенос $H^+$ из матрикса в межмембранное пространство (векторное действие). В результате возникает протонный электрохимический потенциал $\Delta\mu H^+$.

2. При достижении определенного значения электрохимического потенциала происходит активация АТР-синтазы (комплекс V), в ней открывается канал, через который протоны возвращаются в матрикс из межмембранного пространства, а энергия $\Delta\mu H+$ используется для синтеза АТР.

3. Каждый из 3 комплексов ЦПЭ (I, III, IV) обеспечивает необходимый протонный градиент для активации АТР-синтазы и синтеза 1 молекулы АТР. Количество молей АТР, образованных при восстановлении 1 атома кислорода до $H_2O$ дыхательной цепи (т.е. при прохождении 2 электронов по ЦПЭ), выражается коэффициентом фосфорилирования (Р/О). Если водород поступает в ЦПЭ через кофермент NADH, то Р/О имеет максимальное значение, равное 3. Если водород поступает через кофермент Q, то Р/О равен 2.

4. При участии АТР–ADP-транслоказы АТР транспортируется в цитоплазму в обмен на ADP. В цитоплазме АТР используется для совершения работы (см. рис. 5.4).

5. Все описанные выше процессы тесно сопряжены: они могут происходить только одновременно и их скорость может изменяться тоже только одновременно.

6. При увеличении расхода АТР в клетке увеличивается поступление ADP в митохондрии. Повышение концентрации ADP (субстрата АТР-синтазы) увеличивает скорость синтеза АТР. При этом увеличивается скорость переноса протонов из матрикса в межмембранное пространство и увеличивается скорость дыхания. Таким образом, скорость синтеза АТР точно соответствует потребности клетки в энергии. Ускорение окислительного фосфорилирования и дыхания при повышении концентрации ADP называется **дыхательным контролем.**

7. В реакциях ЦПЭ часть энергии не превращается в энергию макроэргических связей АТР, а рассеивается в виде тепла. Тепло выделяется также при использовании АТР для совершения работы. Тепло, освобождающееся в реакциях энергетического обмена, участвует в поддержании температуры тела у теплокровных животных.

8. Некоторые липофильные вещества могут переносить ионы водорода через внутреннюю мембрану митохондрий, минуя канал АТРазы, уничтожая таким образом протонный градиент (жирные кислоты, динитрофенол и др.). Они разобщают перенос электронов по ЦПЭ и синтез АТР, поэтому называются **разобщителями.** При действии разобщающих факторов коэффициент Р/О снижается, часть энергии выделяется в виде тепла.

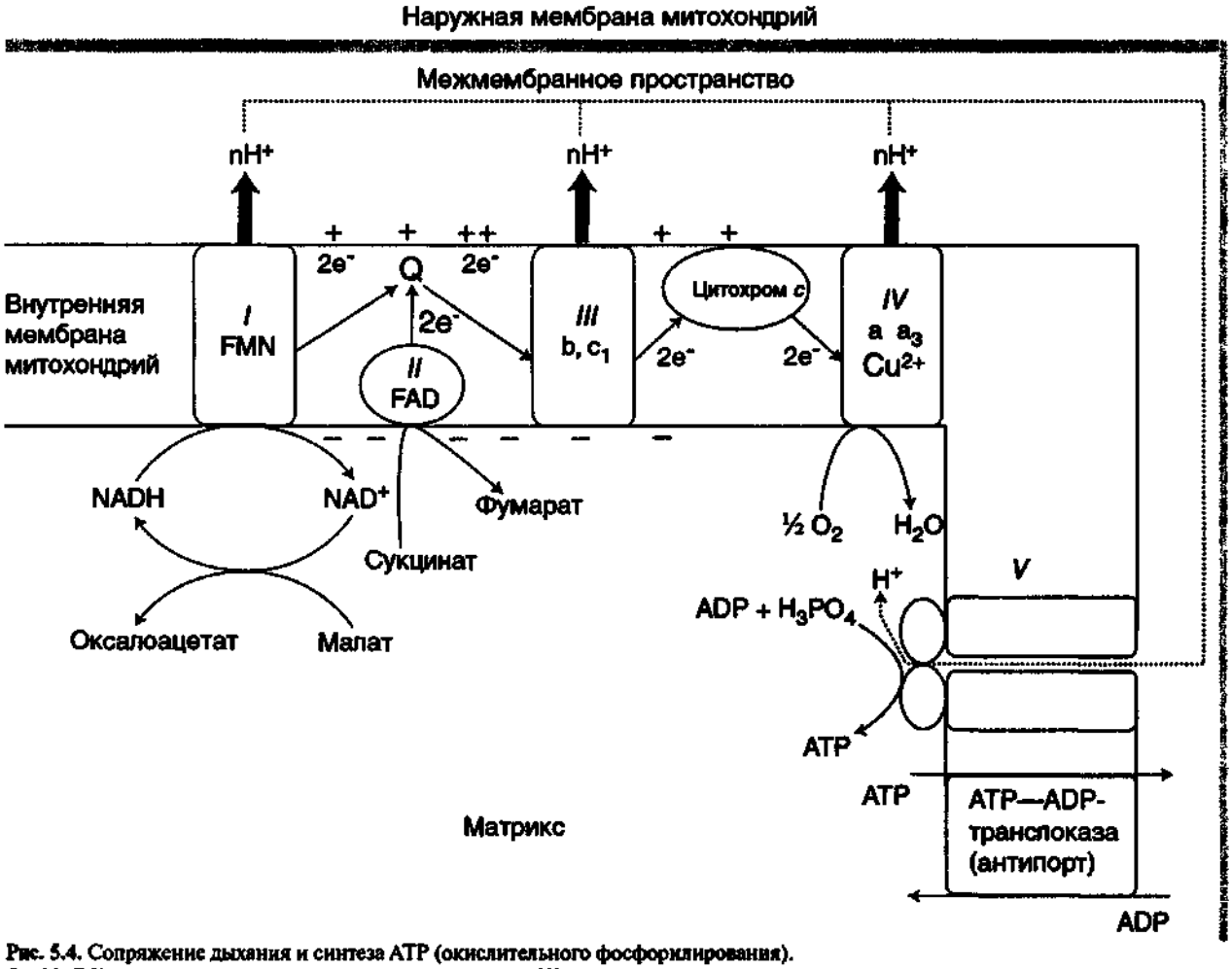



**Рис. 5.4.** Сопряжение дыхания и синтеза АТР (окислительного фосфорилирования).
*I* — NADH-дегидрогеназа; *II* — сукцинатдегидрогеназа; *III* — $OH_2$ — дегидрогеназа; *IV* — цитохромоксидаза; *V* — АТР-синтаза.

## 5.3.1. Задания

1. Укажите правильный порядок этапов превращения энергии в организме человека при синтезе АТР путем окислительного фосфорилирования:
   А. Энергия химических связей веществ, поступающих с пищей.
   Б. Энергия электронов в восстановленных коферментах NADH и FADH2.
   В. Энергия электронов, проходящих через компоненты ЦПЭ.
   Г. Энергия протонного электрохимического потенциала на внутренней мембране митохондрий.
   Д. Энергия макроэргических связей АТР.
2. Оцените энергетический эффект окисления малата и сукцината:
   а) определите различия в окислении этих субстратов, используя схему ЦПЭ (см. рис. 5.3);
   б) выпишите названия ферментов, обеспечивающих сопряжение дыхания с синтезом АТР;
   в) определите количество этапов сопряжения для каждого субстрата и сравните величины Р/О для них.
3. Определите характер и причины изменения коэффициента Р/О в эксперименте с изолированными митохондриями при использовании в качестве окисляемого субстрата малата.
   Как изменится коэффициент Р/О, если:
   а) в инкубационную смесь добавить ингибитор NADH-дегидрогеназы;
   б) вместе с этим ингибитором добавить сукцинат;
   в) вместе с ингибитором добавить аскорбиновую кислоту, которая может окисляться цитохромом *c*.

## 5.3.2. Проверьте ваши знания

**1. Все перечисленные утверждения правильно характеризуют механизм окислительного фосфорилирования, кроме:**

А. В процессе функционирования ЦПЭ происходит перенос протонов через внутреннюю мембрану в митохондриальный матрикс.

Б. Энергия переносимых по ЦПЭ электронов трансформируется в энергию протонного электрохимического потенциала.

В. Однонаправленный транспорт $H^+$ в межмембранное пространство создает градиент концентрации протонов.

Г. Протонофоры разобщают дыхание и фосфорилирование.

Д. Энергия электрохимического потенциала используется для синтеза АТР.

**2. С синтезом АТР сопряжены реакции:**

А. $NADH + H^+ + Q \rightarrow NAD^+ + QH_2$.

Б. Сукцинат + Q → фумарат + $QH_2$.

В. $QH_2$ + 2 цитохрома *c* ($Fe^{3+}$) → Q + 2 цитохрома c ($Fe^{2+}$) + $2H^+$.

Г. Малат + $NAD^+$ → ЩУК + NADH + $H^+$.

Д. 2 цитохрома *c* ($Fe^{2+}$)+$\frac{1}{2}O_2$ → 2 цитохрома *c* ($Fe^{3+}$)+$O^{2-}$.

**3. Выберите ферменты, катализирующие реакцию, непосредственно сопряженную с синтезом АТР в митохондриях:**

А. АТР-синтаза.

Б. NADH-дегидрогеназа.

В. $QH_2$-дегидрогеназа.

Г. NAD-зависимая дегидрогеназа.

Д. Цитохромоксидаза.

**4. Выберите вещества, которые могут уменьшить коэффициент Р/О:**

А. Малат.

Б. 2,4-Динитрофенол.

В. Сукцинат.

Г. Цитрат.

Д. Жирные кислоты.

**5. В эксперименте с изолированными митохондриями в качестве окисляемого субстрата использовали малат. Определите, в присутствии каких веществ будет тормозиться окисление этого субстрата:**

А. Амитал натрия.

Б. 2,4-Динитрофенол.

В. NADH.

Г. ADP.

Д. ATP.

---

# ТЕМА 5.4. ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА — ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ДОНОРОВ ВОДОРОДА ДЛЯ ЦЕПИ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ

1. Начальные этапы катаболизма **(специфические пути катаболизма)** основных пищевых веществ (белков, жиров и углеводов) происходят при участии ферментов, специфичных для каждого класса веществ, и завершаются образованием 2 метаболитов — пировиноградной кислоты ($C_3$) и уксусной кислоты ($C_2$) в форме ацетил-КоА (рис. 5.5).

2. После образования пировиноградной кислоты (пирувата) дальнейший путь распада веществ до конечных продуктов $CO_2$ и $H_2O$ происходит одинаково в общем пути катаболизма (ОПК).

3. Общий путь катаболизма включает:

реакцию окислительного декарбоксилирования пирувата;

цитратный цикл (цикл Кребса, или цикл трикарбоновых кислот — ЦТК).

4. В общем пути катаболизма образуются первичные доноры водорода для ЦПЭ (рис. 5.7), которые окисляются $NAD^+$-зависимыми или FAD-зависимой дегидрогеназами, передающими водород в ЦПЭ.

5. Реакции ОПК происходят в матриксе митохондрий, и восстановленные коферменты пере-

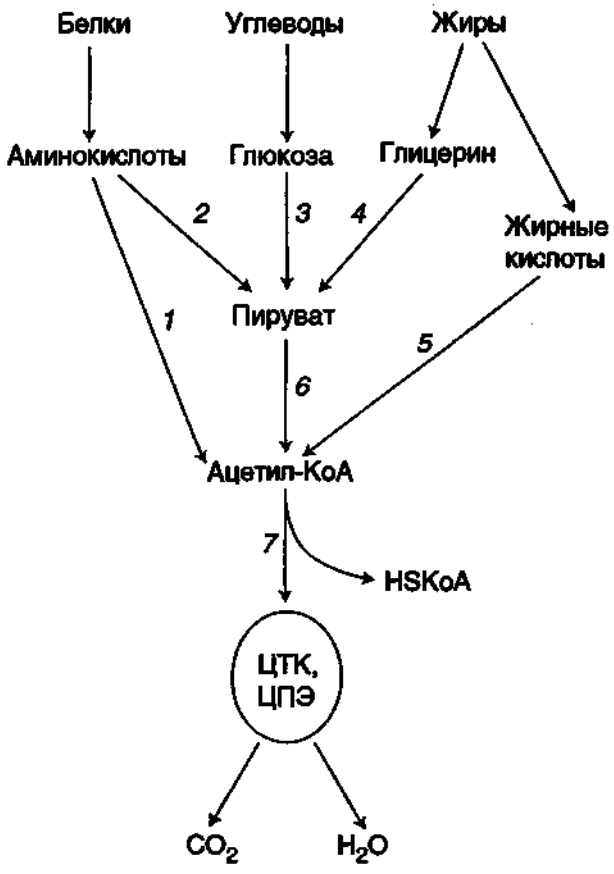



**Рис. 5.5.** Специфические и общий пути катаболизма.
*1—5* — специфические пути катаболизма; *6* — I этап общего пути катаболизма; *7* — II этап.

дают водород непосредственно на компоненты ЦПЭ, расположенные во внутренней мембране митохондрий.

6. Первая реакция ОПК — реакция окислительного декарбоксилирования пирувата — описывается следующим суммарным уравнением:

$$CH_3—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—COOH + NAD^+ + HSKoA \rightarrow$$

$$\rightarrow CH_3—CO\sim SKoA + NADH + H^+ + CO_2$$

Эту реакцию катализирует сложно организованный пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК) (рис. 5.6).

7. Пируватдегидрогеназный комплекс состоит из 3 разных ферментов и 5 коферментов (табл. 5.2).

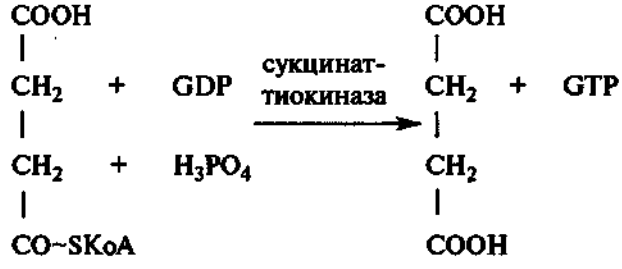
Кофермент TDP, липоевая кислота и FAD прочно связаны с апоферментами; $NAD^+$, HSKoA включаются в состав комплекса только в момент реакции.

8. Комплекс содержит разное количество каждого фермента и имеет молекулярную массу более $6 \cdot 10^6$. Все мономеры комплекса располагаются в пространстве таким образом, чтобы обеспечить одновременное протекание однотипных реакций в нескольких местах комплекса. Промежуточные метаболиты передаются от одного активного центра к другому. Это предотвращает уход промежуточных метаболитов и делает работу ферментного комплекса максимально эффективной.

В состав комплекса входят также регуляторные протомеры: киназа и фосфатаза, роль которых рассматривается в теме 5.6 (см. рис. 5.9).

9. Ацетил-КоА, образовавшийся в реакции, катализируемой ПДК, далее вступает в цикл Кребса. Реакция представляет собой конденсацию оксалоацетата (ЩУК) с ацетил-КоА, катализируемую цитратсинтазой. В этой реакции выделяется большое количество энергии ($\Delta G$=8 ккал/моль), что сдвигает равновесие реакции в сторону образования цитрата и определяет дальнейшее направление реакций ЦТК.

10. Ацетильный остаток ацетил-КоА ($C_2$) полностью окисляется в ЦТК, в результате чего выделяются 2 молекулы $CO_2$, восстанавливаются 3 молекулы $NAD^+$ и 1 молекула Q, в результате этого в ЦПЭ синтезируется 11 молекул АТР (рис. 5.7).




Сукцинил-КоА Сукцинат

11. В реакции, катализируемой сукцинаттиокиназой, происходит синтез GTP.

В этой реакции донором энергии для синтеза GTP является молекула субстрата; такой способ синтеза GTP называется **субстратным фосфорилированием**. Энергия GTP может трансформировать-

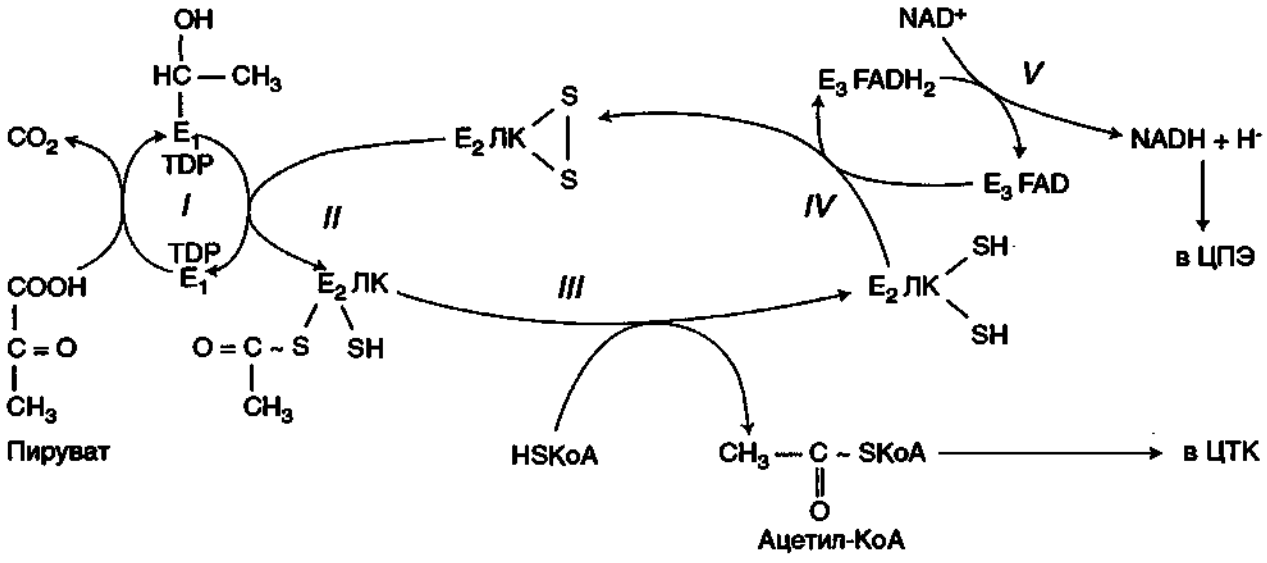



**Рис. 5.6. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты.**
Каждый фермент, входящий в ПДК, катализирует определенный этап реакции: *I* — $E_1$ (пируватдекарбоксилаза) катализирует декарбоксилирование пирувата и перенос $C_2$-фрагмента на TDP; *II* — $E_2$ (трансацетилаза) катализирует окисление гидроксиэтильной группы и перенос $C_2$-фрагмента на липоевую кислоту; *III* — ацетилированная трансацетилаза взаимодействует с HSKoA с образованием восстановленной формы липоевой кислоты и ацетил-КоА; *IV* — окисленная форма трансацетилазы регенерируется дигидролипоилдегидрогеназой ($E_3$), представляющей собой FAD-содержащий флавопротеин; *V* — окисленная форма флавопртеина регенерируется при участии $NAD^+$. В реакциях, катализируемых ПДК, липоевая кислота, связанная в молекуле фермента $E_2$ с остатками лизина, функционирует как «поворотный кронштейн», переносящий атомы водорода и ацетильные группы от одного фермента к другому.

**Таблица 5.2.** Пируватдегидрогеназный комплекс млекопитающих

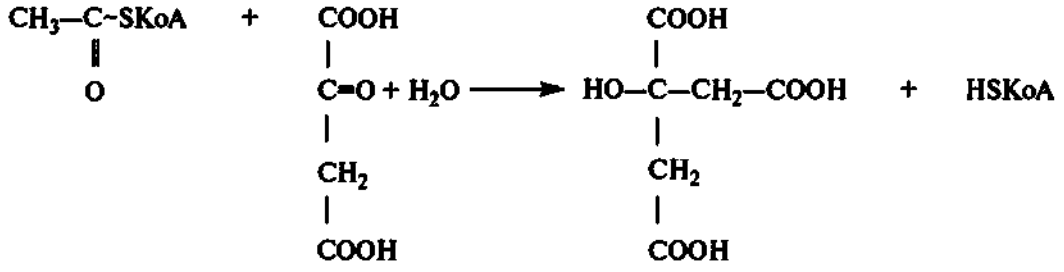
| Фермент | Число мономеров | Кофермент | Витамин |
|---|---|---|---|
| Пируватдекарбоксилаза ($E_1$) | 120 (30 тетрамеров) | TDP | $B_1$ |
| Дигидролипоилтрансацетилаза ($E_2$) | 180 (60 тримеров) | Липоамид<br>HSKoA | Липоевая кислота<br>Пантотеновая кислота |
| Дигидролипоилдегидрогеназа ($E_3$) | 12 (6 димеров) | FAD<br>$NAD^+$ | $B_2$<br>PP |

ся в энергию ATP при действии нуклеозиддифосфаткиназы:

$$GTP + ADP \leftrightarrows ATP + GDP$$

Следовательно, суммарный выход ATP при окислении 1 молекулы ацетил-КоА составляет 12 молекул: 11 молекул образуется путем окислительного и 1 — путем субстратного фосфорилирования.

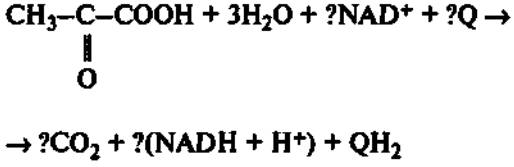
Субстратное фосфорилирование в отличие от окислительного фосфорилирования происходит без участия ЦПЭ и соответственно кислорода. Такой способ синтеза ATP происходит в нескольких метаболических путях.



Ацетил-КоА | Оксалоацетат (ЩУК) | Цитрат | ΔG=8 ккал/моль

## 5.4.1. Задания

1. Напишите реакции, катализируемые отдельными ферментами пируватдегидрогеназного комплекса (см. рис. 5.6).
2. Определите количество молей АТР, синтезируемое за счет дегидрирования 1 моль пирувата.
   Для этого:
   а) напишите суммарное уравнение окислительного декарбоксилирования пирувата;
   б) покажите путь водорода от восстановленного кофермента до кислорода;
   в) вспомните определение коэффициента окислительного фосфорилирования и рассчитайте его для данной реакции.
3. Выучите последовательность реакций, составляющих цитратный цикл, названия ферментов, катализирующих эти реакции, и их коферменты.
4. Используя схему связи общего пути катаболизма с ЦПЭ (см. рис. 5.7), проследите путь водорода от окисляемых субстратов к кислороду и оцените выход АТР для отдельных реакций и общего пути катаболизма в целом.
5. Подставьте в уравнение соответствующие стехиометрические коэффициенты:



   Для этого:
   а) найдите на схеме связи общего пути катаболизма с ЦПЭ реакции, в которых происходит декарбоксилирование (см. рис. 5.7). Выпишите название метаболитов, которые декарбоксилируются;
   б) найдите на схеме реакции дегидрирования и выпишите названия первичных доноров водорода;
   в) найдите на схеме компоненты ЦПЭ, на которые поступает водород от первичных доноров;
   г) расставьте коэффициенты в уравнении.

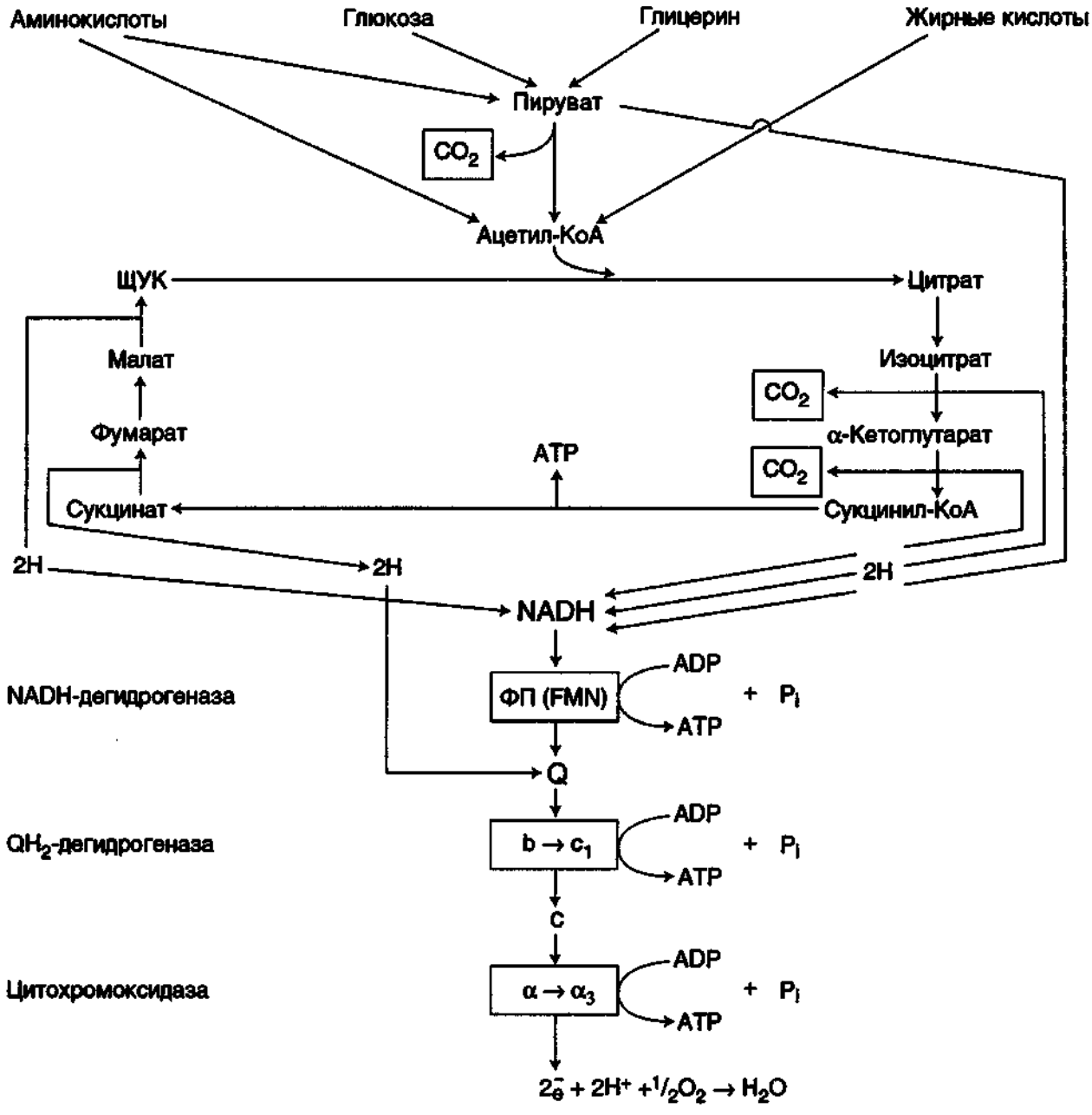
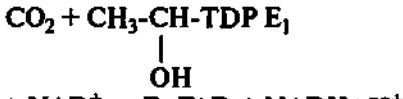



**Рис. 5.7.** Связь общего пути катаболизма с цепью переноса электронов.
ФП — флавопротеины.

## 5.4.2. **Проверьте ваши знания**

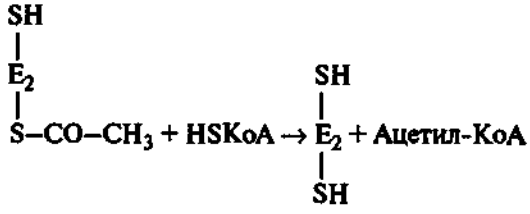
**1. Подберите ферменты к соответствующим реакциям:**

1. Пируват + TDP $E_1$ →



2. $E_3\ FADH_2 + NAD^+ \rightarrow E_3\ FAD + NADH + H^+$

3.



А. Пируватдекарбоксилаза.
Б. Пируваткарбоксилаза.
В. Дигидролипоилдегидрогеназа.
Г. Дигидролипоилтрансацетилаза.
Д. Сукцинатдегидрогеназа.

**2. Подберите к реакциям соответствующие ферменты:**

1. Оксалоацетат + Ацетил-КоА + $H_2O$ → Цитрат + HSKoA.
2. Изоцитрат + $NAD^+$ → α-Кетоглутарат + $CO^{2+}$ + NADH + $H^+$.
3. Сукцинил-КоА + GDP + $H_3PO_4$ → Сукцинат + GTP + HSKoA.
4. Фумарат + $H_2O$ → Малат.

А. Фумараза.
Б. Цитратсинтаза.
В. Сукцинаттиокиназа.
Г. Изоцитратдегидрогеназа.

**3. К каждому ферменту подберите соответствующий кофермент:**

| | |
|---|---|
| 1. Сукцинатдегидрогеназа. | А. FAD. |
| 2. NADH-дегидрогеназа. | Б. TDP. |
| 3. Малатдегидрогеназа. | В. FMN. |
| 4. Пируватдекарбоксилаза. | Г. $NAD^+$. |

**4.**

А. Изоцитратдегидрогеназа.
Б. Сукцинатдегидрогеназа.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. FAD-зависимая дегидрогеназа.
2. NAD-зависимая дегидрогеназа.
3. Катализируют реакцию окисления.
4. Катализируют реакцию субстратного фосфорилирования.

**5. В суспензию митохондрий добавили 2 ммоль цитрата и 2 ммоль ADP. Скорость окисления субстрата измеряли по поглощению кислорода. Через некоторое время реакция прекратилась.**

а) объясните, почему;
б) сколько ммолей субстрата осталось неокисленными?
в) какое вещество (или вещества) можно добавить, чтобы реакция возобновилась?

**6. В эксперименте с изолированными митохондриями в качестве окисляемого субстрата использовали изоцитрат. Определите, в присутствии каких из перечисленных веществ будет тормозиться окисление изоцитрата:**

А. Амитал натрия (барбитурат).
Б. ADP.
В. NADH.
Г. 2,4-Динитрофенол.
Д. ATP.

**7. Сколько молей ATP может синтезироваться при окислении 1 ммоль субстрата в указанных реакциях?**

| | |
|---|---|
| 1. Пируват → $CO_2 + H_2O$. | А. 3 моль. |
| 2. Ацетил-КоА → $CO_2 + H_2O$. | Б. 5 моль. |
| 3. Пируват → Ацетил-КоА. | В. 12 моль. |
| 4. Сукцинат → ЩУК. | Г. 15 моль. |

# ТЕМА 5.5. **АНАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ОБЩЕГО ПУТИ КАТАБОЛИЗМА**

1. Метаболиты ОПК служат предшественниками в синтезе ряда веществ в организме: аминокислот, глюкозы, жирных кислот и других соединений (рис. 5.8).

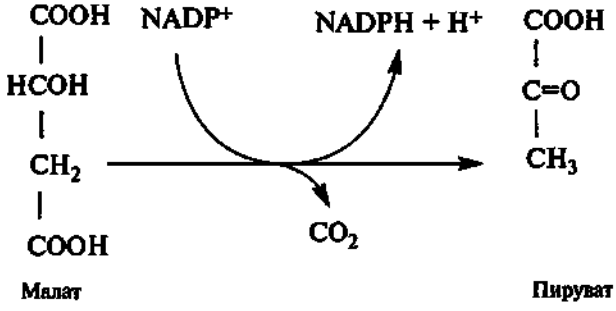
2. Убыль метаболитов цитратного цикла восполняется с помощью анаплеротических (пополняющих) реакций, главной из которых является реакция карбоксилирования пирувата:

$$\text{Пируват} + CO_2 + ATP + H_2O \xrightarrow[\text{биотин}]{\text{пируваткарбоксилаза}} \text{Оксалоацетат} + ADP + P_i$$

3. Метаболиты цитратного цикла не только используются как субстраты для синтеза углеродного скелета ряда соединений, но и являются донорами водорода для образования восстановленных коферментов, участвующих в реакциях синтеза жирных кислот, стероидов и других веществ.

Например:

а) малат может поступать из митохондрий в цитозоль клетки. В цитозоле клетки находится NADP-зависимая дегидрогеназа (малик-фермент), катализирующая реакцию:




б) NADPH является непосредственным донором водорода в реакциях восстановления при синтезе ряда соединений.

## 5.5.1. Задания

1. Определите, сколько молекул пирувата требуется затратить на синтез одной молекулы глутамата, чтобы концентрация метаболитов цитратного цикла оставалась постоянной.
   а) глутамат легко образуется из α-кетоглутарата путем аминирования:

$$\alpha\text{-Кетоглутарат} + NH_3 + ATP + NADH + H^+ \leftrightarrow \text{Глу} + ADP + H_3PO_4 + NAD^+$$

   б) напишите реакции образования α-кетоглутарата из пирувата.
2. Рассчитайте, сколько молекул пирувата необходимо для синтеза 1 молекулы гема, чтобы концентрация метаболитов цитратного цикла оставалась постоянной.
   а) в синтезе гема используется сукцинил-КоА (2 молекулы сукцинил-КоА необходимы для синтеза 1 пиррольного кольца);
   б) напишите реакции, ведущие к синтезу сукцинил-КоА из пирувата.
3. Напишите реакцию, катализируемую пируваткарбоксилазой. Объясните причину глубоких нарушений энергетического обмена у людей с генетическим дефектом пируваткарбоксилазы. Для этих состояний характерно накопление молочной кислоты в крови пациентов:

$$\text{Пируват} + NADH + H^+ \rightarrow \text{Лактат} + NAD^+.$$

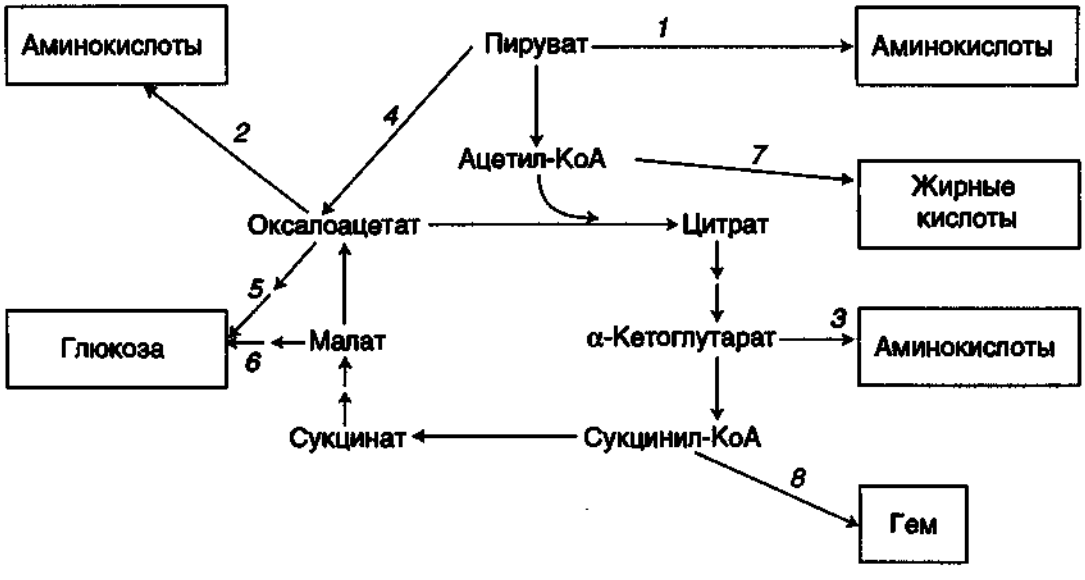



**Рис. 5.8.** Использование метаболитов общего пути катаболизма в синтезе различных соединений.
*1—3* — заменимые аминокислоты; *4—6* — глюкоза; *7* — жирные кислоты; *8* — гем.

# ТЕМА 5.6. РЕГУЛЯЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

1. Синтез АТР в клетке регулируется потребностью в энергии, что достигается согласованной регуляцией скоростей реакций ЦПЭ и ОПК.

2. Увеличение концентрации ADP ускоряет окисление NADH в ЦПЭ, что приводит к увеличению скорости реакций, катализируемых регуляторными $NAD^+$-зависимыми ферментами, и к увеличению скорости общего пути катаболизма в целом (рис. 5.10). Кроме этого, ADP аллостерически активирует регуляторные ферменты ОПК. Такая согласованная регуляция ЦПЭ и ОПК приводит к тому, что вместо использованных молекул АТР синтезируется адекватное количество новых; чем больше использовано АТР, тем больше его синтезируется.

3. Скорость ОПК регулируется на уровне 4 реакций, катализируемых:

- ПДК;
- цитратсинтазой;
- изоцитратдегидрогеназой;
- α-кетоглутаратдегидрогеназным комплексом.

4. Регуляцию скорости ОПК осуществляет несколько механизмов:

а) **аллостерическая регуляция** – каждый регуляторный фермент имеет аллостерические эффекторы (рис. 5.9), концентрация которых изменяется в зависимости от состояния клетки;

б) **увеличение активности фермента при высокой концентрации субстрата** (например, пируват – наиболее эффективный активатор пируватдегидрогеназного комплекса);

в) **ингибирование фермента продуктами реакции**: пируватдегидрогеназный комплекс ингибируется ацетил-КоА и NADH, цитратсинтаза – цитратом;

г) **фосфорилирование и дефосфорилирование** ПДК (см. рис. 5.9).

5. Наиболее сложна регуляция ПДК. Реакция, катализируемая ПДК, связывает между собой такие метаболические пути, как гликолиз (распад

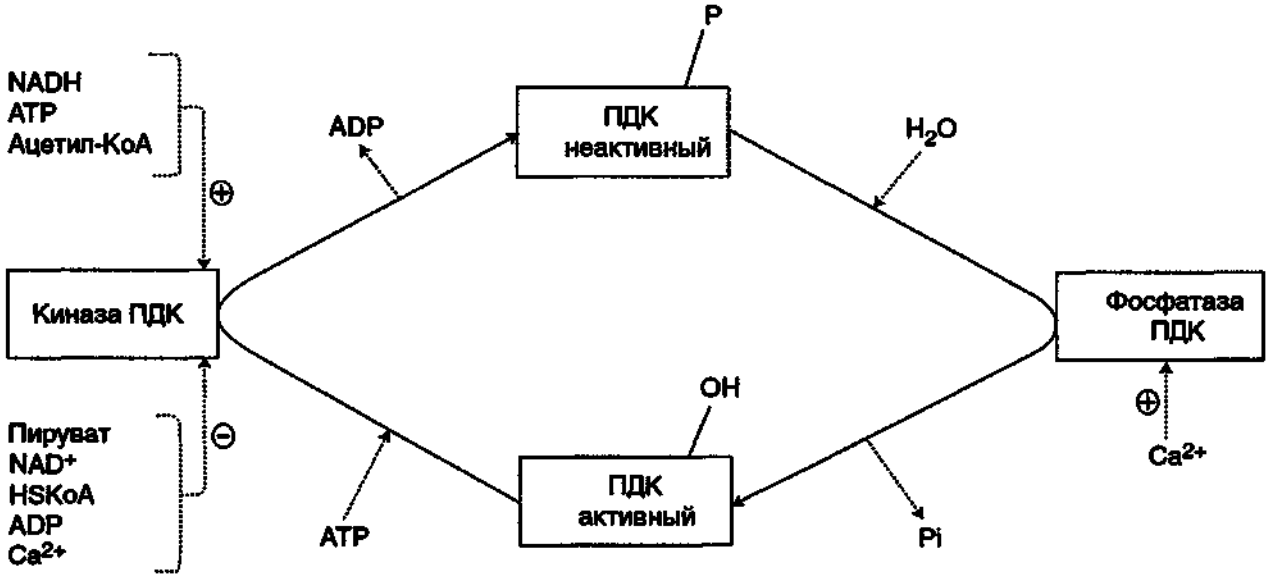



**Рис. 5.9. Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса.**
**В составе ПДК содержатся 2 регуляторные субъединицы: киназа и фосфатаза. Киназа фосфорилирует ПДК и переводит его в неактивную форму, фосфатаза отщепляет фосфорный остаток от ПДК и переводит его в активную форму. Киназа ПДК аллостерически активируется АТР, NADH и ацетил-КоА, а ингибируется пируватом, ADP, $NAD^+$, HSKoA, $Ca^{2+}$.**

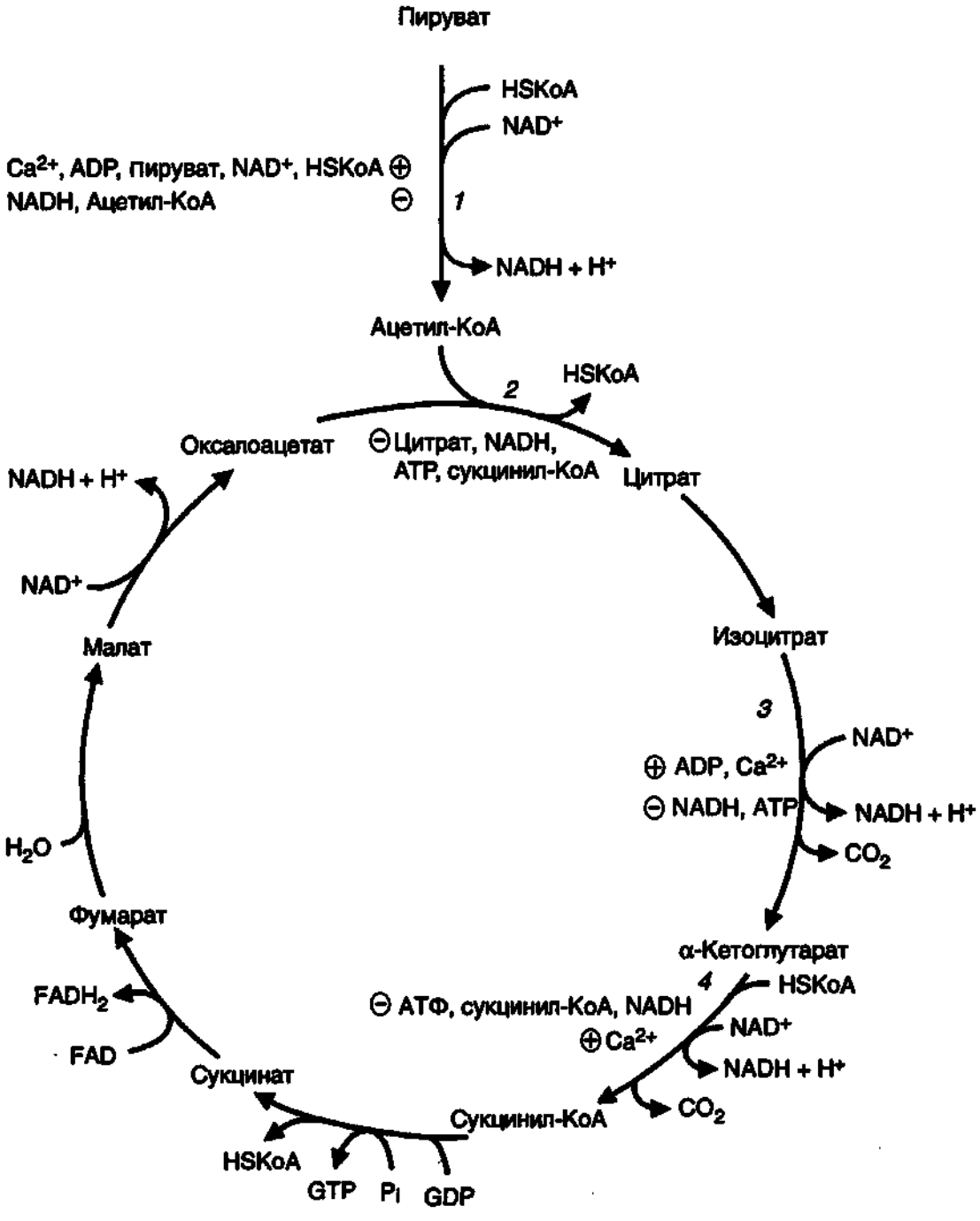



**Рис. 5.10.** Регуляция общего пути катаболизма.

глюкозы), глюконеогенез (синтез глюкозы), синтез жирных кислот, окисление жирных кислот и цикл Кребса. Таким образом, реакции, катализируемые ПДК, представляют собой «большой биохимический перекресток». В состав ПДК входят 2 регуляторные субъединицы – киназа и фосфатаза (см. рис. 5.9). В результате фосфорилирования под действием киназы ПДК переходит в неактивную форму, при дефосфорилировании фосфатазой – в активную форму. Активность киназы и

фосфатазы регулируется многими аллостерическими эффекторами.

6. **Киназа ПДК аллостерически активируется NADH, ацетил-КоА и ATP**, следовательно, при их накоплении прекращается дальнейшее превращение пирувата в ацетил-КоА. Такая ситуация создается, например, **в печени при голодании**: из жировых депо в печень поступают жирные кислоты, в митохондриях в результате специфического пути их катаболизма (см. рис. 5.7) накапливается большое количество ацетил-КоА и NADH. Пируват при этом не окисляется и может быть использован для синтеза глюкозы (глюконеогенеза).

7. **Киназа ПДК аллостерически ингибируется пируватом, ADP, HSKoA, $Ca^{2+}$.** В абсорбционный период глюкоза поступает в клетки и распадается с образованием пирувата. Высокая концентрация пирувата действует на ПДК двумя способами:

- поддерживает ПДК в нефосфорилированной активной форме, так как это наиболее сильный ингибитор киназы ПДК;
- аллостерически активирует нефосфорилированную активную форму ПДК, действуя согласованно с другими активаторами — субстратами реакций – $NAD^+$ и HSKoA. В результате создаются условия для образования ацетил-КоА из глюкозы. Ацетил-КоА может окисляться в ЦТК; в печени и жировой ткани часть ацетил-КоА используется для синтеза жирных кислот.

8. **Регуляция ионами $Ca^{2+}$ особенно важна в мышцах.** Потенциал действия увеличивает концентрацию $Ca^{2+}$ в митохондриях, что одновременно ингибирует киназу и активирует фосфатазу; это быстро переводнт ПДК в активную нефосфорилированную форму. Одновременно $Ca^{2+}$ активирует регуляторные ферменты ЦТК, и ацетил-КоА быстро окисляется, обеспечивая синтез ATP для работы мышц.

9. В адипоцитах инсулин, действуя через мембранные рецепторы, приводит к увеличению концентрации $Ca^{2+}$ в митохондриях, что активирует фосфатазу ПДК и переводит его в активное нефосфорилированное состояние. В результате создаются условия для превращений: пируват → ацетил-КоА → жирные кислоты → жиры, т.е. из продуктов распада глюкозы синтезируются жиры – основная форма запасания энергии в организме.

10. **Регуляция ОПК дает возможность переключать метаболические пути**, например в абсорбционный период продукты катаболизма глюкозы в печени используются для синтеза жиров, окисление жирных кислот в печени при голодании делает возможным использование пирувата для синтеза глюкозы.

## 5.6.1. Задания

1. Изучите схему регуляции ОПК (см. рис. 5.9, 5.10) и заполните таблицу.

| Регуляторные ферменты ОПК | Активаторы | Ингибиторы |
|---|---|---|
| 1.<br>2.<br>3.<br>4. | | |

   а) объясните, в каких условиях увеличивается концентрация ADP и $NAD^+$;
   б) объясните, в каких условиях увеличивается концентрация ATP и NADH.
2. При интенсивной физической работе человек согревается даже при сильном морозе.
   а) укажите механизмы, обеспечивающие увеличение теплопродукции в организме в этих условиях;
   б) объясните изменение скорости тканевого дыхания;
   в) выпишите активаторы регуляторных ферментов ОПК, количество которых увеличивается в мышцах при физической работе.
3. При длительном голодании основным источником энергии в печени становятся жирные кислоты (см. рис. 5.5), при окислении которых в митохондриях увеличивается концентрация ацетил-КоА. Как при этом изменится скорость окисления: а) пирувата, б) глюкозы (см. рис. 5.9, 5.10)?
4. После приема пищи в клетки печени поступает значительное количество глюкозы, активируется ее специфический путь катаболизма, заканчивающийся образованием пирувата. Опишите состояние ПДК в клетках печени в этих услови-

ях, укажите факторы, влияющие на активность комплекса в этих условиях (см. рис. 5.9).

5. Опишите состояние ПДК в скелетных мышцах при работе в аэробных условиях. Имейте в виду, что глюкоза запасается в мышцах в виде гликогена и может использоваться как источник энергии, окисляясь вначале по специфическому пути катаболизма, а затем до $CO_2$ и $H_2O$. Укажите факторы, влияющие на активность ПДК в этих условиях (см. рис. 5.9, 5.10).

## 5.6.2. Проверьте ваши знания

**1. Увеличение концентрации каких веществ в митохондриях ускорит реакции ОПК?**
А. Пируват.
Б. NADH.
В. ADP.
Г. $Ca^{2+}$.
Д. Цитрат.

**2. Увеличение концентрации каких веществ в митохондриях снизит потребление $O_2$?**
А. $NAD^+$.
Б. NADH.
В. $Ca^{2+}$.
Г. Пируват.
Д. ATP.

**3. Выберите регуляторные ферменты цитратного цикла:**
А. Цитратсинтаза.
Б. Малатдегидрогеназа.
В. Изоцитратдегидрогеназа.
Г. Сукцинатдегидрогеназа.
Д. α-Кетоглутаратдегидрогеназа.

**4. Сравните регуляторные ферменты ЦТК:**
А. Изоцитратдегидрогеназа.
Б. α-Кетоглутаратдегидрогеназа.
В. Оба.
Г. Ни один.
1. Располагается на внутренней мембране митохондрий.
2. Активируется ADP.
3. Ингибируется ATP.
4. Содержит кофермент ТПР.

# ТЕМА 5.7. ГИПОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

1. Гипоэнергетические состояния – это разнообразные по этиологии состояния, при которых снижается синтез ATP.

2. Наиболее распространенная причина гипоэнергетических состояний – это **гипоксия тканей**, которая может развиться в результате следующих причин:
- снижения концентрации кислорода в воздухе;
- нарушения работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые обеспечивают доставку кислорода к клеткам;
- анемии различного происхождения.

3. Причиной гипоэнергетических состояний могут быть различные типы **гиповитаминозов** – недостатка витаминов, из которых образуются коферменты, участвующие в реакциях энергетического обмена.

4. **Голодание** – отсутствие пищевых веществ– субстратов окисления — также является причиной гипоэнергетического состояния. При длительном голодании уменьшается потребление кислорода тканями, так как снижена скорость реакций ЦПЭ.

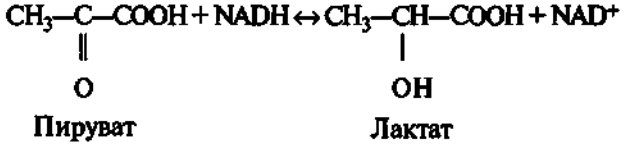
## 5.7.1. Задания

1. Запомните формы и причины гипоэнергетических состояний (см. *Николаев А. Я.* Биологическая химия. — С. 230-231, табл. 32). Кроме причин гипоэнергетических состояний, приведенных в табл. 32, существуют и наследственные заболевания, при которых снижен синтез АТР. Однако особи со значительным дефектом энергетического обмена не выживают. Обратите внимание, что ферменты ЦПЭ и ОПК кодируются в ДНК, локализующейся в митохондриях. Известны заболевания, причинами которых являются нарушения структуры комплексов I, III, IV и АТР-синтазы.
2. Ткань миокарда содержит наибольшее число митохондрий и является одной из наиболее чувствительных к недостатку кислорода. На одно сердечное сокращение расходуется около 2% энергии АТР клетки миокарда.
   За какое время должна происходить полная регенерация ADP в клетке миокарда?
   А. > 1 мин.
   Б. < 1 мин.
   В. 1 мин.
   Г. 10 мин.
3. Инфаркт миокарда — омертвение участка миокарда — это результат острой гипоксии, развивающейся при образовании тромба в одном из сосудов, питающих миокард. В условиях гипоксии синтез АТР прекращается, что является причиной гибели клеток. Какие процессы имеют место при острой гипоксии клеток миокарда?
   А. Состояние разобщения в ЦПЭ.
   Б. Увеличение концентрации NADH в митохондриях.
   В. Увеличение концентрации $NAD^+$ в митохондриях.
   Г. Остановка реакций ОПК и ЦПЭ.
   Д. Остановка реакций ЦПЭ и увеличение скорости реакции ОПК.

## 5.7.2. Проверьте ваши знания

1. **Из приведенных ниже положений выберите те, которые связаны с митохондриальными формами гипоэнергетических состояний:**
   А. Недостаток $O_2$ во вдыхаемом воздухе.
   Б. Нарушение целостности мембраны митохондрий.
   В. Нарушение кровообращения.
   Г. Недостаток витаминов $B_1$, $B_2$, PP.
   Д. Действие разобщителей дыхания и фосфорилирования.
2. **Недостаточность каких витаминов непосредственно влияет на скорость реакций ОПК?**
   А. Тиамин.
   Б. Пиридоксин.
   В. Пантотеновая кислота.
   Г. Никотинамид.
   Д. Рибофлавин.
3. У людей, страдающих хроническим алкоголизмом, часто развивается гиповитаминоз $B_1$, так как алкоголь нарушает всасывание этого витамина. У таких больных развивается заболевание бери-бери.

   Объясните:
   а) скорость какой реакции ОПК будет снижена и почему?
   б) почему у этих больных пируват восстанавливается до лактата и у больных развивается лактат-ацидоз?




Пируват Лактат

   в) сравните скорость окислительного фосфорилирования у этих больных и у здоровых людей. Ответ поясните.

# РАЗДЕЛ 6. ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ


6.1. Основные углеводы пищи. Переваривание
6.2. Механизмы трансмембранного переноса глюкозы
6.3. Катаболизм глюкозы. Аэробный и анаэробный гликолиз
6.4. Строение гликогена. Синтез и распад гликогена
6.5. Регуляция синтеза и распада гликогена
6.6. Нарушения обмена гликогена
6.7. Синтез глюкоза в печени (глюконеогенез)
6.8. Пути обмена лактата в печени и мышцах
6.9. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени
6.10. Пентозофосфатный путь превращений глюкозы


**Знание о структуре и свойствах углеводов необходимы для понимания их функции в организме человека. Прежде всего углеводы являются основными поставщиками энергии. На их долю приходится более 50% от суточного количества необходимых калорий. Углеводы составляют почти 3/4 массы суточного пищевого рациона. В промежутках между едой в качестве легкомобилизуемого резерва организм использует гликоген. В составе гликогена клетки запасают количество энергии, соответствующее примерно 2000 ккал, так как синтезируется не менее 500 г этого полисахарида.**

**Следует отметить и структурную роль углеводов. В виде гликозаминогликанов углеводы входят в состав межклеточного матрикса. Большое число белков (ферменты, белки-транспортеры, белки-рецепторы, гормоны и т.д.) являются гликопротеинами. Углеводы участвуют в построении иммуноглобулинов. Углеводы используются для синтеза нуклеиновых кислот и входят в состав коферментов. Глюкурониды участвуют в процессах детоксикации эндогенных ядов и ксенобиотиков. Таким образом, кроме основной энергетической функции («клеточные дрова»), углеводы участвуют во многих метаболических процессах.**

# ТЕМА 6.1. ОСНОВНЫЕ УГЛЕВОДЫ ПИЩИ. ПЕРЕВАРИВАНИЕ

1. Источником углеводов организма служат углеводы пищи, основным из которых является крахмал, кроме того, в пище содержатся глюкоза, сахароза и лактоза. Крахмал является формой депонирования глюкозы в клетках растений. Лактоза содержится в молоке и является основным углеводом в питании грудных детей. В меде и фруктах содержатся глюкоза и фруктоза. Мальтоза поступает с продуктами, в которых крахмал частично гидролизован, например солодом, пивом.

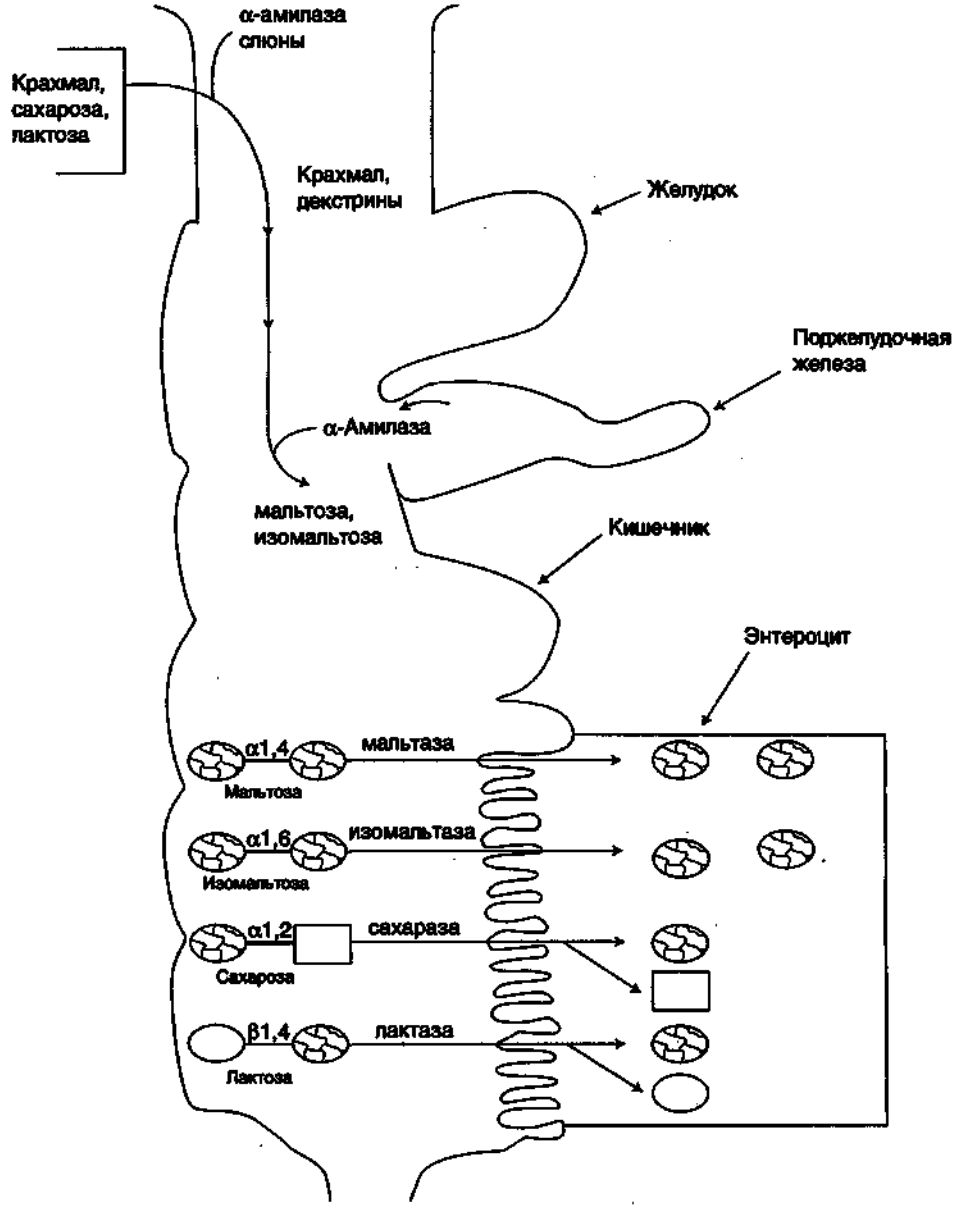



**Рис. 6.1. Переваривание углеводов.**

— глюкоза, — фруктоза, — галактоза.

2. Норма углеводов в питании составляет 400–500 г в сутки. С пищевыми углеводами поступает основное количество калорий, необходимое человеку.

3. Пищевые углеводы – полимеры и димеры – подвергаются ферментативному перевариванию в пищеварительном тракте. В процессе переваривания происходит ферментативный гидролиз гликозидных связей, образуются мономеры, которые способны всасываться, поступать в кровь, а затем в ткани (рис. 6.1).

4. Крахмал – разветвленный полисахарид, состоящий из глюкозы. Мономеры линейных участков соединены α1,4-гликозидными связями, а в местах разветвления α1,6-связью. Цепи между ответвлениями содержат примерно 24 мономера. Крахмал частично переваривается в ротовой полости под действием амилазы слюны, расщепляющей α1,4-гликозидные связи. Основными продуктами переваривания является декстрины, кроме того, образуется дисахарид мальтоза.

5. Панкреатическая амилаза, расщепляющая α1,4-гликозидные связи, гидролизует крахмал в верхнем отделе тонкой кишки путем последовательного отщепления дисахаридных остатков. Продуктами реакции являются мальтоза и изомальтоза.

6. Далее мальтоза и изомальтоза вместе с другими пищевыми дисахаридами (сахарозой и лактозой) гидролизуются специфическими гликозидазами на поверхности клеток тонкой кишки (возможно, и внутри клеток) до соответствующих мономеров.

7. Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих пищевые углеводы. Амилаза слюны инактивируется в желудке, так как оптимальное значение pH для ее активности составляет 6,7, а pH желудочного сока – около 2,0. Лишь внутри пищевого комка амилаза слюны некоторое время продолжает действовать.

8. Целлюлоза не расщепляется в желудочно-кишечном тракте, так как фермент, способный расщеплять β1,2-связи, не вырабатывается у человека, хотя образуется бактериями в толстой кишке. Однако непереваренная целлюлоза из растительной пищи способствует нормальной перистальтике кишечника.

9. Наследственные или приобретенные дефекты ферментов, гидролизующих углеводы, являются причиной нарушения процесса переваривания. В этих случаях накопление непереваренных углеводов повышает осмолярность и, следовательно, приток воды в просвет кишечника, что вызывает диарею, а также спазмы и боли в кишечнике. Действие бактерий на негидролизованные углеводы приводит к образованию газов (метеоризм).

## 6.1.1. Задания

1. Заполните табл. 6.1.

**Таблица 6.1.** Основные углеводы пищи

| Название | Строение (формулы) |
|---|---|
| Моносахариды:<br>D-глюкоза<br>D-фруктоза<br>D-галактоза | |
| Дисахариды:<br>сахароза<br>лактоза<br>мальтоза | |
| Полисахариды:<br>крахмал (фрагмент, содержащий α1,4-и α1,6-гликозидные связи) | |

2. Запомните способ связи между моносахаридами в ди- и полисахаридах.

3. Выучите формулы моно- и дисахаридов, входящих в состав пищи.

4. Заполните табл. 6.2, используя данные рис. 6.1.

**Таблица 6.2.** Переваривание углеводов

| Название ферментов, место их синтеза | Место действия ферментов (отдел желудочно-кишечного тракта) | Химическая реакция | Гидролизуемая связь |
|---|---|---|---|
| | | | |

5. Запомните:
   - названия ферментов, принимающих участие в переваривании углеводов;
   - катализируемые ими реакции;
   - где синтезируются пищеварительные ферменты и в каких отделах желудочно-кишечного тракта они действуют;
   - значение переваривания углеводов.

6. Ответьте на вопросы:
   а) почему углеводы не перевариваются в желудке?
   б) почему в результате действия α-амилазы на крахмал образуются 2 разных дисахарида?
   в) какой моносахарид образуется в наибольших количествах при переваривании пищевых углеводов?

## 6.1.2. Проверьте ваши знания

**1. Подберите названия к перечисленным углеводам:**

А. Лактоза.

Б. Мальтоза.

В. Сахароза.

Г. Изомальтоза.

Д. Ни один из этих углеводов.

1. Глк-(α1,6)-Глк.
2. Глк-(α1,2)-Фру.
3. Глк-(α1,4)-Глк.
4. Фру-(β1,6)-Гал.
5. Гал-(β1,4)-Глк.

**2. Крахмал:**

А. Линейный полимер.

Б. Построен из остатков глюкозы.

В. Остатки глюкозы связаны β1,4-гликозидной связью.

Г. Поступает в организм в составе животной пищи.

Д. Форма депонирования глюкозы в клетках растений.

**3. Углеводы:**

А. Являются источником энергии.

Б. В комплексе с белками могут выполнять рецепторную функцию.

В. Входят в состав мембран.

Г. Синтезируются в растениях в процессе фотосинтеза.

Д. Входят в состав подкожного слоя и обеспечивают теплоизоляцию.

**4.**

А. Амилаза слюны.

Б. Панкреатическая амилаза.

В. Оба фермента.

Г. Ни один.

1. Оптимальный для действия pH 8,0.
2. Расщепляет α1,6-гликозидные связи.
3. Активируется в присутствии NaCl.
4. Относится к классу гидролаз.

**5. Выберите ферменты, расщепляющие связи между мономерами:**

А. Глк-(α1,4) Глк.

Б. Гал-(β1,4) Глк.

В. Глк-(α1,6) Глк.

Г. Глк-(α1,2) Фру.

Д. Глк-(α1,4) Фру.

1. Мальтаза.
2. Изомальтаза.
3. Лактаза.

---

# ТЕМА 6.2. МЕХАНИЗМЫ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСА ГЛЮКОЗЫ

1. Транспорт моносахаридов из просвета кишечника в клетки слизистой оболочки может осуществляться путем **облегченной диффузии и активного транспорта** (рис. 6.2). При активном транспорте глюкоза и $Na^+$ проходят с люминальной стороны, связываясь с разными участками белка-переносчика. При этом $Na^+$ поступает в клетку под влиянием электрохимического градиента и «тащит» глюкозу за собой. Следовательно, чем больше градиент $Na^+$, тем больше поступление глюкозы. Если концентрация $Na^+$ во внеклеточной жидкости уменьшается, транспорт глюкозы подавляется. Градиент концентрации $Na^+$, являющийся движущей силой этого симпорта, создается работой $Na^+,K^+$-насоса (вторичноактивный транспорт).

2. Глюкоза из клетки кишечника затем перемещается во внеклеточную жидкость и далее в кровь с помощью облегченной диффузии. Поступающая из кишечника глюкоза с кровью воротной вены попадает в печень, где часть ее задерживается, а часть через общий кровоток попадает в клетки других органов и тканей.

3. Потребление глюкозы клетками из кровотока происходит также путем облегченной диффузии при участии специальных белков-транспортеров. Следовательно, скорость трансмембранного потока глюкозы зависит только от градиента ее концент-

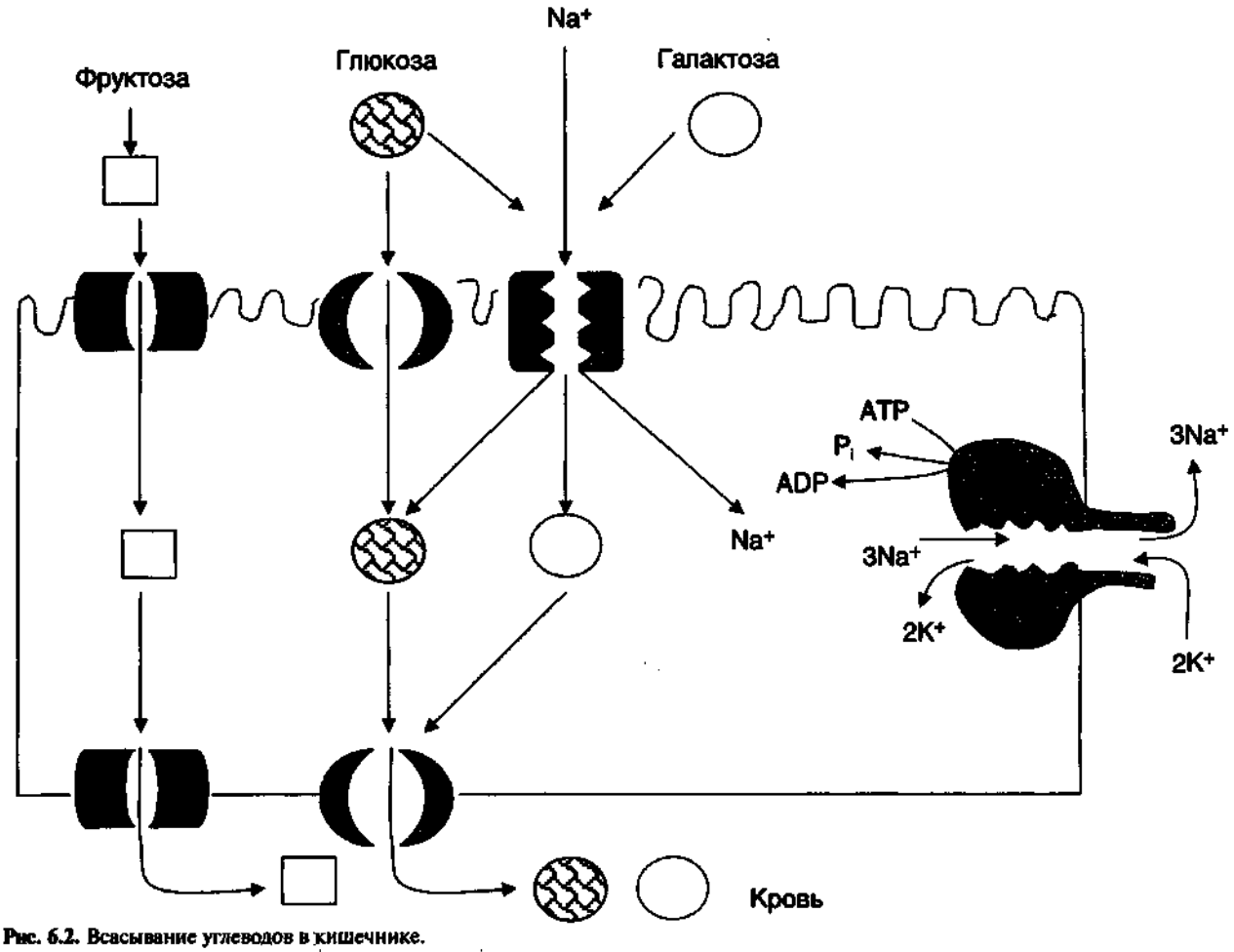



**Рис. 6.2.** Всасывание углеводов в кишечнике.

— белки-переносчики (транспортеры) фруктозы;

— белки-переносчики (транспортеры) глюкозы;

— $Na^+$-зависимый белок-переносчик;

— $Na^+,K^+$-АТРаза.

Всасывание моносахаридов из кишечника происходит путем облегченной диффузии с помощью специальных белков-переносчиков (транспортеров). Кроме того, глюкоза и галактоза переносятся в энтероцит путем активного транспорта, зависимого от градиента концентрации ионов натрия. Белки-транспортеры, зависящие от градиента $Na^+$, обеспечивают всасывание глюкозы из просвета кишечника в энтероцит против ее градиента концентрации. Энергия, необходимая для этого транспорта, обеспечивается $Na^+$, $K^+$-АТРазой, которая работает, как насос, откачивая из клетки $Na^+$ в обмен на $K^+$. В отличие от глюкозы фруктоза транспортируется системой, не зависящей от градиента натрия.

рации. Исключением являются клетки мышц и жировой ткани, где облегченная диффузия регулируется инсулином (гормон поджелудочной железы). В отсутствие инсулина плазматическая мембрана этих клеток непроницаема для глюкозы, так как в ней нет белков-переносчиков для глюкозы.

Белки-переносчики (транспортеры глюкозы – ГЛЮТ) обнаружены во всех тканях. Существует несколько разновидностей ГЛЮТ, которые пронумерованы по порядку их обнаружения (табл. 6.3).

4. Все 5 типов ГЛЮТ имеют сходную первичную структуру. ГЛЮТ-1 служит для обеспечения стабиль-

**Таблица 6.3.** Распределение белков-транспортеров глюкозы (ГЛЮТ)

| Тип ГЛЮТ | Локализация в органах |
|---|---|
| ГЛЮТ-1 | Преимущественно в плаценте, мозге, почках, толстой кишке, меньше в жировой ткани, мышцах |
| ГЛЮТ-2 | Преимущественно в печени, β-клетках островков Лангерганса, энтероцитах |
| ГЛЮТ-3 | Во многих тканях, включая мозг, плаценту, почки |
| ГЛЮТ-4, инсулинзависимый | В мышцах (скелетных, сердечной), жировой ткани, находятся почти полностью в цитоплазме |
| ГЛЮТ-5 | В тонкой кишке, в меньшей мере в почках, скелетных мышцах, жировой ткани, мозге. Переносчик фруктозы |

ного потока глюкозы в мозг. В других тканях он поставляет глюкозу в клетки, когда они находятся в состоянии покоя.

ГЛЮТ-2 обнаружен в клетках органов, выделяющих глюкозу в кровь. Именно при участии ГЛЮТ-2 глюкоза переходит в кровь из энтероцитов после ее всасывания в кишечнике.

ГЛЮТ-3 обладает большим, чем ГЛЮТ-1, сродством к глюкозе. Он также обеспечивает постоянный приток глюкозы к клеткам нервной ткани.

ГЛЮТ-4 – главный переносчик глюкозы в мышцах и адипоцитах.

ГЛЮТ-5 встречается главным образом в клетках тонкой кишки. Его функции известны недостаточно.

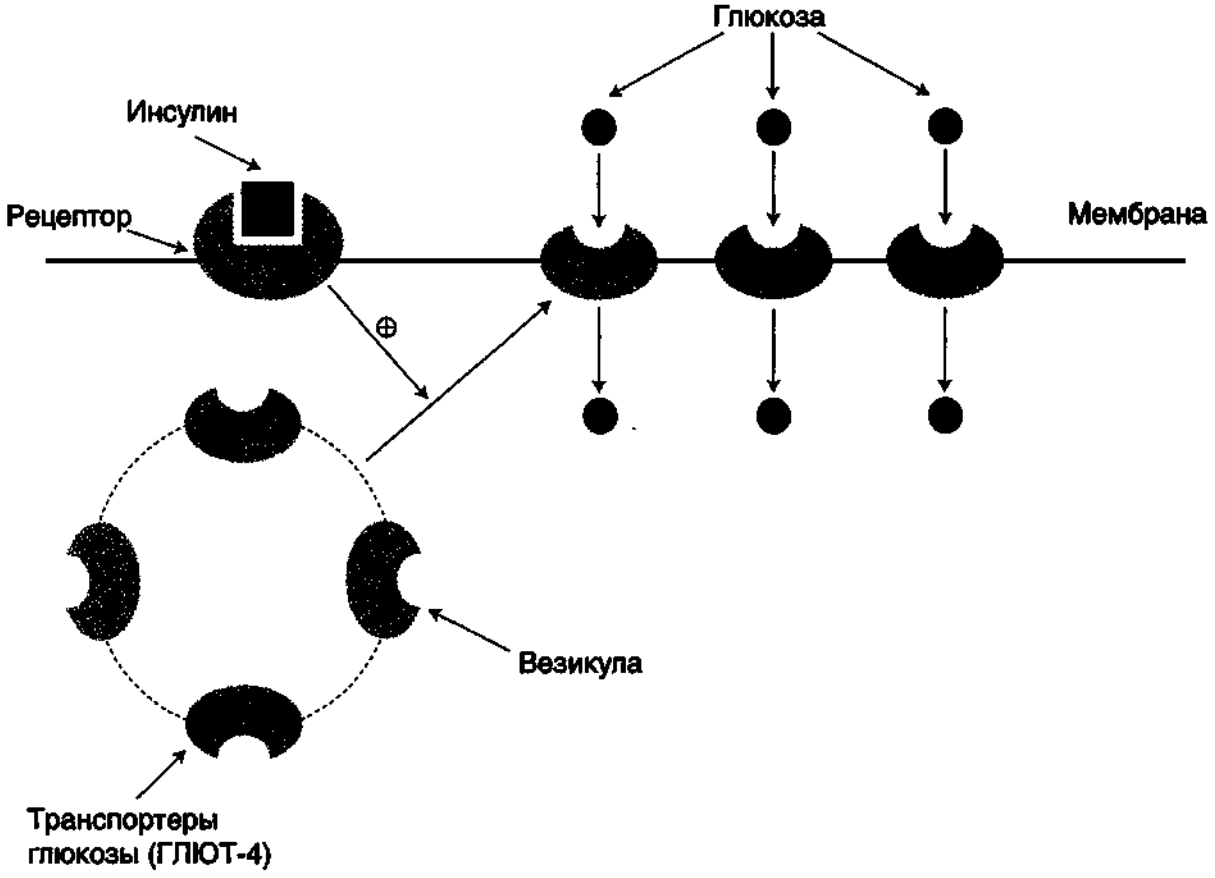



**Рис. 6.3.** Стимуляция инсулином перемещения транспортеров глюкозы из цитоплазмы в плазматическую мембрану.

- Часть инсулинового рецептора, выступающая наружу, связывает инсулин.
- Часть инсулинового рецептора, обращенная внутрь клетки, фосфорилирует белки, которые затем служат сигналом для перемещения транспортеров глюкозы.
- Транспортер, в составе содержащих его везикул перемещается к плазматической мембране клетки, включается в ее состав и переносит глюкозу в клетку.
- При снижении концентрации инсулина белок-транспортер возвращается внутрь клетки и транспорт глюкозы прекращается.

Все типы ГЛЮТ могут находиться как в плазматической мембране, так и в цитозольных везикулах. В отсутствие инсулина ГЛЮТ-4 (и в меньшей мере ГЛЮТ-1) почти полностью находится в цитоплазме. Влияние инсулина на такие клетки приводит к перемещению везикул, содержащих ГЛЮТ, к плазматической мембране и их слиянию с ней, после чего возможен облегченный транспорт глюкозы в эти клетки. После снижения концентрации инсулина в крови белки-транспортеры глюкозы снова перемещаются в цитозоль (рис. 6.3).

5. В клетки печени глюкоза проходит при участии ГЛЮТ-2, независимого от инсулина. Концентрация глюкозы в гепатоцитах в период пищеварения повышается соответственно ее уровню в крови воротной вены. В этих условиях фосфорилирование глюкозы в гепатоцитах обеспечивается свойствами глюкокиназы, которая имеет высокое значение $K_м$ (12 ммоль) и не ингибируется продуктом реакции (см. раздел 2). Кроме того, ГЛЮТ-2 также имеет высокую $K_м$. Следовательно, скорость поступления глюкозы в гепатоциты и ее фосфорилирование увеличиваются в период пищеварения пропорционально повышению ее концентрации в крови. Хотя инсулин и не влияет на транспорт глюкозы, он усиливает приток глюкозы в гепатоцит в период пищеварения косвенным путем, индуцируя синтез глюкокиназы и ускоряя тем самым фосфорилирование глюкозы.

6. Транспорт глюкозы из первичной мочи в клетки канальцев происходит путем вторично-активного транспорта подобно тому, как это происходит с люминальной стороны кишечника в клетки. Благодаря этому глюкоза может поступать в клетки даже в том случае, если ее концентрация в просвете кишечника или в первичной моче меньше, чем в клетках. Глюкоза реабсорбируется из первичной мочи почти полностью (на 99%) к конечной части канальцев.

**Таблица 6.4.** Пути транспорта глюкозы

| Маршрут глюкозы | Способ транспорта |
|---|---|
| Просвет кишечника → клетки слизистой оболочки | |
| Клетки кишечника → кровь | |
| Кровь → клетки тканей | |
| Первичная моча → клетки канальцев → кровь | |

## 6.2.1. Задания

1. Изучите рис. 6.2, 6.3 и табл. 6.3.
2. Впишите в табл. 6.4 способ транспорта глюкозы по разным маршрутам.

## 6.2.2. Проверьте ваши знания

1. **Инсулинзависимые переносчики глюкозы имеются в клетках:**
   А. Жировой ткани.
   Б. Мозга.
   В. Кишечника.
   Г. Скелетных мышц.
   Д. Поджелудочной железы.
2. **Транспорт глюкозы из крови в клетки мышечной и жировой ткани происходит:**
   А. Во время пищеварения.
   Б. Против градиента концентрации.
   В. В зависимости от инсулина.
   Г. При участии $Na^+$,$K^+$-АТРазы.
   Д. При участии ГЛЮТ-4.
3. **Транспорт глюкозы в клетки мозга происходит:**
   А. По градиенту концентрации.
   Б. Не зависит от инсулина.
   В. По механизму симпорта.
   Г. С участием ГЛЮТ-4.
   Д. С затратой энергии АТР.
4. **Транспорт глюкозы в клетки слизистой оболочки кишечника происходит:**
   А. После завершения пищеварения (3—5 ч после приема пищи).
   Б. Путем активного транспорта, когда ее концентрация в просвете кишечника меньше, чем в клетках.
   В. Путем простой диффузии, если ее концентрация в клетках низкая.
   Г. С участием $Na^+$,$K^+$-АТФазы.
   Д. С участием белков-переносчиков.
5.
   А. Фруктоза.
   Б. Галактоза.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Транспорт из просвета кишечника в клетки слизистой оболочки не зависит от работы $Na^+$,$K^+$-насоса.
   2. В клетки печени из крови транспортируется при участии ГЛЮТ-2.
   3. Из клеток кишечника во внеклеточную жидкость транспортируется путем облегченной диффузии.
   4. Из просвета кишечника в клетки слизистой оболочки проходит с помощью вторично-активного транспорта.

# ТЕМА 6.3. КАТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ. АЭРОБНЫЙ И АНАЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ

1. **Гликолиз** – процесс окисления глюкозы, в результате которого происходит расщепление глюкозы с образованием 2 молекул пирувата (аэробный гликолиз; рис. 6.4, реакции 1–10) или 2 молекул лактата (анаэробный гликолиз; см. рис. 6.4, реакции 1–11).

2. **Аэробный и анаэробный гликолитический путь** начинается с фосфорилирования глюкозы (см. рис.

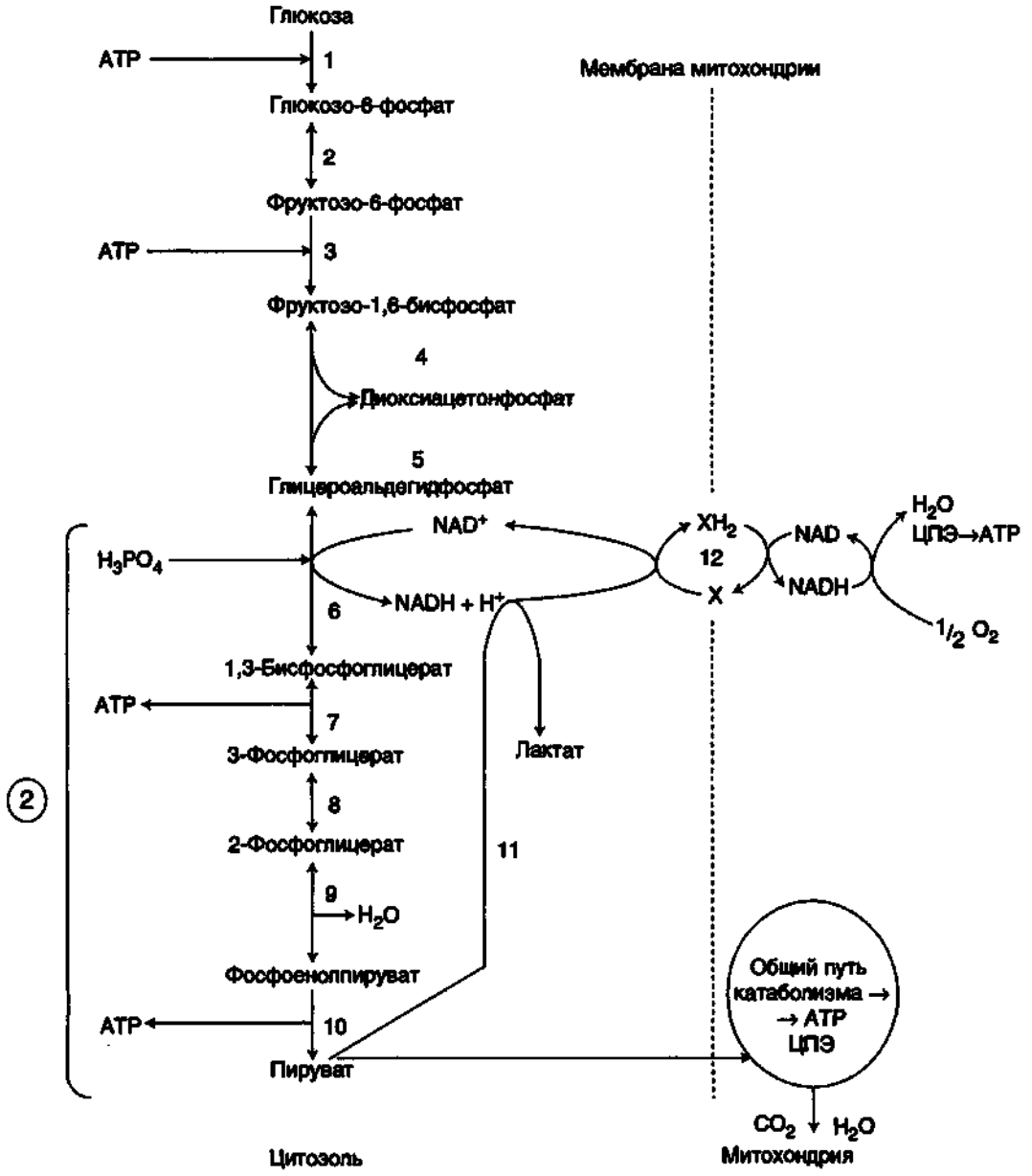



**Рис. 6.4. Аэробный и анаэробный распад глюкозы.**
1–11 – реакции гликолиза; 12 – челночный механизм транспорта водорода в митохондрии.
② – стехиометрический коэффициент.

6.4, реакция 1). Во многих тканях реакцию фосфорилирования катализирует гексокиназа, в паренхиматозных клетках печени эту реакцию выполняет глюкокиназа ($K_м$ глюкокиназы = 12 ммоль/л, $K_м$ гексокиназы < 0,1 ммоль/л). Образование глюкозо-6-фосфата в клетке – это своеобразная ловушка для глюкозы, так как мембрана клетки непроницаема для фосфорилированной глюкозы (нет соответствующих транспортных белков).

3. В аэробном и анаэробном гликолизе можно выделить два этапа:

Превращение глюкозы в 2 молекулы глицероальдегидфосфата (см. рис. 6.4, реакции 1–5). Эти реакции протекают с потреблением 2 молекул АТР.

Превращение глицероальдегидфосфата в пируват или лактат (см. рис. 6.4, реакции 6–10 или 6–11). Эти реакции связаны с образованием АТР.

4. Все промежуточные соединения превращения глюкозы в пируват находятся в фосфорилированной форме; источником фосфатных групп в реакциях фосфорилирования являются АТР и $H_3PO_4$.

5. **Регенерация** $NAD^+$, необходимого для окисления новых молекул глицеральдегидфосфата, происходит:

- При аэробном гликолизе посредством ЦПЭ. При этом водород транспортируется в митохондрии с помощью челночного механизма при участии переносчика X (реакция 12). Существует 2 типа челночных механизмов (рис. 6.5 и 6.6).
- При анаэробном гликолизе независимо от ЦПЭ. В этом случае окисление NADH осуществляется в результате превращения путем восстановления пирувата в лактат (реакция 11).

6. **Образование АТР** при гликолизе может идти двумя путями: либо **субстратным фосфорилированием**, когда для синтеза АТР из ADP и $H_3PO_4$ используется энергия макроэргической связи субстрата (см. рис. 6.4, реакции 7, 10), либо путем **окислительного фосфорилирования** за счет энергии переноса электронов и протонов по ЦПЭ.

7. Все этапы гликолитического пути глюкозы происходят в цитозоле. Большинство реакций гликолиза, за исключением 3 (реакции 1, 3, 10), обратимо.

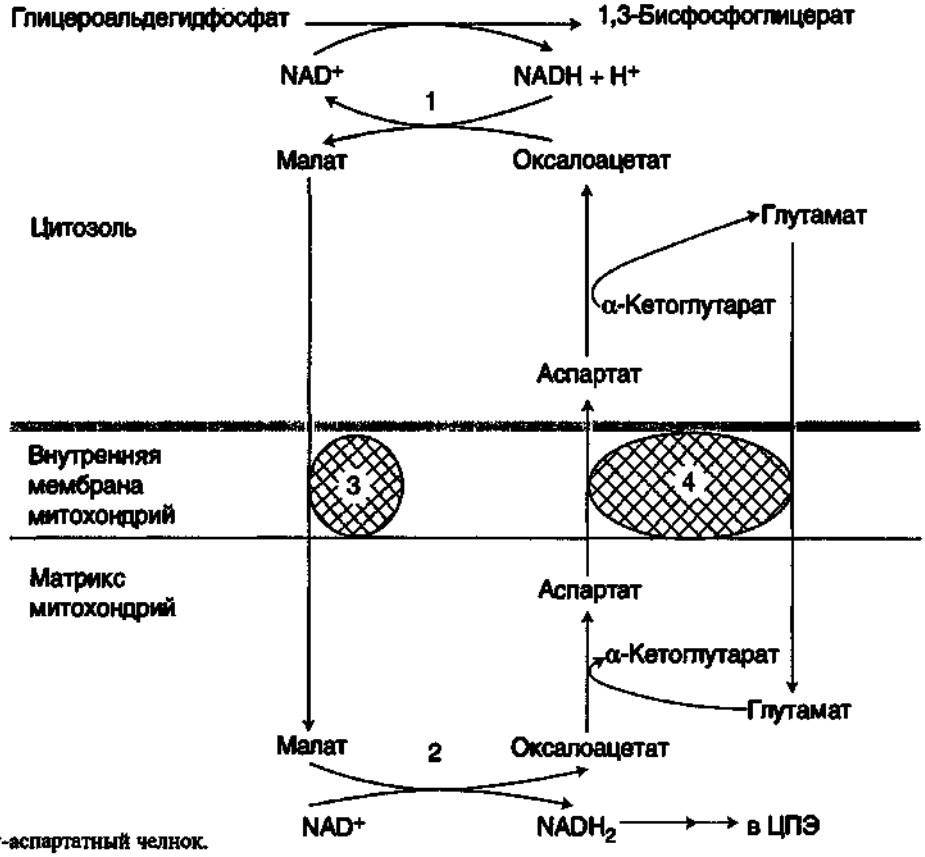



**Рис. 6.5.** Малат-аспартатный челнок.
1, 2 – окислительно-восстановительные реакции, обеспечивающие транспорт водорода из цитозоля в митохондрии на ЦПЭ; 3, 4 – транслоказы, обеспечивающие транспорт малата, аспартата и глутамата через мембрану митохондрий.

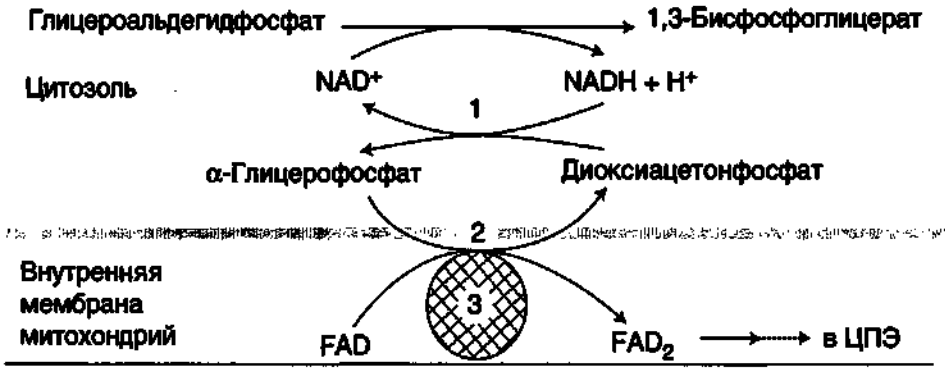



**Рис. 6.6.** Глицерофосфатный челнок.
1, 2 – окислительно-восстановительные реакции, обеспечивающие транспорт водорода из цитозоля в митохондрии на ЦПЭ; 3 – ФАД-зависимая α-глицерофосфатдегидрогеназа.

8. **Аэробный распад глюкозы** включает реакции аэробного гликолиза (см. рис. 6.4, реакции 1–10) и последующее окисление пирувата в общем пути катаболизма. Таким образом, аэробный распад глюкозы – процесс полного окисления ее до $CO_2$ и $H_2O$, а аэробный гликолиз – это часть аэробного распада глюкозы (рис. 6.7).

9. **Анаэробный распад глюкозы** и анаэробный гликолиз включают реакции специфического распада глюкозы до лактата (см. рис. 6.4, реакции 1–11), т.е. термины «анаэробный распад глюкозы» и «анаэробный гликолиз» – синонимы.

10. Анаэробный распад глюкозы происходит в мышцах в первые минуты мышечной работы, в эритроцитах, в которых нет митохондрий, а также в различных органах при недостаточном снабжении их кислородом.

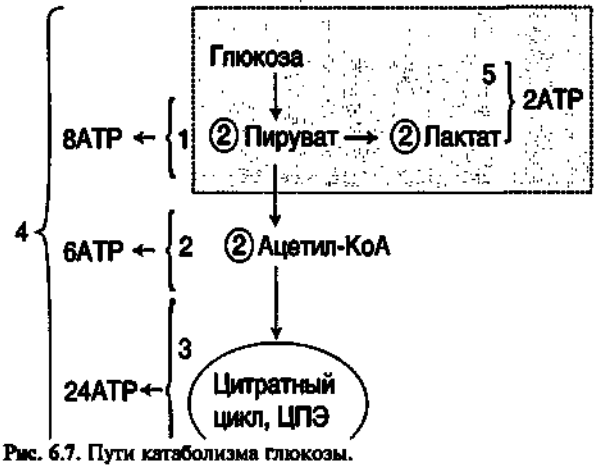



**Рис. 6.7.** Пути катаболизма глюкозы.
1 – аэробный гликолиз; 2, 3 – общий путь катаболизма; 4 – аэробный распад глюкозы; 5 – анаэробный распад глюкозы (в рамке). ② – стехиометрический коэффициент.

## 6.3.1. Задания

1. Напишите и выучите:
   - суммарное уравнение аэробного гликолиза;
   - суммарное уравнение анаэробного распада глюкозы;
   - реакции, происходящие с использованием АТР (формулами);
   - реакции, сопряженные с синтезом АТР (формулами);
   - окислительно-восстановительные реакции, происходящие в анаэробном гликолизе (формулами).
2. Умейте писать схемы аэробного и анаэробного гликолиза.
3. Запомните обратимые и необратимые реакции гликолиза.
4. Запомните, в каких тканях и в каких условиях наиболее активно происходит анаэробный катаболизм глюкозы.
5. Впишите в табл. 6.5 количество использованных (-АТР) или синтезированных (+АТР) молекул АТР на отдельных этапах аэробного распада глюкозы. Подсчитайте суммарный энергетический эффект окисления 1 молекулы глюкозы до $CO_2$ и $H_2O$.

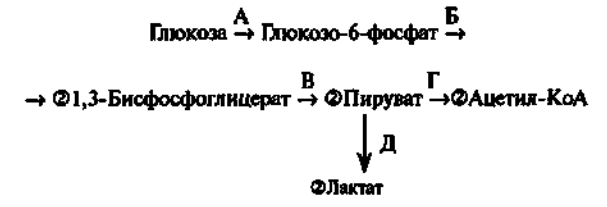
**Таблица 6.5.** Энергетический эффект аэробного распада глюкозы

| Этапы аэробного распада глюкозы | -АТР | +АТР | Способ фосфорилирования |
|---|---|---|---|
| ① Глюкоза→ ② Глицероальдегидфосфат<br>② Глицероальдегидфосфат→ ② 1,3-бисфосфоглицерат<br>② 1,3-Бисфосфоглицерат→ ② Пируват<br>② Пируват → ② Ацетил-КоА<br>② Ацетил-КоА → $4CO_2$ (2 оборота цитратного цикла) | | | |
| Суммарный результат | | | |

Примечание. ② – стехиометрический коэффициент.

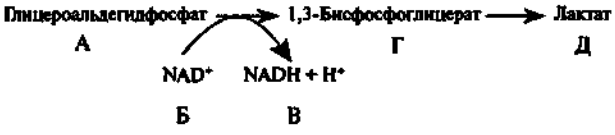
## 6.3.2. **Проверьте ваши знания**

**1. Подберите характеристику этапов катаболизма глюкозы, обозначенных буквами:**




1. Происходят дегидрирование и декарбоксилирование.
2. Сопряжен с синтезом АТР в аэробных условиях без участия ЦПЭ.
3. Суммарный энергетический эффект этапа в аэробных условиях составляет 5 АТР.

**2. Подберите характеристику метаболитов гликолиза, обозначенных буквами:**




1. Содержит макроэргическую связь.
2. Восстанавливает пируват.
3. Окисляется пируватом.

**3. В аэробном гликолизе:**

А. $NAD^+$.
Б. АТР.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Регенерируется в ЦПЭ.
2. Конечный продукт.
3. Образуется в реакции 3-Фосфоглицерат → 2-фосфоглицерат.
4. Синтез сопряжен с ЦПЭ.

**4. Конечным продуктом аэробного гликолиза является:**

А. $CO_2$.
Б. $H_2O$.
В. NADH.
Г. Лактат.
Д. Пируват.

**5. На каком этапе происходят две окислительно-восстановительные реакции?**

А. Глюкоза ----------→ Фруктоза-6-фосфат
Б. Фруктозо-1,6-бисфосфат ----------→ ----------→ ② Глицероальдегидфосфат.
В. Глицероальдегидфосфат ----------→ Пируват.
Г. Пируват ----------→ Ацетил-КоА.
Д. Глицероальдегидфосфат ----------→ Лактат.

**6. На каком этапе аэробного гликолиза используются 2 моль АТР и синтезируются 6 моль АТР (суммарный эффект этапа – 4 моль АТР)?**

А. Глюкоза----------→ ②Пируват.
Б. Глицероальдегидфосфат ----------→ Пируват.
В. Глюкоза----------→ ②Бисфосфоглицерат.
Г. 3-Фосфоглицерат ----------→ Пируват.
Д. Фруктозо-6-фосфат ----------→ ②Пируват.

**7. Ферменты анаэробного гликолиза:**

А. Фосфофруктокиназа.
Б. Пируваткиназа.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Катализирует реакцию, протекающую с затратой АТР.
2. Фосфорилирует ADP.
3. Катализирует необратимую реакцию.
4. Катализирует реакцию дегидрирования.

**8.**

А. Аэробный гликолиз.
Б. Анаэробный гликолиз.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Требует постоянной регенерации NAD.
2. Акцептором водорода от NADH является пируват.
3. Сопряжен с синтезом 38 моль АТР на 1 моль глюкозы.
4. Источник энергии для эритроцитов.

**9.**

А. Глюкокиназа.
Б. Гексокиназа.
В. Оба фермента.
Г. Ни один.

1. Обеспечивает превращение глюкозы в клетке даже при ее низкой концентрации в крови.
2. Фосфорилирует глюкозу в печени в период пищеварения.
3. Катализирует необратимую реакцию.
4. Катализирует реакцию, в которой расходуется АТР.

**10. Выберите утверждения, правильно отражающие работу глицерол-3-фосфатного челночного механизма:**

А. В цитозоле окисление NADH происходит в процессе превращения дигидроксиацетонфосфата в глицерол-3-фосфат.
Б. Образующийся глицеролфосфат транспортируется к внутренней мембране митохондрий.
В. Глицеролфосфат является донором электронов для FAD-зависимой дегидрогеназы.
Г. Энергия переноса электронов на кислород обеспечивает синтез 2 моль АТР.
Д. Все верно.

**11. Выберите утверждение, правильно характеризующее оба челночных механизма:**

А. Серия реакций, обеспечивающих перенос восстановительных эквивалентов от NADH в ЦПЭ.

Б. Образующийся в цитозоле в ходе окислительно-восстановительной реакции продукт с помощью белков-переносчиков транспортируется на внутреннюю мембрану митохондрий.

В. Регенерируемый в цитозоле $NAD^+$ повторно участвует в гликолизе.

Г. Окисление NADH посредством челночных механизмов обеспечивает образование ATP в аэробном гликолизе.

Д. Все верно.

---

# ТЕМА 6.4. СТРОЕНИЕ ГЛИКОГЕНА. СИНТЕЗ И РАСПАД ГЛИКОГЕНА

**1. Гликоген представляет собой разветвленный полисахарид, мономером которого является глюкоза.** Остатки глюкозы соединены в линейных участках α1,4 гликозидными связями, а в местах разветвления – α1,6. Молекула гликогена более разветвлена, чем крахмал, точки ветвления встречаются через каждые 8–10 остатков глюкозы.

**2. Гликоген – основной резервный полисахарид в клетках животных.** Гликоген плохо растворим в воде и не влияет на осмотическое давление в клетке, поэтому в клетке депонируется гликоген, а не свободная глюкоза.

3. Разветвленная структура гликогена создает большое количество концевых мономеров. Это способствует работе ферментов, отщепляющих или присоединяющих мономеры при распаде или синтезе гликогена, так как эти ферменты могут одновременно работать на нескольких ветвях молекулы гликогена.

**4. Гликоген депонируется главным образом в печени и скелетных мышцах.** Гликоген хранится в цитозоле клеток в форме гранул. С гранулами связаны и некоторые ферменты, участвующие в обмене гликогена, что облегчает им взаимодействие с субстратом. Синтез и распад гликогена протекают разными метаболическими путями (рис. 6.8 и 6.9).

**5. Гликоген синтезируется в период пищеварения** (1–2 ч после приема углеводной пищи). Синтез гликогена требует энергии. При включении одного мономера в полисахаридную цепь протекают 2 реакции, сопряженные с расходованием ATP и UTP (см. рис. 6.8, реакции 1 и 3).

**6. Мобилизация гликогена** происходит в основном **в период между приемами пищи и ускоряется во время физической работы.** Этот процесс происходит путем последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата с помощью гликогенфосфорилазы (см. рис. 6.9). Этот фермент не расщепляет α1,6-гликозидные связи в местах разветвлений, поэтому необходимы еще 2 фермента, после действия которых глюкозный остаток в точке ветвления освобождается в форме свободной глюкозы (см. рис. 6.9, реакции 2, 3). Гликоген распадается до глюкозо-6-фосфата без затрат ATP.

7. Распад гликогена в печени и мышцах имеет одну различающую их реакцию, обусловленную наличием в печени фермента фосфатазы глюкозо-6-фосфата (табл. 6.6).

8. Присутствие в печени глюкозо-6-фосфатазы обусловливает главную функцию гликогена печени – освобождение глюкозы в кровь в период между приемами пищи и использование ее другими органами. Таким образом, мобилизация гликогена печени обеспечивает содержание глюкозы в крови на постоянном уровне. Это обстоятельство является обязательным условием для работы других органов и особенно мозга. Через 10–18 ч после приема пищи запасы гликогена в печени значительно истощаются, а голодание в течение 24 ч приводит к полному его исчезновению. Глюкозо-6-фосфатаза содержится также в почках и клетках кишечника.

9. Функция мышечного гликогена заключается в высвобождении глюкозо-6-фосфата, используемого в самой мышце для окисления и получения энергии.

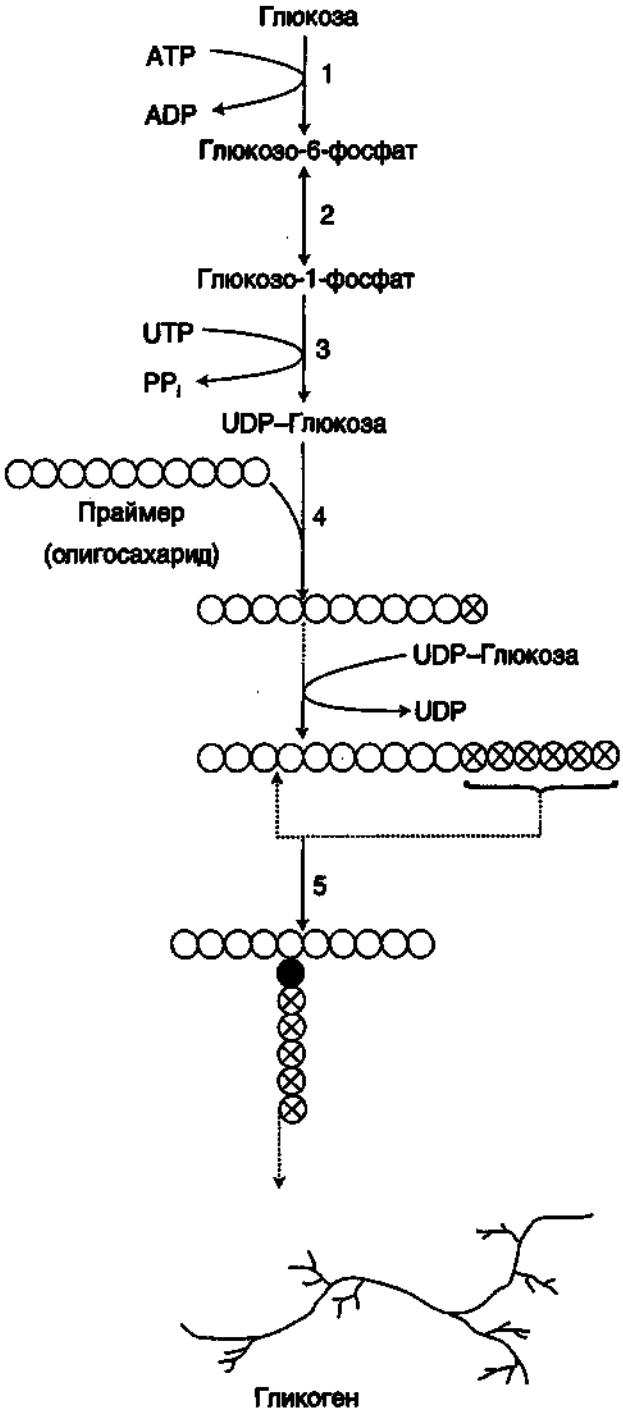



**Рис. 6.8.** Синтез гликогена.
1 – глюкокиназа или гексокиназа; 2 – фосфоглюкомутаза; 3 – UDP-глюкопирофосфорилаза; 4 – гликогенсинтаза (глюкозилтрансфераза); 5 – фермент ветвления (амило-1,4 → 1,6-глюкозилтрансфераза).
○,⊗ – глюкозные остатки;
● – глюкозный остаток в точке ветвления.

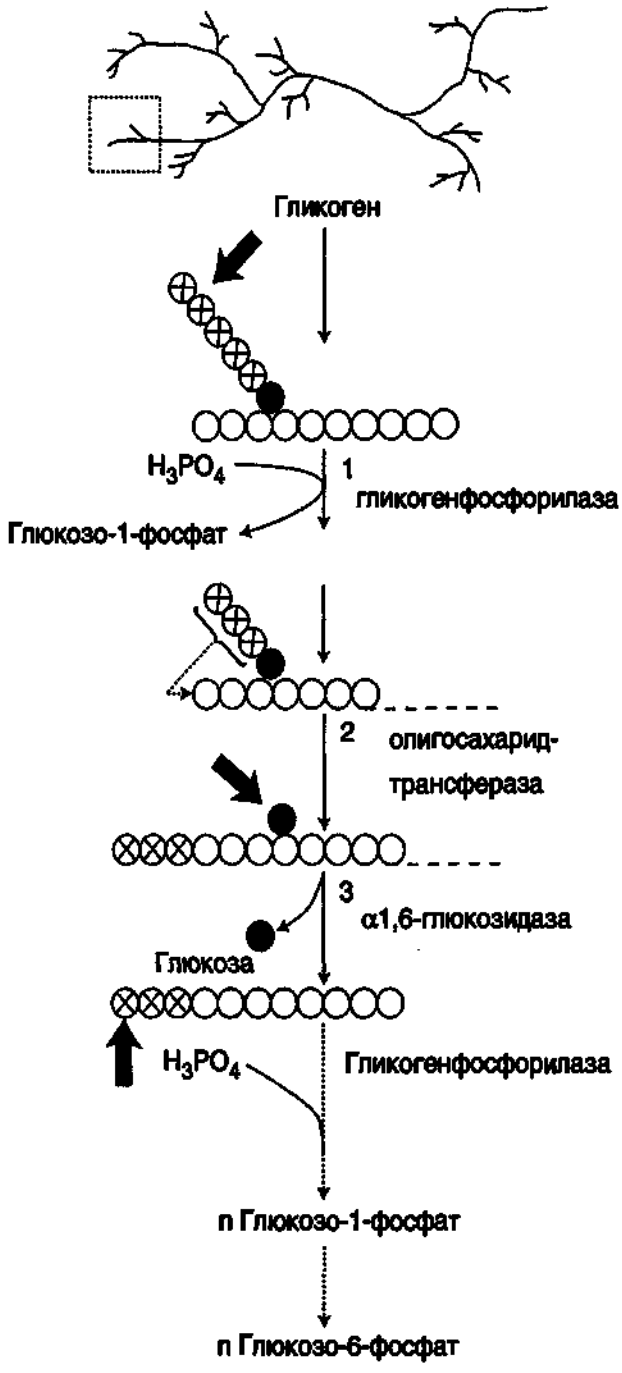



**Рис. 6.9.** Распад гликогена.
В рамке – фрагмент гликогена с точкой ветвления; ● – глюкозный остаток, связанный α1,6-гликозидной связью;
○,⊗ – глюкозные остатки в линейных участках и боковых ветвях, связанные α1,4-гликозидной связью.

**Таблица 6.6.** Особенности мобилизации гликогена в печени и в мышцах

| | Печень | Мышцы |
|---|---|---|
| Схема процесса | Гликоген<br>↓<br>Глюкозо-1-фосфат<br>↓<br>Глюкозо-6-фосфат<br>↓ → $H_3PO_4$<br>Глюкоза<br>↓<br>В кровь | Гликоген<br>↓<br>Глюкозо-1-фосфат<br>↓<br>Глюкозо-6-фосфат<br>↓<br>Аэробный или анаэробный распад |
| Особенности процессов | Фосфатаза катализирует дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата. Свободная глюкоза поступает в кровь | Фосфатаза глюкозо-6-фосфата отсутствует |
| Физиологическое значение | Гликоген используется для поддержания концентрации глюкозы в крови и снабжения глюкозой других органов в период между приемами пищи | Гликоген используется для энергообеспечения только самих мышц |

## 6.4.1. Задания

1. Запомните:
   - из каких мономеров построена молекула гликогена;
   - какие связи соединяют мономеры в молекуле гликогена;
   - в каких органах преимущественно откладывается гликоген.
2. Выучите реакции синтеза и распада гликогена, умейте писать их формулами и в виде схемы, запомните ферменты. Запомните необратимые стадии процессов и реакции, связанные с потреблением энергии.
3. Ответьте на вопросы:
   а) какие ферменты расщепляют α1,4-гликозидные связи в молекуле гликогена? Какие продукты при этом образуются?
   б) может ли фосфорилированная глюкоза поступать из клетки в кровь?
   в) какие превращения необходимы для образования в печени свободной глюкозы?
   г) какой фермент расщепляет α1,6-гликозидные связи? Какой продукт при этом образуется?
   д) почему резервной формой является гликоген, а не глюкоза?
   е) почему в организме человека и животных резервную функцию выполняет гликоген, а не крахмал и клетчатка, также построенные из глюкозных остатков? Ответ аргументируйте особенностями структуры.

## 6.4.2. Проверьте ваши знания

1. **Гликогенсинтаза:**
   А. В качестве субстрата использует уридиндифосфатглюкозу.
   Б. Катализирует необратимую реакцию.
   В. Локализована в митохондриях.
   Г. Катализирует образование α1,6-гликозидных связей.
   Д. Катализирует образование связей в линейных участках полимера.
2. **Гликогенфосфорилаза катализирует:**
   А. Образование глюкозо-6-фосфата.
   Б. Расщепление связей в точках ветвления.
   В. Образование свободной глюкозы.
   Г. Образование глюкозо-1-фосфата.
   Д. Реакцию с участием АТР.
3. 
   А. Гликоген мышц.
   Б. Гликоген печени.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Находится в клетках в виде гранул.
   2. Обеспечивает глюкозой мозг при голодании.
   3. Молекула сильно разветвлена, что затрудняет ее мобилизацию.
   4. Содержание в ткани зависит от ритма питания.
4. 
   А. Распад гликогена в печени.
   Б. Распад гликогена в мышцах.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Поддерживает постоянное содержание глюкозы в крови в период между приемами пищи.
   2. Происходит с образованием продукта, используемого только в клетках органа.
   3. Происходит с использованием энергии UTP.
   4. Происходит с участием неорганического фосфата.

# ТЕМА 6.5. РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И РАСПАДА ГЛИКОГЕНА

1. Переключение процессов синтеза и мобилизации гликогена в печени происходит при переходе состояния пищеварения в постабсорбтивный период или состояния покоя на режим мышечной работы. В переключении этих метаболических путей в печени участвуют инсулин, глюкагон и адреналин, а в мышцах – инсулин и адреналин.

2. Влияние этих гормонов на синтез и распад гликогена осуществляется путем изменения в противоположном направлении активности 2 ключевых ферментов – **гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы** – с помощью их фосфорилирования и дефосфорилирования (рис. 6.10).

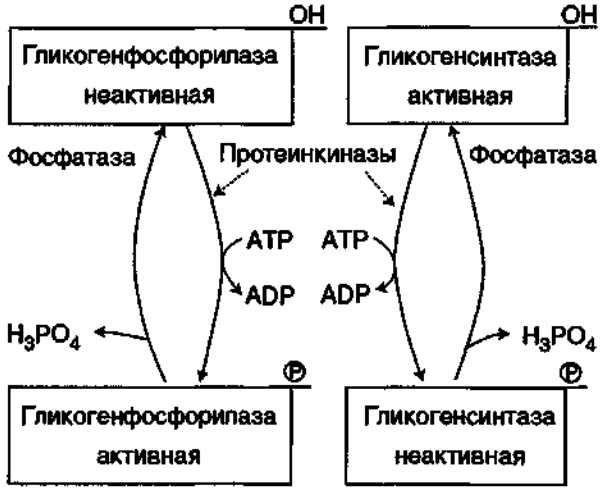



**Рис. 6.10.** Изменение активности гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы.
Фермент-ОН – нефосфорилированная форма; фермент-Ⓟ – фосфорилированная форма; Ⓟ – фосфатный остаток.

**3. Первичным сигналом для синтеза инсулина и глюкагона является изменение концентрации глюкозы в крови.** Инсулин и глюкагон постоянно присутствуют в крови, но при переходе из абсорбтивного состояния в постабсорбтивное изменяется их относительная концентрация – **инсулин-глюкагоновый индекс**. Таким образом, главным переключающим фактором в печени является инсулин-глюкагоновый индекс.

4. В постабсорбтивном периоде инсулин-глюкагоновый индекс снижается и решающим фактором является влияние глюкагона, который стимулирует распад гликогена в печени. Механизм действия глюкагона включает каскад реакций, приводящий к активации гликогенфосфорилазы (рис. 6.11).

5. В период пищеварения преобладающим является влияние инсулина, так как инсулин-глюкагоновый индекс в этом случае повышается. Под влиянием инсулина происходит:

а) стимуляция транспорта глюкозы в клетки мышечной ткани (см. рис. 6.3);

б) изменение активности ферментов путем фосфорилирования и дефосфорилирования. Так, например, инсулин активирует фосфодиэстеразу и снижает концентрацию cAMP в клетке. Кроме этого, инсулин активирует фосфатазу гликогенсинтазы, последняя дефосфорилируется и переходит в активное состояние;

в) изменение количества некоторых ферментов путем индукции и репрессии их синтеза. Например, инсулин индуцирует синтез глюкокиназы, ускоряя тем самым фосфорилирование глюкозы в печени.

6. Адреналин имеет сходный с глюкагоном механизм действия на клетки печени (см. рис. 6.11). Но возможно включение и другой эффекторной системы передачи сигнала в клетку печени (рис. 6.12). Тип рецепторов, с которыми взаимодействует адреналин, определяет, какая система будет использована. Так, взаимодействие адреналина с $\beta_2$-рецепторами клеток печени приводит в действие аденилатциклазную систему (см. рис. 6.11). Взаимодействие же адреналина с $\alpha_1$-рецепторами включает инозитолфосфатный механизм трансмембранной передачи гормонального сигнала (см. рис. 6.12). Результатом действия обеих систем являются фосфорилирование ключевых ферментов и переключение синтеза гликогена на его распад. Подробнее о механизмах трансмембранной передачи сигнала см. в разделе 4.

7. Активация адреналином мышечной гликогенфосфорилазы происходит иначе, так как распад гликогена в скелетных мышцах стимулируется мышечными сокращениями (рис. 6.13). Киназа фосфорилазы ($Ca^{2+}$-зависимая) активируется при мышечной работе под влиянием нервного импульса, так как в саркоплазме в этом случае возрастает концентрация ионов кальция. Это еще один механизм ускорения распада гликогена в мышце. Результатом дей-

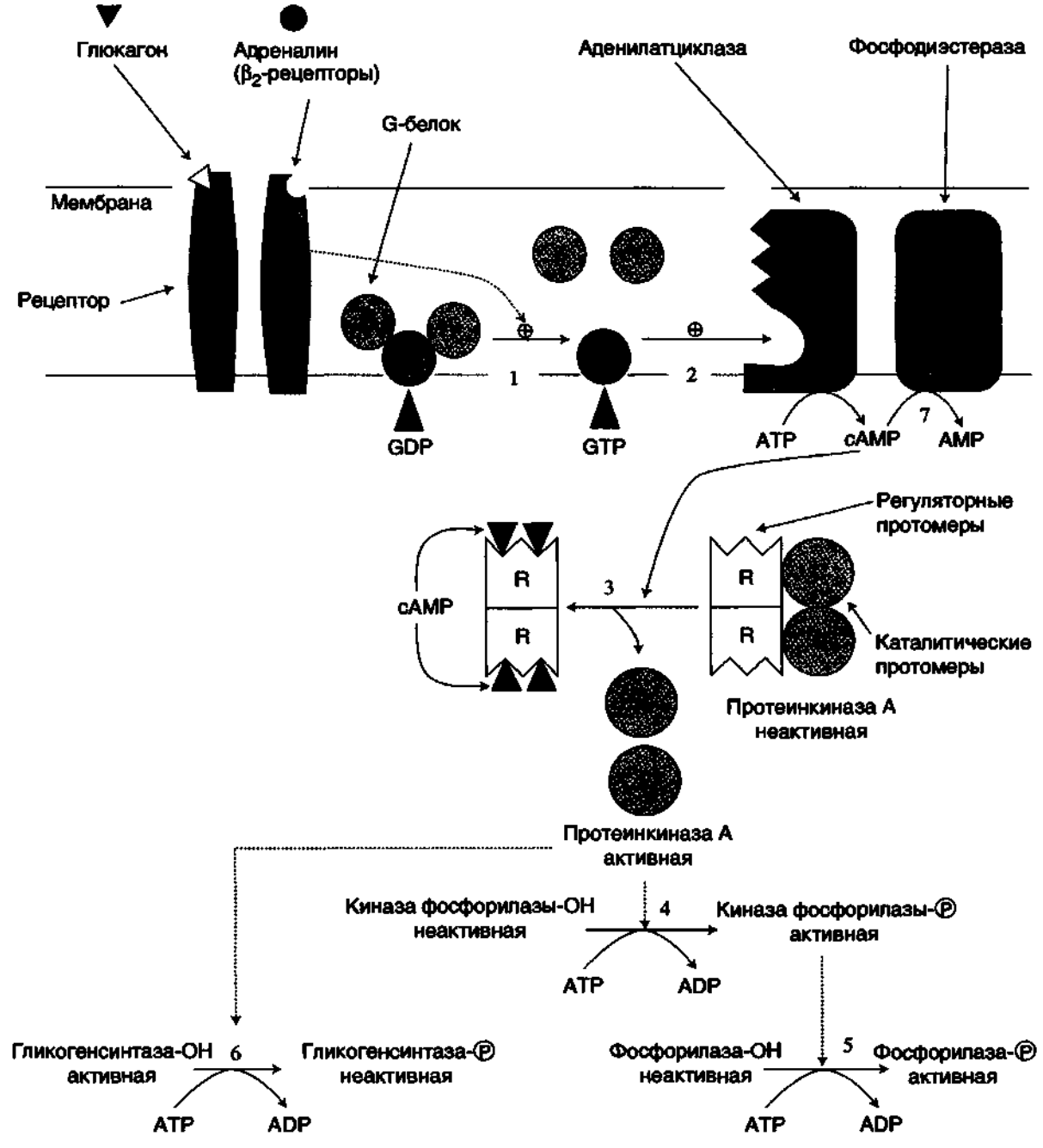



**Рис. 6.11.** Регуляция синтеза и распада гликогена в печени глюкагоном и адреналином.
Ⓟ – остаток фосфорной кислоты.
1 – глюкагон и адреналин взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами. Комплекс гормон–рецептор влияет на конформацию G-белка, вызывая диссоциацию его на протомеры и замену в α-субъединице GDP на GTP; 2 – α-субъединица, связанная с GTP, активирует аденилатциклазу, которая катализирует синтез cAMP из ATP; 3 – в присутствии cAMP протеинкиназа А (cAMP-зависимая) обратимо диссоциирует, освобождая обладающие каталитической активностью субъединицы С; 4 – протеинкиназа А активирует киназу фосфорилазы путем фосфорилирования; 5 – киназа фосфорилазы фосфорилирует гликогенфосфорилазу, превращая ее в активную гликогенфосфорилазу; 6 – протеинкиназа А фосфорилирует также гликогенсинтазу, переводя ее в неактивное состояние. В результате ингибирования гликогенсинтазы и активирования гликогенфосфорилазы гликоген включается в процесс распада; 7 – фосфодиэстераза катализирует распад cAMP и тем самым прекращает действие гормонального сигнала. Комплекс α-субъединица–GTP затем инактивируется за счет энергии распада GTP и реассоциации α-, β- и γ-субъединиц G-белка.

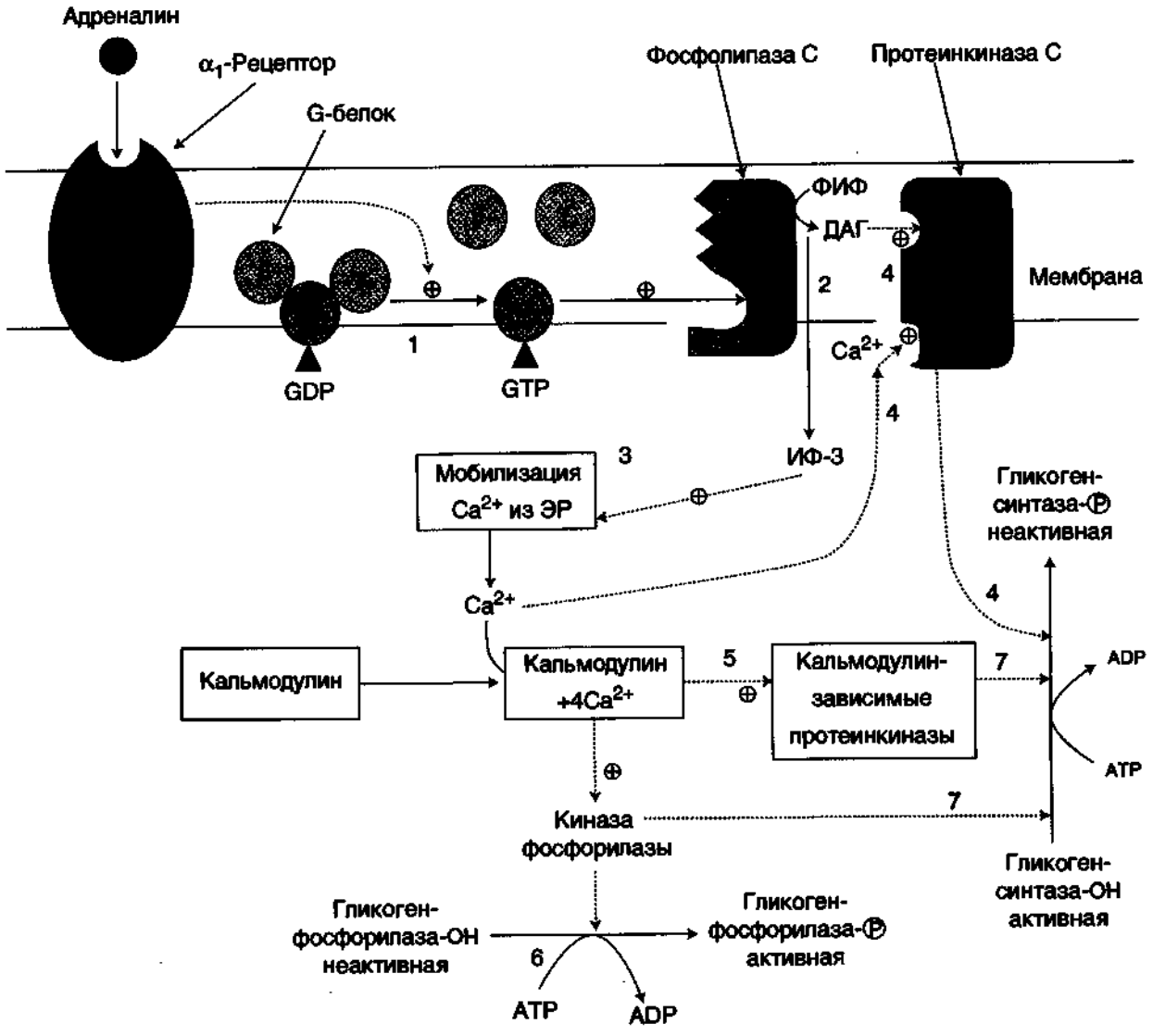



**Рис. 6.12.** Регуляция синтеза и распада гликогена в печени адреналином и $Ca^{2+}$.
**ФИФ** – фосфатидилинозитолбисфосфат; ИФ-3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; ДАГ – диацилглицерин; ЭР – эндоплазматический ретикулум. 1 – взаимодействие адреналина с $\alpha_1$-рецептором трансформирует сигнал через активацию G-белка на фосфолипазу С, переводя ее в активное состояние; 2 – фосфолипаза С гидролизует $ФИФ_2$ на $ИФ_3$ и ДАГ; 3 – $ИФ_3$ активирует мобилизацию $Ca^{2+}$ из ЭР; 4 – $Ca^{2+}$ и ДАГ активируют протеинкиназу С. Протеинкиназа С фосфорилирует гликогенсинтазу, переводя ее в неактивное состояние; 5 – комплекс $4Ca^{2+}$–кальмодулин активирует киназу фосфорилазы и кальмодулинзависимые протеинкиназы; 6 – киназа фосфорилазы фосфорилирует гликогенфосфорилазу и тем самым ее активирует; 7 – активные формы 3 ферментов (кальмодулинзависимая протеинкиназа, киназа фосфорилазы и фосфолипаза С) фосфорилируют гликогенсинтазу в различных центрах, переводя ее в неактивное состояние.

ствия адреналина в мышцах также являются активация cAMP-зависимых протеинкиназ и активация фосфорилазы путем ее фосфорилирования.

8. При передаче сигнала от гормона через внутриклеточные посредники происходит значительное его усиление, поэтому активация фосфорилазы гликогена при участии любой системы передачи сигнала в клетку позволяет быстро образовать большое количество глюкозы из гликогена. В мышцах это имеет большое значение для совершения интенсивной работы в условиях стресса, например при убегании от опасности.

9. При умеренной нагрузке в мышцах действует другой механизм регуляции активности гликоген-

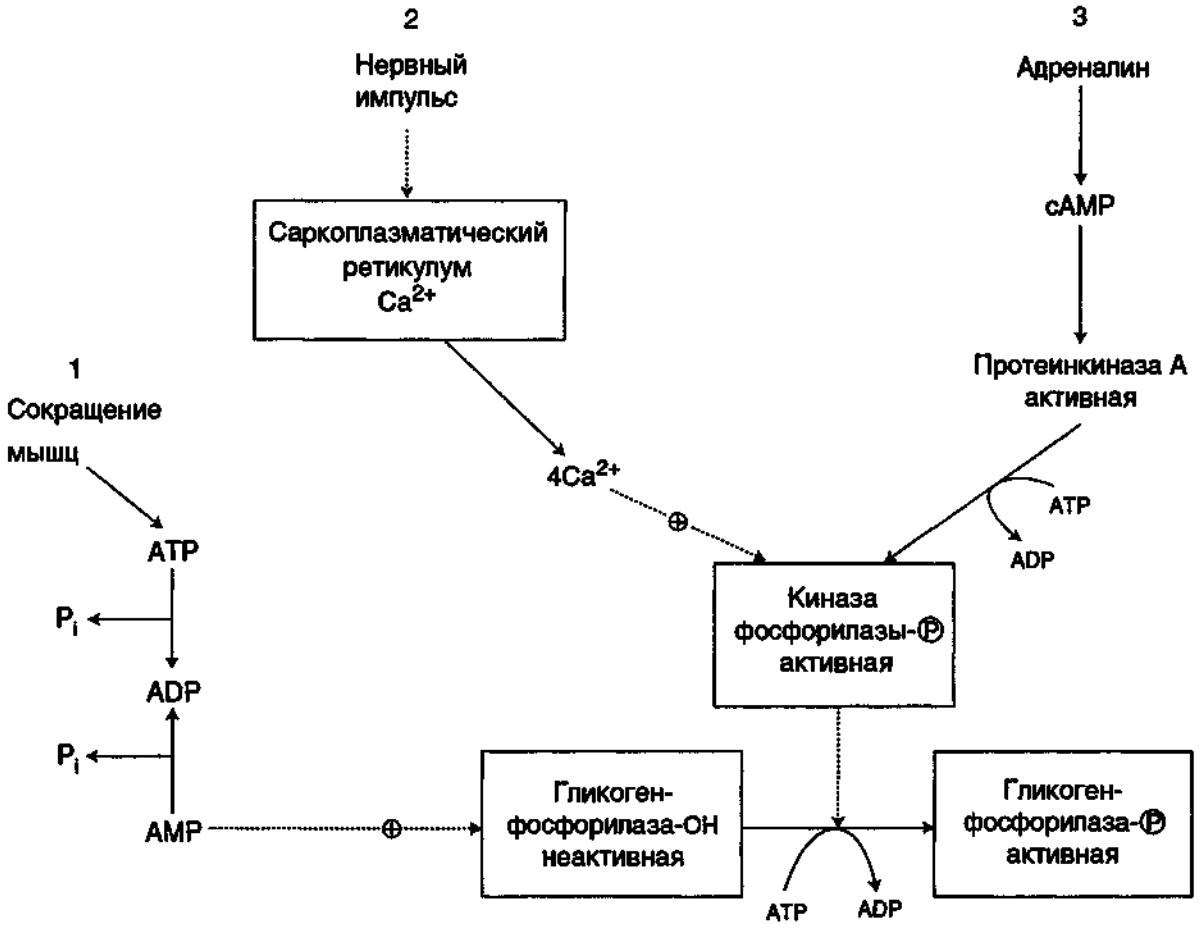



**Рис. 6.13.** Активация гликогенфосфорилазы мышц.
1 – аллостерическая активность гликогенфосфорилазы β. В процессе мышечного сокращения происходит деградация ATP с образованием AMP, который является аллостерическим активатором гликогенфосфорилазы; 2 – нервный импульс индуцирует освобождение $Ca^{2+}$ из саркоплазматического ретикулума. $Ca^{2+}$ образует комплекс с кальмодулином, способный активировать киназу фосфорилазы; 3 – активация гликогенфосфорилазы адреналином.

фосфорилазы – аллостерическая активация продуктами распада ATP (AMP).

10. При переходе из постабсорбтивного состояния в абсорбтивное или по окончании мышечной работы прекращается секреция гормонов и вся система возвращается в исходное неактивное состояние. Аденилатциклаза и фосфолипаза С инактивируются. cAMP разрушается фосфодиэстеразой, что вызывает переход всех внутриклеточных ферментов каскада в неактивную форму.

11. **Значение регуляции** скоростей синтеза и распада гликогена в печени заключается в обеспечении постоянства концентрации глюкозы в крови. Регуляция обмена гликогена в мышцах обеспечивает энергетическим материалом как интенсивную работу мышц, так и энергозатраты в состоянии покоя.

## 6.5.1. Задания

1. Напишите и запомните реакции синтеза и распада гликогена, катализируемые регуляторными ферментами.
2. Запомните реакции перехода ферментов из неактивного состояния в активное. Объясните молекулярные механизмы изменения активности ферментов.
3. Запомните механизм влияния инсулина, глюкагона и адреналина на скорость синтеза и распада гликогена. Выучите особенности влияния гормонов на эти процессы в печени и мышцах. Научитесь писать схемы аденилатциклазной и инозитолфосфатной систем передачи гормонального сигнала в клетку.

4. Впишите в табл. 6.7 лиганды (эффекторы), взаимодействие с которыми изменяет активность ферментов, участвующих в трансмембранной передаче гормонального сигнала в клетки печени (см. рис. 6.10–6.12). Отметьте характер изменения активности этих ферментов.

**Таблица 6.7.** Изменение активности ферментов трансмембранных сигнальных систем

| Ферменты | Лиганды ферментов | Изменение активности ферментов (↑ – повышение, ↓ – снижение) |
|---|---|---|
| Ферменты аденилатциклазной системы:<br>аденилатциклаза<br>протеинкиназа А<br>киназа фосфорилазы<br>гликогенфосфорилаза<br>гликогенсинтаза | | |
| Ферменты инозитолфосфатной системы:<br>фосфолипаза С<br>протеинкиназа С<br>киназа фосфорилазы<br>гликогенфосфорилаза<br>гликогенсинтаза | | |

## 6.5.2. Проверьте ваши знания

1. А. Гликогенсинтаза.
   Б. Гликогенфосфорилаза.
   В. Оба фермента.
   Г. Ни один.
   1. Дефосфорилирован в абсорбтивном периоде.
   2. Дефосфорилирование активируется инсулином.
   3. Фосфорилирование в печени активируется глюкагоном.
   4. Дефосфорилируется при участии специфической фосфатазы.

2. А. Инсулин.
   Б. Глюкагон.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Ускоряет распад гликогена в мышцах.
   2. Активирует фосфатазу гликогенсинтазы.
   3. Активирует реакцию cAMP→AMP.
   4. Влияет на проницаемость мембран клеток мозга для глюкозы.
3. **Выберите события, происходящие в печени под влиянием глюкагона, и расставьте их в порядке их протекания:**
   1. α-Протомер G-белка, связанный с GTP, активирует протеинкиназу С.
   2. Активирование аденилатциклазы и синтез cAMP.
   3. Активирование фосфодиэстеразы и разрушение cAMP.
   4. Диссоциация тетрамера протеинкиназы с высвобождением каталитических субъединиц С.
   5. Активирование гликогенфосфорилазы.
   6. Повышение активности гликогенсинтазы.
   7. Образование глюкозы и выход ее в кровь.
   8. Образование глюкозо-6-фосфата.
   9. Образование глюкозо-1-фосфата.
4. **Какой из ферментов активируется в результате фосфорилирования?**
   А. Киназа фосфорилазы.
   Б. Аденилатциклаза.
   В. Гликогенсинтаза.
   Г. cAMP-зависимая протеинкиназа.
   Д. Фосфатаза гликогенфосфорилазы.
5. А. Аденилатциклаза печени.
   Б. Фосфолипаза С печени.
   В. Оба фермента.
   Г. Ни один.
   1. Активна в присутствии адреналина, связанного с $\beta_2$-рецепторами мембраны.
   2. Активируется α-протомером G-белка, связанным с GTP.
   3. Инактивируется в присутствии инсулина.
   4. Образует внутриклеточный посредник в передаче гормонального сигнала.

# ТЕМА 6.6. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛИКОГЕНА

1. **Гликогеновые болезни** – это группа наследственных болезней, причиной которых является дефект фермента. Следствием этого является снижение или отсутствие активности какого-либо фермента, участвующего в синтезе или распаде гликогена или регуляции этих процессов.

2. **Гликогенозы** (болезни накопления гликогена) обусловлены дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена. Гликогеноз проявляется избыточным накоплением гликогена в печени, сердечной и скелетных мышцах, почках, легких и других органах. Накапливаемый гликоген может иметь как нормальную, так и измененную структуру. Результатом нарушения распада гликогена являются гипоглюкоземия и ее последствия. Существует несколько типов гликогенозов, различающихся характером и локализацией дефектного фермента (табл. 6.8).

**Таблица 6.8.** Ферменты, дефект которых может быть причиной гликогеновых болезней

| Фермент | Локализация дефектного фермента | Название болезни |
|---|---|---|
| Глюкозо-6-фосфатаза | Печень, почки | Болезнь Гирке |
| α1,4-Глюкозидаза | Все органы | Болезнь Помпе |
| Амило-1,6-глюкозидаза (расщепляет связи в местах ветвления) | Мышцы, печень | Болезнь Кори |
| Ветвящий фермент (амило-1,4→1,6-глизозил-трансфераза) | Печень, селезенка | Болезнь Андерсена |
| Фосфорилаза | Мышцы | Болезнь Мак-Ардла |
| Фосфорилаза | Печень | Болезнь Херса |
| cAMP-зависимая протеинкиназа | Печень | |
| Киназа гликогенфосфорилазы | Печень | |
| Гликогенсинтаза | Печень | |

3. **Агликогенозы** обусловлены нарушением синтеза гликогена и сопровождаются снижением его содержания в тканях, результатом чего также является гипоглюкоземия.

## 6.6.1. Задания

1. Впишите в табл. 6.9 названия ферментов, дефект которых вызывает накопление разного типа гликогена.

**Таблица 6.9.** Дефектные ферменты при гликогенезах

| Проявление гликогеноза | Название фермента |
|---|---|
| Накопление гликогена в скелетных мышцах с короткими внешними ветвями | |
| Накопление гликогена в печени с очень длинными наружными и редкими точками ветвления | |
| Накопление гликогена в печени нормальной структуры | |

## 6.6.2. Проверьте ваши знания

1. **Снижение активности какой гликогенфосфорилазы (печени или мышц) не будет сопровождаться снижением концентрации глюкозы в крови и почему?**
2. **Если обнаружен наследственный дефект фосфатазы глюкозо-6-фосфата в печени, то будет ли происходить:**
   а) отложение гликогена в печени после еды;
   б) мобилизация гликогена и выход глюкозы в кровь в постабсорбтивный период.

# ТЕМА 6.7. СИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ (ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ)

1. **Глюконеогенез** – это процесс синтеза глюкозы из веществ неуглеводной природы. Главными субстратами глюконеогенеза являются **пируват, лактат, глицерин, аминокислоты.**

2. Важнейшей **функцией** глюконеогенеза является поддержание уровня глюкозы в крови в период длительного голодания и интенсивных физических нагрузок. Постоянное поступление глюкозы в каче-

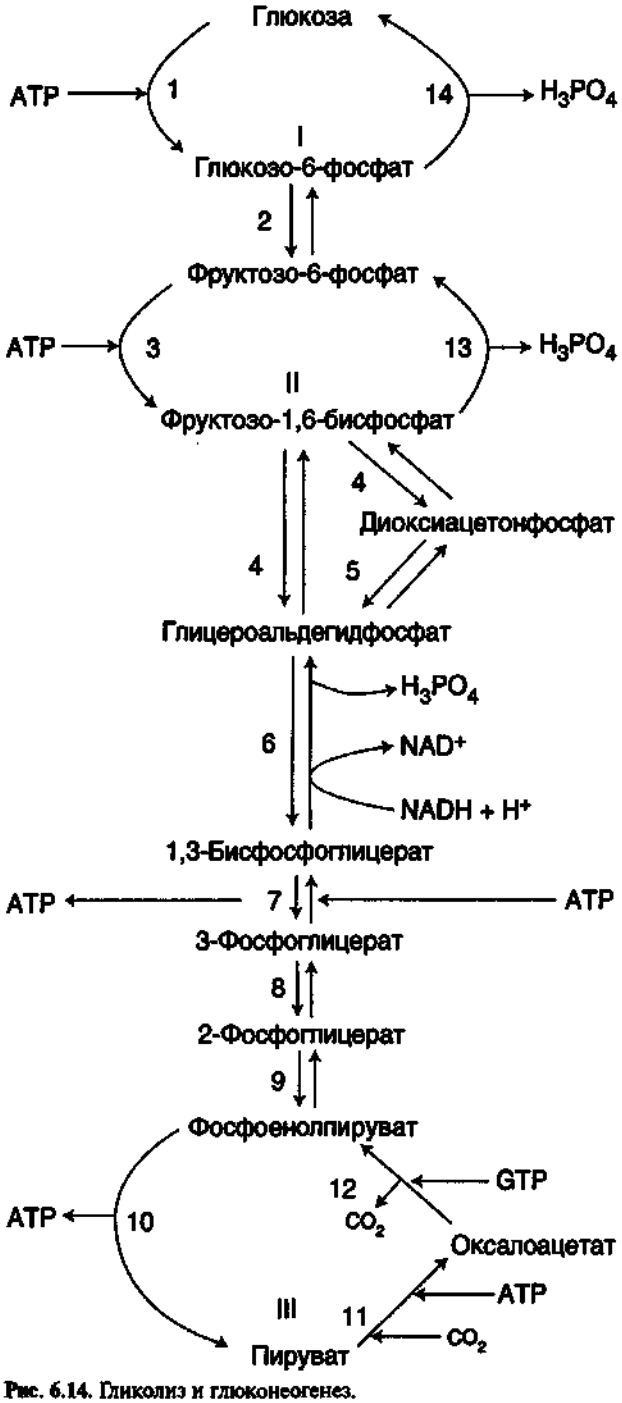



**Рис. 6.14.** Гликолиз и глюконеогенез.
Ферменты обратимых реакций гликолиза и глюконеогенеза: 2 – фосфоглюкоизомераза; 4 – альдолаза; 5 – триозофосфатизомераза; 6 – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; 7 – фосфоглицераткиназа; 8 – фосфоглицератмутаза; 9 – енолаза.
Ферменты необратимых реакций гликолиза: 1 – глюкокиназа; 3 – фосфофруктокиназа *1*; *10* – пируваткиназа.
Ферменты необратимых реакций глюконеогенеза: 11 – пируваткарбоксилаза; 12 – фосфоенолпируваткарбоксикиназа; 13 – фруктозо-1,6-бисфосфатаза; 14 – глюкозо-6-фосфатаза.
I–III – субстратные циклы.

стве источника энергии особенно необходимо для нервной ткани и эритроцитов.

3. **Процесс в основном протекает в печени** и менее интенсивно – в корковом веществе почек, а также слизистой оболочке кишечника.

4. Включение различных субстратов в глюконеогенез зависит от физиологического состояния организма.

- Лактат является продуктом анаэробного гликолиза в эритроцитах и работающих мышцах.
- Глицерин высвобождается при гидролизе жиров в жировой ткани в постабсорбтивный период или при физической нагрузке.
- Аминокислоты образуются в результате распада мышечных белков.

5. Большинство реакций глюконеогенеза являются противоположно направленными гликолизу (рис. 6.14, реакции 2, 4, 5–9), т.е. являются обратимыми и катализируются теми же ферментами, что и соответствующие реакции гликолиза.

6. Четыре реакции (11–14) глюконеогенеза необратимы.

7. Превращение пирувата в оксалоацетат катализируется биотинсодержащим ферментом пируваткарбоксилазой. Образовавшийся оксалоацетат превращается в фосфоенолпируват под действием фосфоенолпируваткарбоксикиназы (ФЕПКК). В организме человека ФЕПКК локализована в равных количествах в митохондриях и цитозоле. Для оксалоацетата мембрана митохондрий непроницаема. Оксалоацетат может превращаться в малат или в аспартат, которые диффундируют в цитозоль и превращаются в оксалоацетат в результате соответствующих реакций (реакция трансаминирования между аспартатом и оксалоацетатом, малатдегидрогеназная реакция).

8. Все остальные реакции глюконеогенеза протекают в цитозоле.

9. **Суммарное уравнение процесса:**

$$2\text{пируват} + 4\text{ATP} + 2\text{GTP} + 2\,(\text{NADH} + \text{H}^+) + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow$$
$$\rightarrow \text{глюкоза} + 4\text{ADP} + 2\text{GDP} + 6\text{H}_3\text{PO}_4 + 2\text{NAD}^+$$

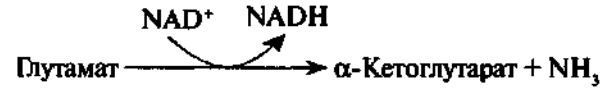
10. Каждая из необратимых реакций гликолиза вместе с соответствующей ей необратимой реакцией глюконеогенеза составляет **субстратные циклы**, эти циклы служат точками приложения регуляторных механизмов.

## 6.7.1. Задания

1. Выучите:
   – реакции синтеза глюкозы из пирувата (уметь писать формулами);

– ферменты глюконеогенеза;
– общую схему процесса;
– основные субстраты и пути их включения в глюконеогенез;
– суммарное уравнение процесса.

2. Напишите схему синтеза глюкозы из глутамата. Имейте в виду, что глутаминовая кислота вступает в глюконеогенез после реакции окислительного дезаминирования:




– подсчитайте, сколько молей глутамата необходимо для синтеза 1 моль глюкозы;
– выпишите субстраты, вступающие в окислительно-восстановительные реакции в порядке их очередности;
– выпишите названия ферментов всех необратимых реакций;
– выпишите ферменты, катализирующие реакции с потреблением энергии;
– напишите формулами реакции, протекающие в митохондриях. Укажите фермент и кофермент реакции;
– напишите формулами реакции:




– укажите ферменты реакций и ответьте на вопрос, содержит ли молекула глюкозы углеродный атом, включенный в молекулу углекислого газа. Напишите формулу кофермента, участвующего в одной из этих реакций.

3. Рассмотрите схему на рис. 6.15 и напишите названия соответствующих метаболитов, обозначенных буквами.

## 6.7.2. Проверьте ваши знания

**1. Превращение пирувата в фосфоенолпируват:**
А. Протекает в печени, корковом веществе почек, мышцах.
Б. Включает реакцию фосфорилирования.
В. Протекает в две стадии.
Г. Необратимый процесс.
Д. Требует затраты 1 моль ATP и 1 моль GTP.

2.
А. Фруктозо-1,6-бисфосфатаза.
Б. Глюкозо-6-фосфатаза.
В. Оба фермента.
Г. Ни один.
1. Катализирует реакцию с образованием неорганической фосфорной кислоты.
2. Катализирует реакцию, протекающую с потреблением энергии.
3. Относится к классу трансфераз.
4. Осуществляет необратимое превращение.

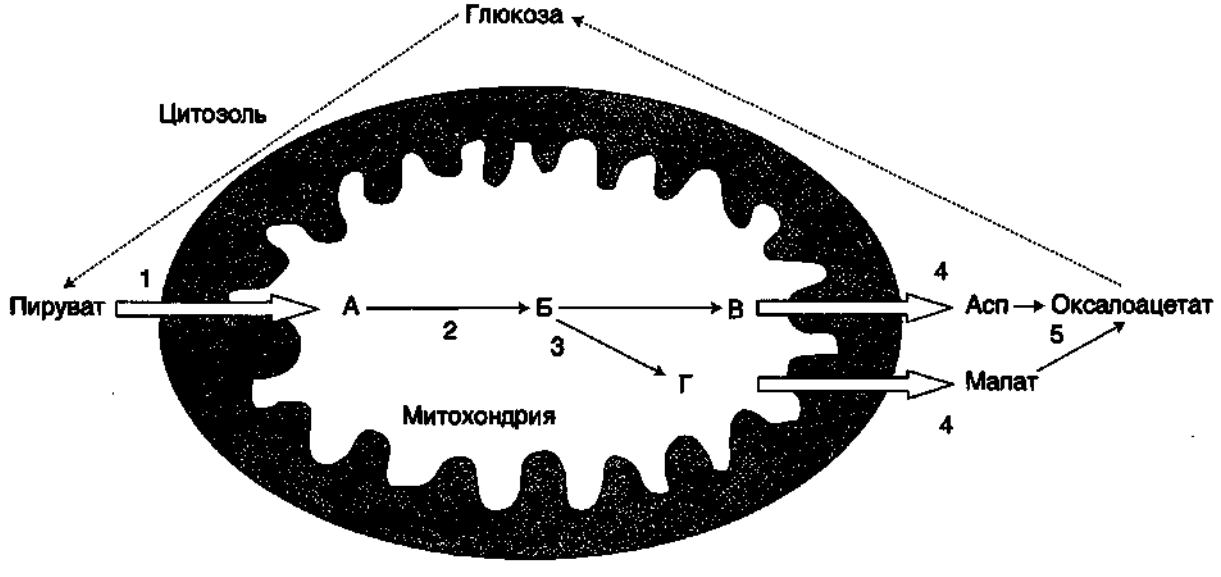



**Рис. 6.15.** Превращение пирувата в оксалоацетат.
1 – транспорт пирувата из цитозоля в митохондрию; 2 – превращение пирувата в оксалоацетат; 3 – превращение оксалоацетата в малат и аспартат; 4 – транспорт аспартата и малата из митохондрии в цитозоль; 5 – превращение аспартата и малата в оксалоацетат.

**3. Источником атомов углерода в глюкозе не может быть:**

А. Аспартат.
Б. $CO_2$.
В. Глицерин.
Г. Малат.
Д. Ацетил-КоА.

**4. Превращение глицерина в глюкозу:**

А. Включает образование 1,3-бисфосфоглицерата.
Б. Не требует затрат АТР.
В. Протекает в корковом веществе почек, жировой ткани.
Г. Протекает в корковом веществе почек, печени.
Д. Включает образование диоксиацетонфосфата.

**5. NADH участвует в реакции превращения пирувата в:**

А. Оксалоацетат.
Б. Ацетил-КоА.
В. Фосфоенолпируват.
Г. Лактат.
Д. Аланин.

**6. В гликолизе и глюконеогенезе участвует:**

А. Глюкокиназа.
Б. Фосфофруктокиназа.
В. Пируваткиназа.
Г. Альдолаза.
Д. Гексокиназа.

**7. Глюконеогенез:**

А. В процессе участвует фермент, содержащий биотин.
Б. В реакциях используется энергия только в форме АТР.
В. Все реакции протекают в цитозоле.
Г. В реакциях участвует молекула $CO_2$, атом углерода которой включается в молекулу глюкозы.
Д. Используется энергия гидролиза АТР и GTP.

---

# ТЕМА 6.8. ПУТИ ОБМЕНА ЛАКТАТА В ПЕЧЕНИ И МЫШЦАХ

**1. Лактат не является конечным продуктом метаболизма.** Дальнейшее использование лактата связано с его превращением в печени в пируват (рис. 6.16). Направление лактатдегидрогеназной реакции в работающих мышцах и печени обусловлено различным отношением концентраций восстановленной и

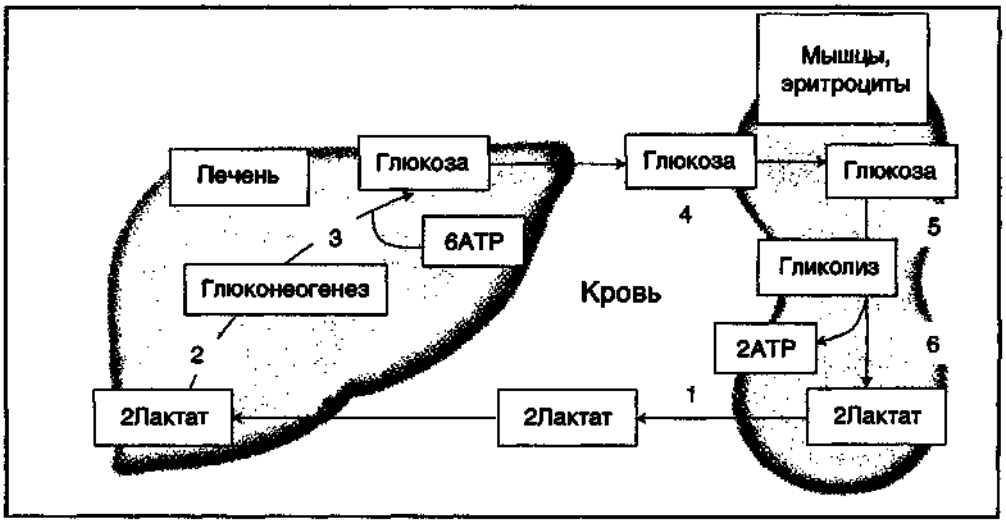



**Рис. 6.16.** Цикл Кори.
1 – поступление лактата из сокращающейся мышцы с током крови в печень; 2, 3 – синтез глюкозы из лактата в печени; 4 – поступление глюкозы из печени с током крови в работающую мышцу; 5, 6 – использование глюкозы как энергетического субстрата сокращающейся мышцей и образование лактата.

окисленной форм $NAD^+$. Отношение $NAD^+/NADH$ в сокращающейся мышце больше, чем в печени.

2. **Цикл Кори (глюкозолактатный цикл)** можно представить в виде последовательности событий (см. рис. 6.16).

3. Часть лактата окисляется печенью до $CO_2$ и $H_2O$. Энергия окисления используется в глюконеогенезе. В мышцах пируват может превращаться также и в аланин.

4. Аланин с кровью транспортируется в печень и там, теряя аминогруппу, превращается в пируват. Эта цепь превращений называется **глюкозоаланиновым циклом**.

5. Снижение использования лактата в качестве субстрата в синтезе глюкозы, вызванное дефектом ферментов глюконеогенеза, может приводит к повышению концентрации лактата и, следовательно, к понижению pH – лактат-ацидозу.

## 6.8.1. Задания

1. Запомните последовательность превращений, составляющих цикл Кори и глюкозоаланиновый цикл.
2. Напишите реакцию превращения лактата в пируват в печени, укажите фермент и кофермент.
3. Напишите суммарное уравнение синтеза глюкозы из лактата.
4. В каком направлении будет идти реакция, катализируемая лактатдегидрогеназой при низком значении отношения $NAD^+/NADH$?

## 6.8.2. Проверьте ваши знания

1. **Выберите правильные утверждения:**
   - А. Образующийся в мышцах лактат используется печенью как субстрат глюконеогенеза.
   - Б. Образующийся в эритроцитах лактат участвует в печени в синтезе глюкозы.
   - В. Равновесие реакции, катализируемой лактатдегидрогеназой, зависит от соотношения $NAD^+/NADH$.
   - Г. Во время мышечных сокращений равновесие лактатдегидрогеназой реакции смещается в сторону образования лактата.
   - Д. Все верно.
2. **Выберите правильные утверждения:**
   - А. Использование в качестве субстратов глюконеогенеза пирувата и лактата предотвращает повышение концентрации протонов.
   - Б. При дефекте глюкозо-6-фосфатазы в мышцах может наблюдаться лактат-ацидоз между приемами пищи.
   - В. Низкая активность пируватдегидрогеназного комплекса может приводить к уменьшению значений pH.
   - Г. Прохождение глюкозы через мембрану гепатоцитов является стадией, лимитирующей скорость в цикле Кори.
   - Д. Дефект ферментов глюконеогенеза приводит к повышению в крови концентрации пировиноградной кислоты.

---

# ТЕМА 6.9. РЕГУЛЯЦИЯ ГЛИКОЛИЗА И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА В ПЕЧЕНИ

1. Печень отличается наиболее сложным обменом глюкозы по сравнению с другими органами. Кроме двух противоположных процессов – синтеза и распада гликогена – в печени могут происходить два других противоположно направленных процесса – гликолиз и глюконеогенез.

В случае как синтеза и распада гликогена, так и гликолиза и глюконеогенеза **направление метаболизма глюкозы в печени связано с ритмом питания**. При пищеварении значительная часть глюкозы (около половины) из крови воротной вены задерживается печенью, откладывается в форме гликогена, а также используется для синтеза жиров. Исходные субстраты для синтеза жиров – α-глицерофосфат и жирные кислоты – образуются из глюкозы (рис. 6.17). Синтез жиров из глюкозы происходит подобным образом и в жировой ткани.

2. **Переключение печени с гликолиза на глюконеогенез и наоборот происходит с участием инсулина и глюкагона и осуществляется с помощью:**
   - – аллостерических механизмов;
   - – ковалентной модификации ферментов путем фосфорилирования/дефосфорилирования;
   - – индукции/репрессии синтеза ключевых ферментов, катализирующих реакции субстратных циклов (рис. 6.18).

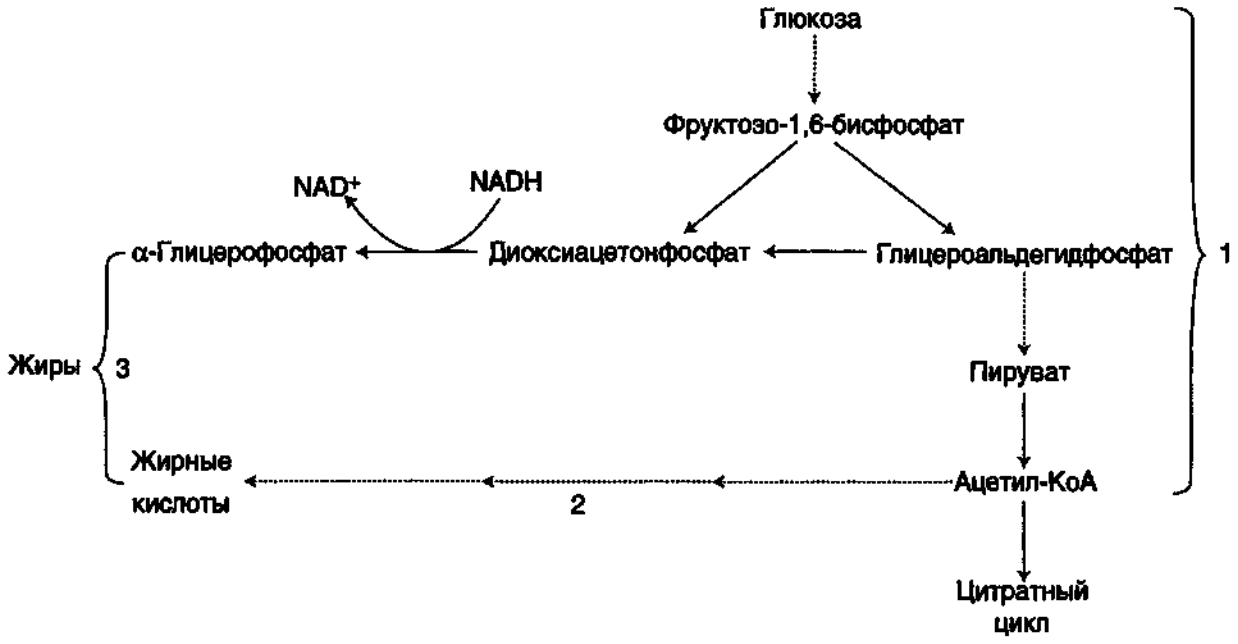



**Рис. 6.17.** Синтез жира из глюкозы.
1 – окисление глюкозы до пирувата и окислительное декарбоксилирование приводят к образованию ацетил-КоА; 2 – ацетил-КоА является строительным блоком для синтеза жирных кислот; 3 – жирные кислоты и α-глицерофосфат, образующийся в реакции восстановления диоксиацетонфосфата, участвуют в синтезе жиров. Подробно этот процесс рассматривается в разделе 8.

**Регуляция направлена на необратимые стадии гликолиза и глюконеогенеза.**

При уменьшении инсулин-глюкагонового индекса транскрипция гена и синтез этих ферментов снижаются, но синтез ферментов глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-6-фосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы – увеличивается, в результате чего **стимулируется глюконеогенез.**

3. Направление реакций **первого субстратного цикла** регулируется главным образом концентрацией глюкозы. При пищеварении концентрация глюкозы в крови повышается (до 10–20 мкмоль/л). Активность глюкокиназы в этих условиях максимальна. Вследствие этого ускоряется гликолитическая реакция **глюкоза → глюкозо-6-фосфат**. Кроме того, инсулин индуцирует синтез глюкокиназы и ускоряет тем самым фосфорилирование глюкозы. Поскольку глюкокиназа печени не ингибируется глюкозо-6-фосфатом (в отличие от гексокиназы мышц), то основная часть глюкозо-6-фосфата направляется по гликолитическому пути.

4. Направление реакций **второго субстратного цикла** зависит от активности фосфофруктокиназы и фосфатазы фруктозо-1,6-бисфосфата. Активность этих ферментов зависит от концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата.

**Фруктозо-2,6-бисфосфат** аллостерически активирует фосфофруктокиназу (фермент гликолиза). При этом он уменьшает ингибирующее действие АТР на этот фермент в абсорбтивном периоде и повышает его сродство к фруктозо-6-фосфату. В то же время фруктозо-2,6-бисфосфат ингибирует фосфатазу фруктозо-1,6-бисфосфата (фермент глюконеогенеза).

- Фруктозо-2,6-бисфосфат образуется путем фосфорилирования фруктозо-6-фосфата при участии бифункционального фермента (БИФ), который катализирует также и обратную реакцию (рис. 6.19).
- Киназная активность проявляется, когда бифункциональный фермент находится в дефосфорилированной форме (БИФ-ОН). Дефосфорилированная форма БИФ характерна для абсорбтивного периода, когда инсулин-глюкагоновый индекс высокий.
- При низком инсулин-глюкагоновом индексе, характерном для периода длительного голодания, происходят фосфорилирование БИФ и проявление его фосфатазной активности, результатом чего являются снижение количества фруктозо-2,6-бисфосфата, замедление гликолиза и переключение на глюконеогенез.
- Киназная и фосфатазная реакции катализируются разными активными центрами БИФ, но в каж-

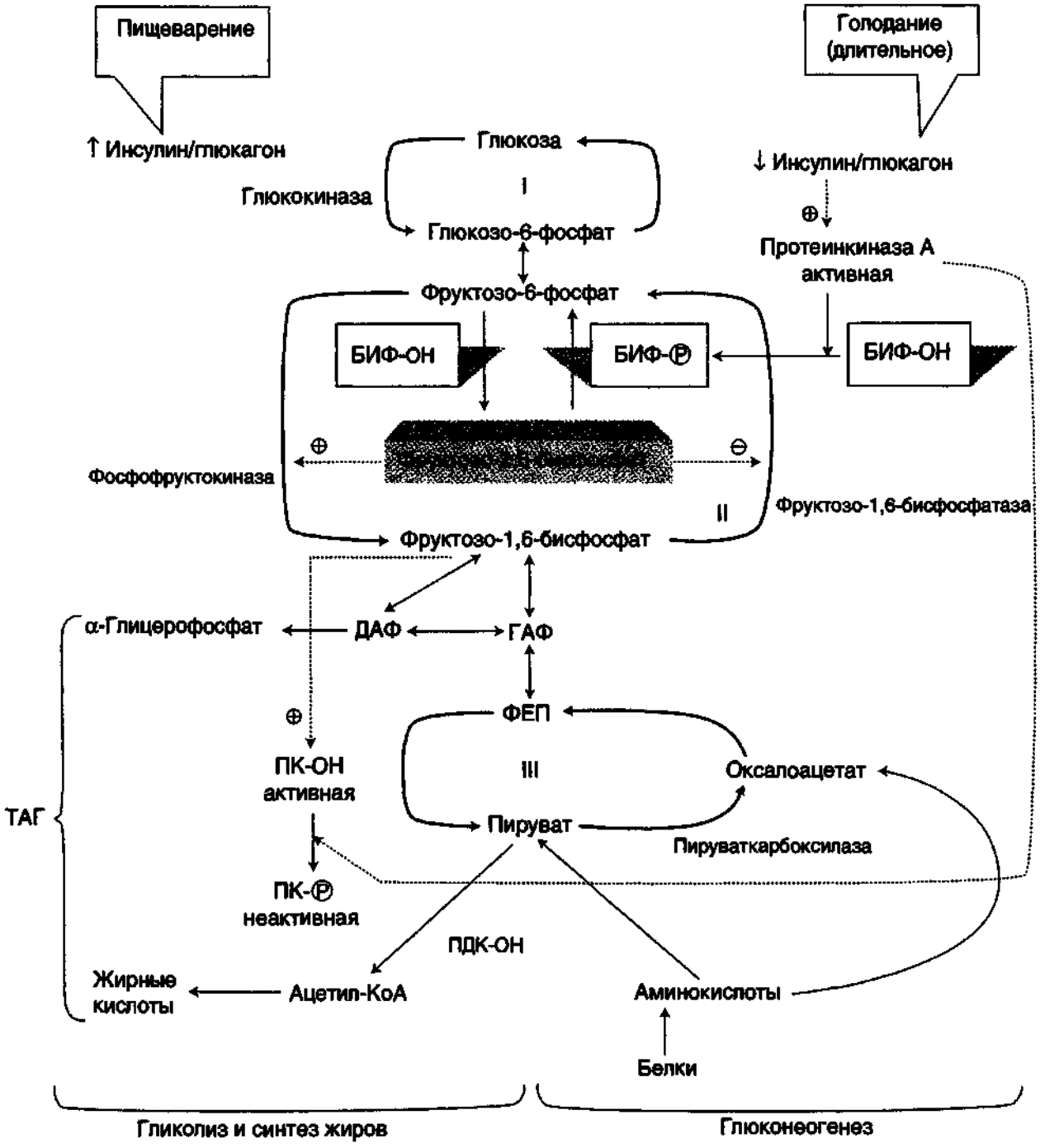



**Рис. 6.18.** Регуляция метаболизма глюкозы в печени.
БИФ – бифункциональный фермент (фруктозо-2,6-бисфосфатаза/фосфофруктокиназа-2); БИФ-ОН – нефосфорилированный фермент; БИФ-Ⓟ – фосфорилированный фермент; ПДК-ОН – нефосфорилированный пируватдегидрогеназный комплекс; ПК-ОН – нефосфорилированная пируваткиназа; ПК-Ⓟ – фосфорилированная пируваткиназа; ГАФ – глицеральдегидфосфат; ДАФ – диоксиацетонфосфат; ФЕП – фосфоенолпируват. I–III – субстратные циклы.

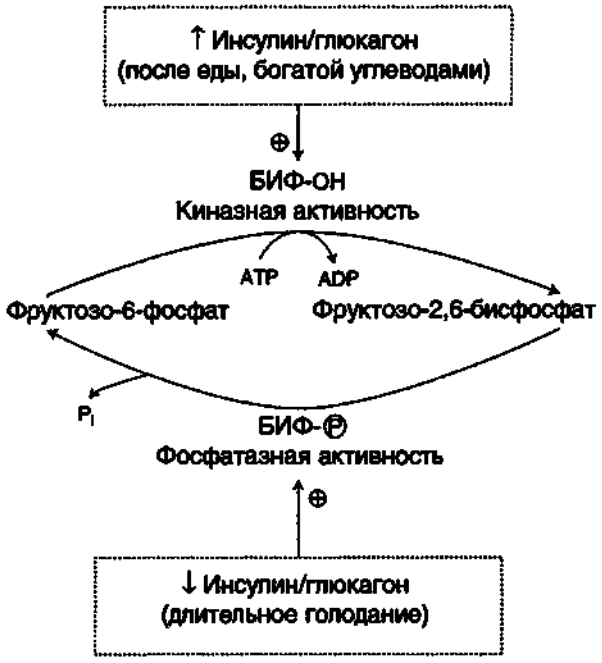



**Рис. 6.19.** Реакции, катализируемые бифункциональным ферментом в печени.

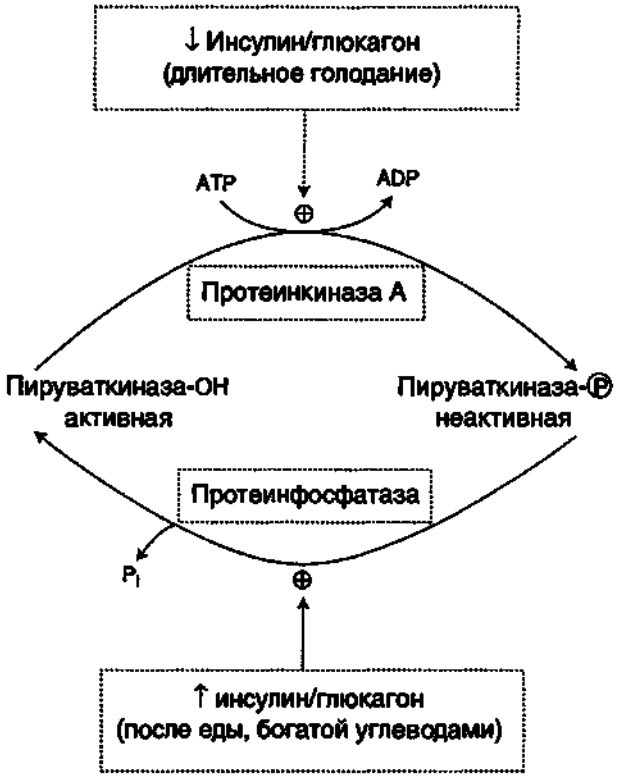



**Рис. 6.20.** Регуляция пируваткиназы в печени.

дом из двух состояний фермента – фосфорилированном и дефосфорилированном – один из активных центров ингибирован.

Превращение фруктозо-2,6-бисфосфата в фруктозо-6-фосфат не является обратимым процессом. Образование фруктозо-2,6-бисфосфата требует затрат АТР, а при образовании фруктозо-6-фосфата из фруктозо-2,6-бисфосфата высвобождается неорганический фосфат.

5. В регуляции **третьего субстратного цикла** основная роль принадлежит пируваткиназе, фосфорилированная форма которой неактивна, а дефосфорилированная активна (рис. 6.20).

В период пищеварения инсулин активирует протеинфосфатазу, которая дефосфорилирует пируваткиназу, переводя ее в активное состояние. Кроме того, инсулин в печени влияет на количество ферментов, индуцируя синтез пируваткиназы и репрессируя синтез ФЕП-карбоксикиназы. Следовательно, гликолитическая реакция фосфоенолпируват → пируват ускоряется при пищеварении и замедляется в постабсорбтивном состоянии.

Реакции глюконеогенеза **пируват → оксалоацетат → фосфоенолпируват**, однако, могут протекать при любых состояниях организма. Это объясняется необходимостью поддерживать концентрацию оксалоацетата на определенном уровне, потому что оксалоацетат используется не только в глюконеогенезе, но и в других процессах, таких, как цитратный цикл, трансмембранный перенос веществ, синтез аминокислот.

6. Координация в регулировании II и III субстратных циклов достигается с помощью фруктозо-1,6-бисфосфата – продукта II субстратного цикла (гликолитическое направление), который является аллостерическим активатором пируваткиназы. В период пищеварения вследствие ускорения начальных стадий гликолиза концентрация фруктозо-1,6-бисфосфата повышается, что приводит к дополнительной активации пируваткиназы (см. рис.6.18).

7. Активность пируватдегидрогеназного комплекса тоже регулируется путем фосфорилирования (неактивная форма) и дефосфорилирования (активная форма) с участием инсулина и глюкагона (рис. 6.21). Следовательно, декарбоксилирование пирувата ускоряется при пищеварении и замедляется при голодании. Образующийся ацетил-КоА используется в основном двумя путями: для синтеза жирных кислот и в цитратном цикле (см. рис. 6.17). При пищеварении, когда нет недостатка в энергетическом материале, ускоряется использование ацетил-КоА для синтеза жирных кислот.

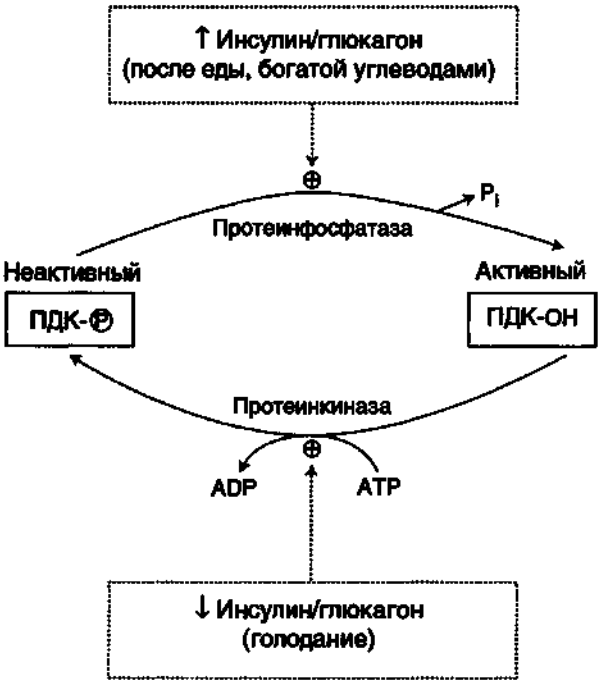



**Рис. 6.21.** Регуляция активности пируватдегидрогеназного комплекса в печени.

8. В период пищеварения после приема богатой углеводами пищи инсулин-глюкагоновый индекс возрастает, индуцируется транскрипция генов и увеличивается количество гликолитических ферментов глюкокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы, что **стимулирует гликолитический путь.**

9. **Регуляция энергетического статуса** гепатоцитов осуществляется путем изменения скорости аэробного распада глюкозы.

Глюкоза в клетках печени используется не только для синтеза гликогена и жиров, но и как источник энергии, который необходим для синтеза веществ на экспорт и для жизнеобеспечения самих гепатоцитов. ATP синтезируется в реакциях субстратного и окислительного фосфорилирования при аэробном гликолизе, в результате окислительного декарбоксилирования пирувата и окисления ацетил-КоА в цитратном цикле.

Основными потребителями ATP в гепатоцитах являются трансмембранный перенос веществ, синтез белков, гликогена, жиров, глюконеогенез. От скорости утилизации ATP в этих процессах зависит скорость его синтеза. Это достигается тем, что ATP и AMP являются аллостерическими эффекторами некоторых гликолитических ферментов. В частности, AMP активирует фосфофруктокиназу и ингибирует

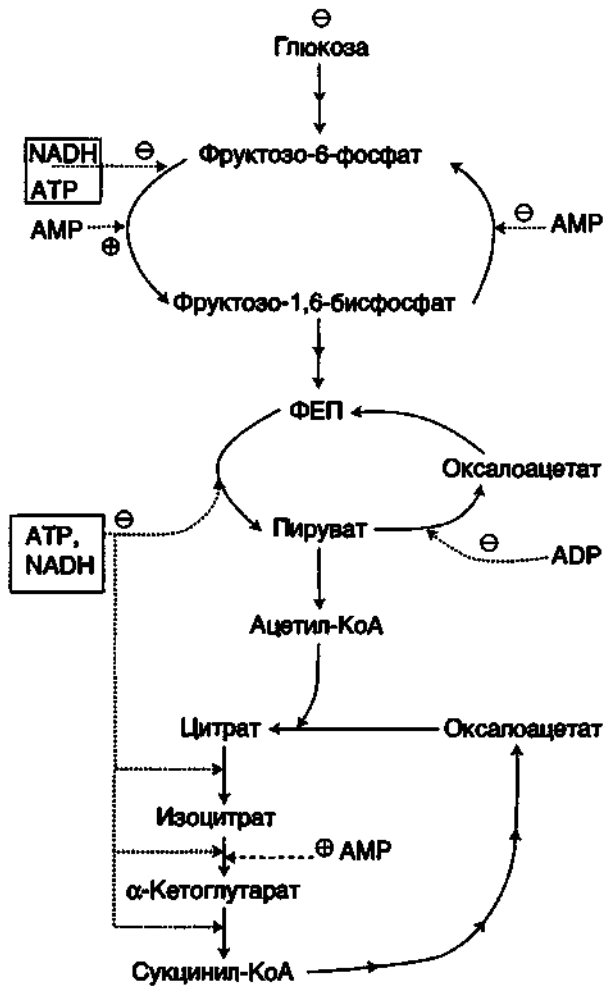



**Рис. 6.22.** Регуляция аэробного распада глюкозы и глюконеогенеза в печени энергетическим зарядом клетки.

фосфатазу фруктозо-1,6-бисфосфата, а ATP ингибирует пируваткиназу.

Следовательно, при усилении расходования ATP и снижении вследствие этого его концентрации (одновременно концентрация AMP увеличивается) активируются гликолиз и синтез ATP, а глюконеогенез при этом замедляется. Кроме того, от ATP и AMP зависит скорость реакций общего пути катаболизма (рис. 6.22).

## 6.9.1. Задания

1. Запомните регуляторные ферменты гликолиза и глюконеогенеза.
2. Обратите внимание на изменение активности БИФ в период пищеварения и голодания и запомните реакции, катализируемые БИФ.

**Таблица 6.10.** Регуляция обмена углеводов гормонами

| Название гормона | Место синтеза гормона | Сигнал для синтеза и секреции | Клетки-мишени | Влияние на обмен углеводов | Изменение концентрации глюкозы в крови как результат действия гормона |
|---|---|---|---|---|---|
| Инсулин (белок) | Поджелудочная железа (β-клетки) | | | | |
| Глюкагон (пептид) | Поджелудочная железа (α-клетки) | | | | |
| Адреналин (катехоламин) | Надпочечники, клетки мозгового слоя | | | | |

3. Запомните механизмы, обеспечивающие регуляцию гликолиза и глюконеогенеза.
4. Запомните аллостерические регуляторы гликолиза и глюконеогенеза.
5. Дополните табл. 6.10.
6. Заполните табл. 6.11.

**Таблица 6.11.** Аллостерические регуляторы гликолиза и глюконеогенеза в печени

| Название процесса | Регуляторные ферменты | Ингибиторы | Активаторы |
|---|---|---|---|
| Гликолиз | | | |
| Глюконеогенез | | | |

## 6.9.2. Проверьте ваши знания

**1.**

А. Глюконеогенез.
Б. Гликолиз.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Участвует биотин.
2. Участвует дегидрогеназа.
3. $NAD^+$ восстанавливается.
4. NADH окисляется.

**2. Активатор пируваткиназы:**

А. Фруктозо-2,6-бисфосфат.
Б. Ацетил-КоА.
В. Биотин.
Г. Фруктозо-6-фосфат.
Д. Фруктозо-1,6-бисфосфат.

**3.**

А. Глюконеогенез.
Б. Гликолиз.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Стимулируется при фосфорилировании БИФ.
2. Ингибируется при фосфорилировании пируваткиназы.
3. Стимулируется при ингибировании фосфодиэстеразы.
4. Регулируется аллостерически фруктозо-2,6-бисфосфатом.

**4. В постабсорбтивном периоде в печени происходит:**

А. Повышение содержания глюкозы в клетках.
Б. Ускорение гликолитических реакций.
В. Активирование пируватдегидрогеназного комплекса и использование ацетил-КоА для синтеза жирных кислот.
Г. Синтез гликогена.
Д. Переключение метаболизма на распад гликогена и глюконеогенез.

**5.**

А. Гликолиз.
Б. Глюконеогенез.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Ускоряется в постабсорбтивном периоде.
2. Регулируется путем изменения активности ферментов субстратных циклов.
3. Активируется при повышении концентрации фруктозо-1,6-бисфосфата.
4. Активируется при снижении концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата.

6. **Какие пути использования ацетил-КоА в печени преобладают в период пищеварения?**
   А. Синтез глюкозы.
   Б. Синтез жиров.
   В. Окисление в цитратном цикле.
   Г. Синтез жирных кислот.
   Д. Образование пирувата.
7. **Повышение инсулин-глюкагонового индекса приводит к:**
   А. Аутофосфорилированию α-субъединицы рецептора инсулина.
   Б. Повышению киназной активности β-субъединицы рецептора инсулина.
   В. Диссоциации G-белка.
   Г. Фосфорилированию БИФ.
   Д. Активации фосфофруктокиназы.
8. **Скорость глюконеогенеза возрастает:**
   А. В период пищеварения.
   Б. При нарушении синтеза и секреции инсулина.
   В. При дефекте рецептора инсулина.
   Г. Во время физических упражнений.
   Д. В постабсорбтивный период.

---

# ТЕМА 6.10. ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ ПРЕВРАЩЕНИЙ ГЛЮКОЗЫ

1. Пентозофосфатный путь является альтернативным путем окисления глюкозы. Этот процесс поставляет клеткам кофермент NADPH, использующийся как донор водорода в реакциях восстановления и гидроксилирования и обеспечивает клетки рибозой, которая участвует в синтезе нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Пентозофосфатный путь не приводит к синтезу ATP.

Все ферменты пентозофосфатного пути локализованы в цитозоле.

2. В пентозофосфатном пути превращения глюкозы можно выделить 2 части (табл. 6.12): окислительный (А) и неокислительный (Б) пути образования пентоз.

**Окислительный путь** образования пентоз включает 2 реакции дегидрирования. Коферментом дегидрогеназ является $NADP^+$, который восстанавливается в NADPH. Пентозы образуются в результате реакции окислительного декарбоксилирования.

**Неокислительный путь** образования пентоз включает реакции переноса 2 и 3 углеродных фрагментов с одной молекулы на другую. Этот путь служит для синтеза пентоз. Неокислительный путь образования пентоз обратим, следовательно, он может служить для образования гексоз из пентоз. С помощью этого пути избыток пентоз, превышающий потребности клетки, может быть возвращен в фонд гексоз.

3. Пентозофосфатный путь образования пентоз (пути А и Б) может функционировать в печени, жировой ткани, молочной железе, коре надпочечников, эритроцитах, в органах, где активно протекают восстановительные синтезы, например синтез липидов.

4. Окислительный путь синтеза пентоз (путь А) и путь возвращения пентоз в гексозы (путь Б в обратном направлении) вместе составляют циклический процесс (**пентозофосфатный цикл**) – за один оборот цикла полностью распадается одна молекула глюкозы. Суммарное уравнение пентозофосфатного цикла:

$$6\text{глюкозо-6-фосфат} + 12NADP^+ \rightarrow 12NADPH + 12H^+ + 5\text{глюкозо-6-фосфат} + 6CO_2$$

5. Промежуточные продукты (фруктозо-6-фосфат, глицероальдегид-3-фосфат) могут включаться в пути аэробного и анаэробного окисления и служить источником энергии для синтеза ATP.

6. Пентозофосфатный цикл функционирует, по-видимому, только в жировой ткани.

7. У растений реакции пентозофосфатного пути составляют часть процесса образования гексоз из $CO_2$ при фотосинтезе.

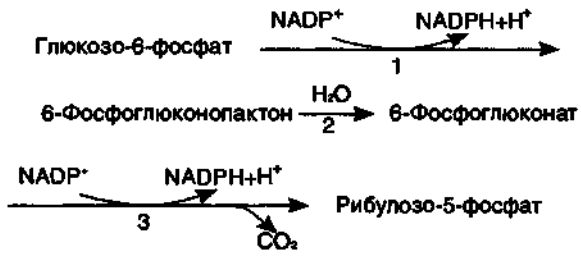
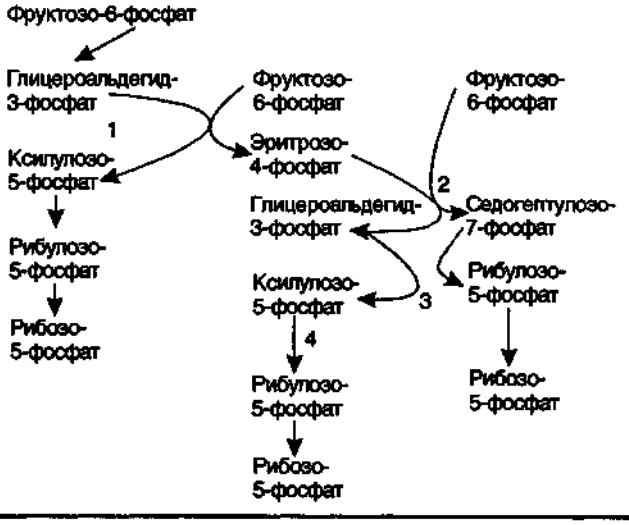
## 6.10.1. **Задания**

1. Выучите:
   а) реакции, составляющие окислительный путь синтеза пентоз (уметь писать формулами);
   б) ферменты и коферменты.
2. Запомните:
   а) отличия неокислительного пути от окислительного;
   б) ткани, в которых функционирует пентозофосфатный путь;
   в) значение пентозофосфатного пути.
3. Укажите сходство и различия в строении и функциях $NAD^+$ и $NADP^+$?

## 6.10.2. **Проверьте ваши знания:**

1. **Выберите процессы, в которые могут включаться метаболиты пентозофосфатного пути превращения глюкозы:**
   А. Синтез нуклеотидов.
   Б. Синтез липидов.
   В. Общий путь катаболизма.
   Г. ЦПЭ.
   Д. Фотосинтез у растений.
2. **Метаболиты пентозофосфатного пути превращения глюкозы могут быть использованы для синтеза:**
   А. $NAD^+$.
   Б. FAD.
   В. UTP.
   Г. Кофермента А.
   Д. ATP.
3. **Выберите утверждения, характеризующие физиологическое значение пентозофосфатного цикла превращения глюкозы:**
   А. Активно протекает в жировой ткани.
   Б. Включает совместное протекание окислительного пути синтеза пентоз и пути возвращения пентоз в гексозы.
   В. Промежуточные продукты могут включаться в аэробный и анаэробный гликолиз.
   Г. Образуются восстановительные коферменты, используемые в реакциях восстановления.
   Д. Образуются пентозы, используемые для синтеза нуклеотидов.

**Таблица 6.12.** Пентозофосфатный путь превращения глюкозы

| Основные этапы процесса | Схема процесса | Ферменты |
|---|---|---|
| Окислительный путь образования пентоз:<br>Суммарное уравнение:<br>Глюкозо-6-фосфат + $2NADH^+ \rightarrow$ Рибулозо-5-фосфат+$2NADH+2H^+$+$CO_2$<br>Включает две реакции дегидрирования и реакцию декарбоксилирования |  | 1. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа<br>2. Лактоназа<br>3. 6-Фосфоглюконатдегидрогеназа |
| Неокислительный путь образования пентоз:<br>Суммарное уравнение:<br>5фруктозо-6-фосфат ↔ 5рибозо-5-фосфат<br>Включает реакции переноса двух и трех углеродных фрагментов с одной молекулы на другую<br>Путь синтеза гексоз из пентоз (пентозофосфатный путь) включает все реакции неокислительного пути синтеза пентоз, но в обратном направлении |  | 1. Транскетолаза<br>2. Трансальдолаза<br>3. Транскетолаза<br>4. Пентозофосфатизомераза |

# РАЗДЕЛ 7. БИОХИМИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА


7.1. Коллаген
7.2. Эластин
7.3. Гиалуроновая кислота
7.4. Протеогликаны
7.5. Неколлагеновые структурные белки межклеточного матрикса
7.6. Структурная организация межклеточного матрикса

# ТЕМА 7.1. **КОЛЛАГЕН**

1. **Коллаген** является основным структурным белком межклеточного матрикса. Это фибриллярный белок, отличающийся от других белков рядом особенностей своего состава и структуры:

- пептидная цепь коллагена содержит около 1000 аминокислотных остатков, из которых каждая третья аминокислота – глицин, 20% составляют пролин и гидроксипролин, 10% – аланин, оставшиеся 40% – другие аминокислоты;
- первичная структура коллагена – это повторяющиеся участки Гли-х-у, где х – часто пролин, у – гидроксипролин;
- при формировании вторичной структуры полипептидная цепь коллагена укладывается в более развернутую левозакрученную α-спираль (на один виток приходится 3 аминокислотных остатка);
- третичная структура коллагена – это правозакрученная суперспираль из 3 α-цепей, при формировании которой остаток глицина оказывается в ее центре, что способствует образованию линейной молекулы тропоколлагена с последующим включением ее в волокно.

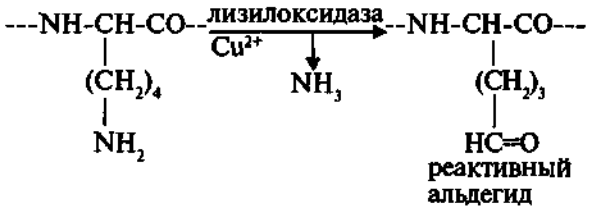
2. Синтез и созревание коллагена представляют собой сложный многоэтапный процесс, который начинается в клетке, а завершается во внеклеточном пространстве (рис. 7.1). Он включает в себя ряд посттрансляционных изменений: гидроксилирование пролина и лизина, гликозилирование гидроксилизина, отщепление N- и С-концевых пептидов. Благодаря этим изменениям появляются дополнительные возможности для стабилизации цепей в молекуле тропоколлагена:

- в образовании водородных связей участвуют не только NH- и CO-группы пептидного остова, но и OH-группы гидроксипролина;
- гидроксипролин и пролин, являясь «жесткими» молекулами, ограничивают вращение полипептидного стержня.

Определенную роль в синтезе коллагена играют белки-шапероны, которые обеспечивают «контроль качества» коллагена: они способствуют правильному синтезу молекул коллагена и их транспорту по секреторным путям, а также «отслеживают» неправильно собранные молекулы коллагена, которые затем разрушаются.

3. Коллаген – это полиморфный белок. Известно 19 типов коллагена, которые отличаются друг от друга по первичной структуре пептидных цепей, функциям и локализации в организме. Выделяют следующие группы коллагенов:

- Фибриллообразующие (I, II, III, V и XI типы). Основа фибрилл – ступенчато расположенные параллельные ряды молекул тропоколлагена, которые сдвинуты на 1/4 относительно друг друга (рис. 7.2). Фибриллогенезу предшествует еще одна модификация лизина. Внеклеточный медьсодержащий фермент лизилоксидаза осуществляет окислительное дезаминирование лизина и гидроксилизина с образованием реактивных альдегидов. Для этих реакций необходимо присутствие витаминов PP и $B_6$.




Эти группы принимают участие в формировании поперечных ковалентных связей между молекулами тропоколлагена.

Преимущественное распределение этих типов коллагена по тканям следующее: I тип – кости, дентин, роговица, сухожилия; II тип – хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело; III тип – почки, печень, сосуды, лимфатические узлы; коллагены V и XI типов в разных количествах присутствуют в межклеточном веществе всех тканей, они определяют диаметр коллагеновых фибрилл.

- Коллагены IX, XII, XIV, XVI типов ассоциированы с фибриллами. Эти коллагены сами фибрилл не образуют, но непосредственно связаны с фибриллами коллагенов других типов, например коллаген IX типа ассоциирован в хряще с фибриллами коллагена II типа (рис. 7.3). Коллаген IX типа представляет собой прерывистую тройную спираль, которая состоит из 3 коллагеновых и 4 неколлагеновых доменов (нумерация с С-конца; рис. 7.4).
- Коллаген IV типа – структурный компонент базальных мембран. Его секретируют различные типы клеток: эпителиальные, эндотелиальные, мышечные, нервные и жировые. Особенностью этого коллагена является то, что повторяющиеся

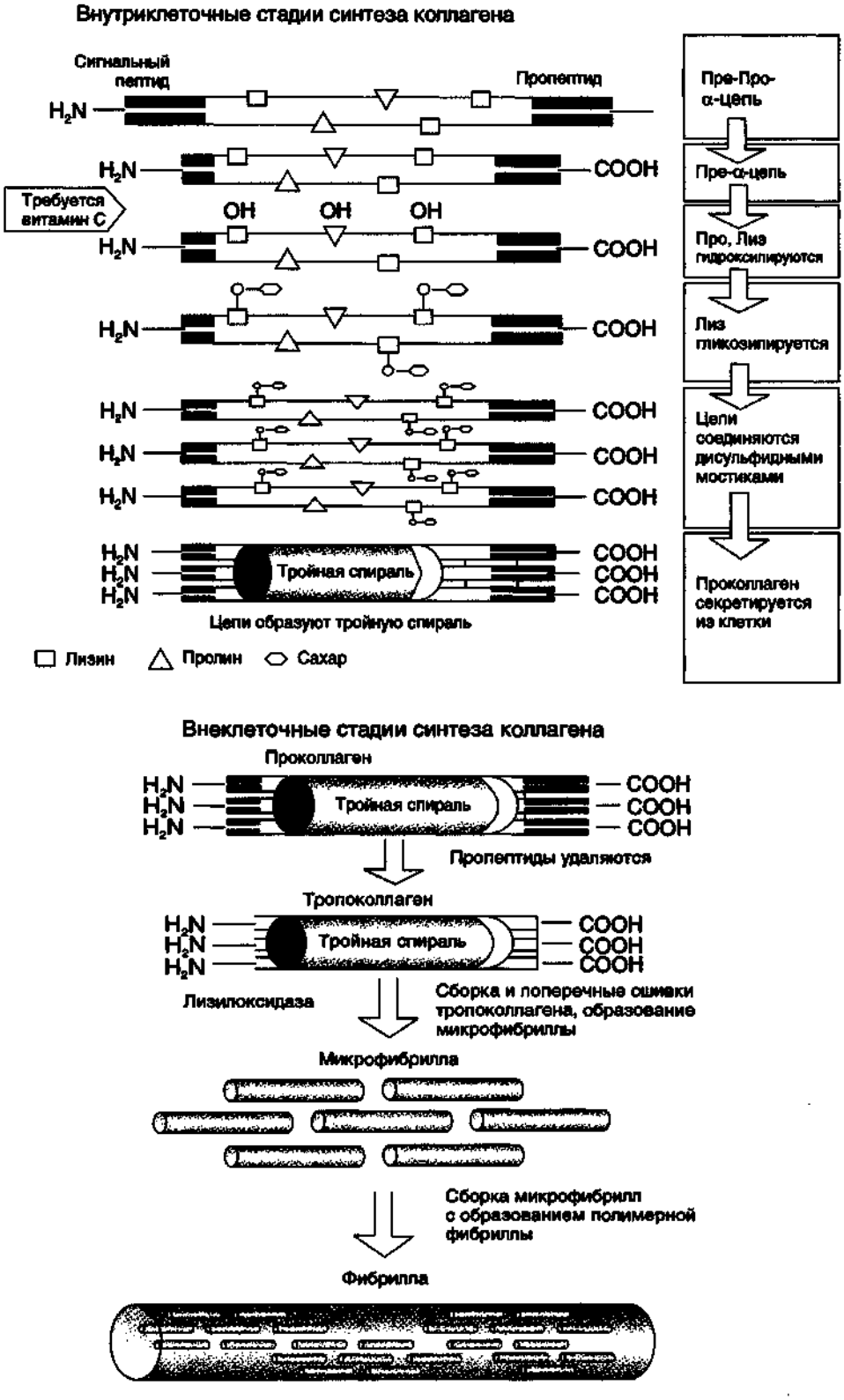



**Рис. 7.1.** Синтез и созревание коллагена.




Рис. 7.2. Структурная организация коллагенового волокна.

спирализованные участки с последовательностями Гли-х-у часто прерываются короткими неспиральными сегментами, что, по-видимому, увеличивает гибкость коллагена IV типа и способствует образованию на его основе сетчатых структур. У коллагена IV типа N- и С-концевые пептиды не отщепляются. Именно эти фрагменты участвуют в образовании олигомерных форм коллагена (рис. 7.5), так как они имеют ряд потенциальных мест связывания (остатки цистеина и лизина). Образующиеся дисульфидные мостики и поперечные лизиновые связи стабилизируют образующиеся олигомеры. В базальной мембране из этих компонентов формируется сетчатая структура.

- Коллаген VI типа образует микрофибриллы, которые локализуются между крупными фибриллами коллагена I, II и III типов. Две молекулы этого коллагена собираются антипараллельно с образованием димера. Из димеров образуются тетрамеры, которые секретируются из клетки и вне клетки связываются конец в конец с образованием микрофибрилл (рис. 7.6).
- Коллаген VII типа – основной структурный компонент «заякоренных» фибрилл, которые находятся преимущественно в субэпителиальных сло-

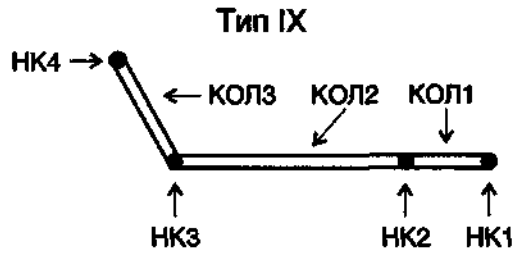



Рис. 7.4. Структура коллагена IX типа.
КОЛ – коллагеновые домены; НК – неколлагеновые структуры.

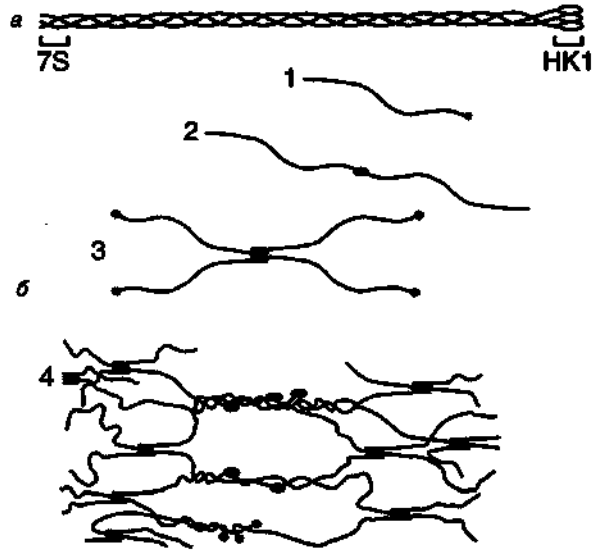



Рис. 7.5. Организация коллагена IV типа.
*а* – тройная спираль мономера коллагена; 7S – N-конец; НК1 – С-конец; *б* – полимеризация коллагена IV типа. 1 – мономер; 2 – димеры, образованные соединением мономеров в области НК1-доменов; 3 – тетрамеры, образованные соединением мономеров в области 7S-сегментов в параллельном и антипараллельном направлениях; 4 – образование сетчатой структуры из олигомерных форм коллагена IV типа.

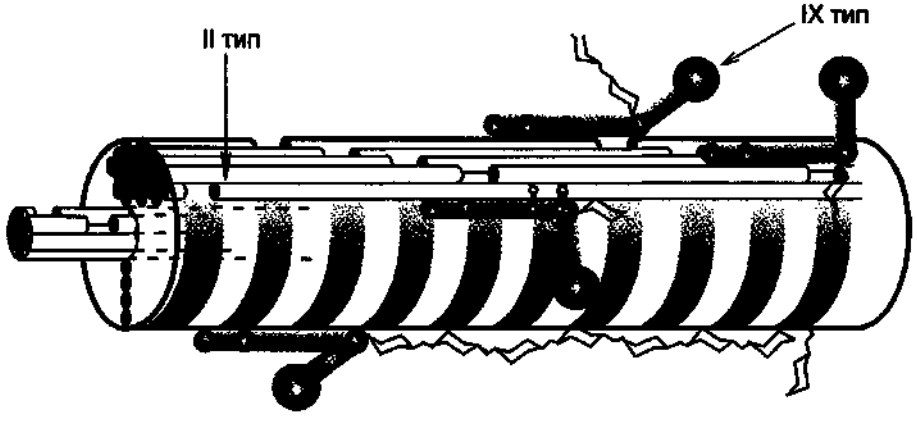



Рис. 7.3. Структура коллагеновых фибрилл II типа и ассоциированного с ними коллагена IX типа.

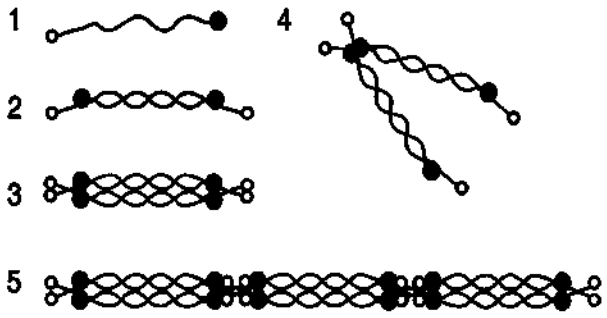



**Рис. 7.6.** Организация коллагена VI типа.
1– мономер, 2 – димер, 3, 4 – тетрамеры, 5 – микрофибриллы.

ях. Фибриллы образуются димерами этого коллагена, которые соединяются между собой бок в бок (рис. 7.7). Пучки таких фибрилл участвуют в присоединении эпидермиса к дерме.

4. Катаболизм коллагена. Нативный коллаген не гидролизуется обычными пептидгидролазами, основной фермент катаболизма коллагена – коллагеназа. Коллаген – медленно обменивающийся белок, о скорости его обмена судят по содержанию оксипролина в крови и моче. Катаболизм коллагена более активен в молодом возрасте (до 20 лет) и при некоторых заболеваниях (коллагенозы, гиперпаратиреоидизм, некоторые инфекционные заболевания).

5. Ряд заболеваний связан с нарушением синтеза коллагена. Основная причина – мутации. Гены коллагена широко представлены в разных хромосомах, они очень большие, имеют много коротких экзонов, между которыми располагаются большие интроны.

Примеры некоторых наследственных болезней (по типам коллагена):

I тип – несовершенный остеогенез;

II тип: а) хондродисплазии (около 40); б) синдром Стиклера и Вагнера – нарушение синтеза коллагена в стекловидном теле, осложняющееся отслойкой сетчатки;

III тип: а) синдром Элерса–Данло с поражением кожи, сосудов, толстой кишки; б) семейная аневризма аорты; в) прогрессирующая миопия;

IX тип – множественная эпифизальная дисплазия.

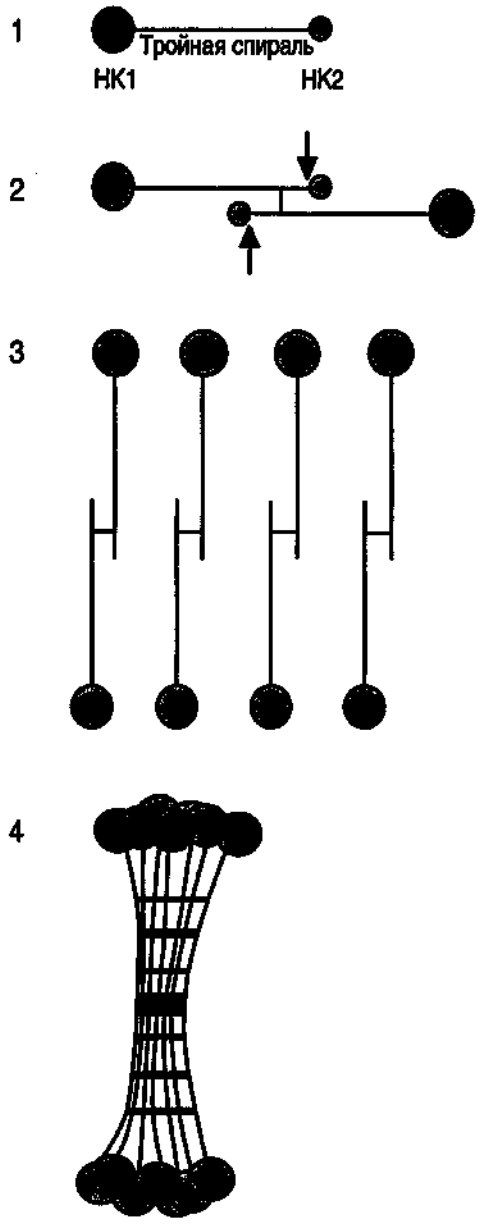



**Рис. 7.7.** Организация коллагена VII типа.
1 – мономер коллагена VII типа, НК1 и НК2 – неколлагеновые домены у С- и N-конца; 2 – димер коллагена VII типа, молекулы собраны антипараллельно с перекрытиями на N-конце; 3 – димеры коллагена VII типа после удаления НК2-доменов; 4 – фибрилла, образованная димерами коллагена VII типа, соединенными бок в бок.

# ТЕМА 7.2. **ЭЛАСТИН**

[illegible] – это основной структурный компонент эластических волокон, которые содержатся в тканях, обладающих значительной эластичностью (кровеносные сосуды, связки, легкие). Свойства эластичности проявляются высокой растяжимостью этих тканей и быстрым восстановлением исходной формы и размера после снятия нагрузки. Эластин – гликопротеин с молекулярной массой 70 кД, который содержит много гидрофобных аминокислот (Гли, Вал, Ала, Лей, Про). В отличие от большинства белков пептидные цепи эластина не приобретают характерную третичную структуру, а сохраняют гибкую случайную конформацию (рис. 7.8).

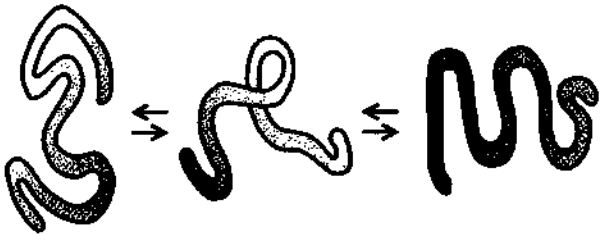


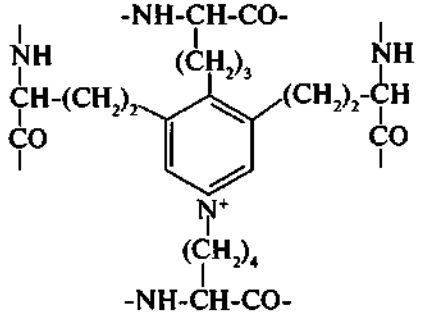
Рис. 7.8. Различные случайные конформации молекулы эластина.

В межклеточном матриксе молекулы эластина образуют волокна, сети, слои, в которых отдельные молекулы связаны множеством сшивок (рис. 7.9).

При этом образуются такие структуры, как лизиннорлейцин и десмозин (см. формулы).



Лизиннорлейцин (образован 2 остатками Лиз)



Десмозин (образован 4 остатками Лиз)

Наличие гибкой случайной конформации молекул эластина и большого количества поперечных сшивок позволяет эластическим волокнам проявлять свои резиноподобные свойства.

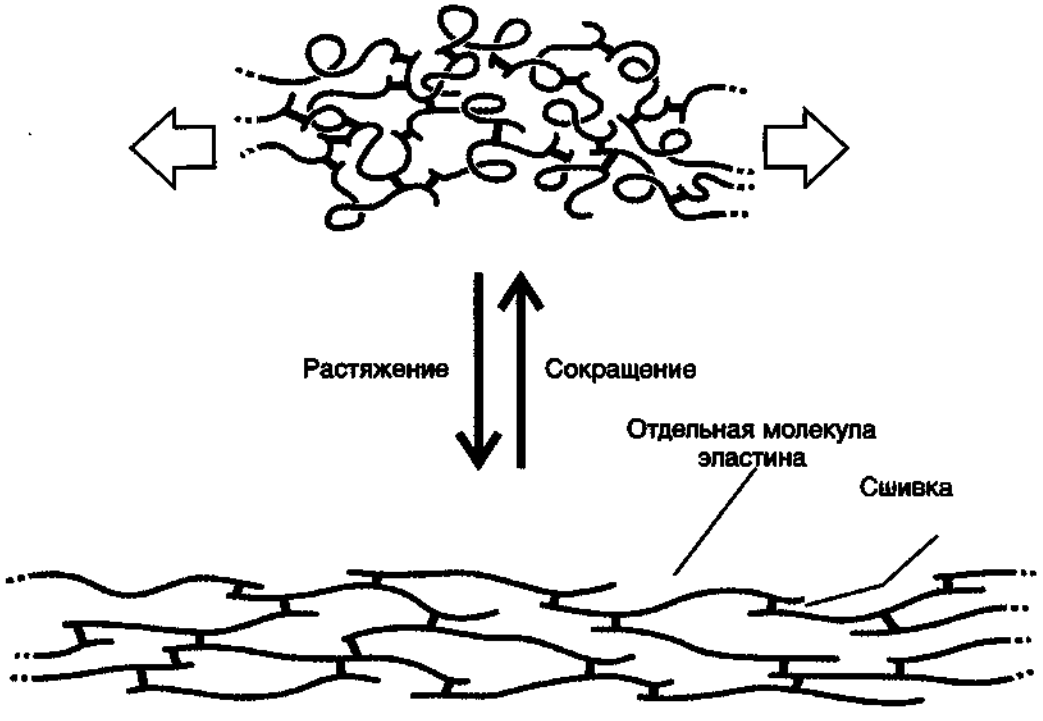



Рис. 7.9. Связь молекул эластина ковалентными сшивками в обширную сеть.

## 7.2.1. Задания

1. Перечислите особенности строения коллагена.
2. Выпишите в тетрадь по порядку посттрансляционные изменения в молекуле коллагена: запишите реакции, укажите ферменты, коферменты, кофакторы.
3. Обратите внимание на полиморфизм коллагена. Выпишите в тетрадь основные типы коллагена, сгруппируйте их по функциям.
4. Напишите реакцию, катализируемую коллагеназой, отметьте особенности катаболизма коллагена.
5. Перечислите особенности строения эластина.
6. Зарисуйте в тетради лизиннорлейцин и десмозин, отметьте аминокислоту, из которой они образуются.

## 7.2.2. Проверьте ваши знания

1. **Из представленных ниже последовательностей аминокислот выберите характерные для коллагена:**
   А. – Гли – Ала – Вал –
   Б. – Лиз – Арг – Про –
   В. – Гли – Оксипро – Про –
   Г. – Оксипро – Глу – Асп –
   Д. – Гис – Лей – Ала –
2. **Может ли какая-либо другая аминокислота включиться в цепь коллагена вместо глицина?**
3. **Чем обусловлена прочность коллагенового волокна?**
   А. Смещением молекул тропоколлагена на ¼ относительно друг друга.
   Б. Образованием водородных связей между отдельными полипептидными цепями коллагена.
   В. Образованием ковалентных связей между цепями коллагена (Лиз – Лиз).
   Г. Образованием S–S-связей между цепями коллагена.
   Д. Наличием большого количества «жестких» молекул.
4.
   А. Коллаген II типа.
   Б. Коллаген IV типа.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Фибриллообразующий.
   2. Ассоциирован с фибриллами.
   3. Основной компонент базальных мембран.
   4. В состав входит гидроксипролин.
5. **Выберите причины, которые могут привести к нарушениям синтеза и созревания коллагена:**
   А. Мутации в генах коллагена.
   Б. Дефекты ферментов, участвующих в посттрансляционных изменениях коллагена.
   В. Гиповитаминозы (витамины С, РР, $B_6$).
   Г. Снижение содержания кофакторов ($Fe^{2+}$, $Cu^{2+}$).
   Д. Гиперпаратиреоидизм.
6. **Укажите ткани, для которых характерно высокое содержание эластина:**
   А. Кости.
   Б. Шейная связка.
   В. Ахиллово сухожилие.
   Г. Стенка аорты.
   Д. Суставной хрящ.
7. **Какие из перечисленных аминокислот участвуют в образовании десмозина:**
   А. Оксипролин.
   Б. Метионин.
   В. Аргинин.
   Г. Лизин.
   Д. Лейцин.
8.
   А. Коллаген.
   Б. Эластин.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Является структурным белком межклеточного матрикса.
   2. Содержит много гидрофобных аминокислот.
   3. Основной компонент межклеточного матрикса, хрящей, костей.
   4. Содержит много остатков Асп и Глу.

# ТЕМА 7.3. ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

**Гиалуроновая кислота** – это линейный гетерополисахарид, относящийся к гликозаминогликанам. Гликозаминогликаны содержат в своем составе повторяющиеся дисахаридные единицы: гексуроновую кислоту (глюкуроновую или идуроновую) и производное аминосахара (глюкозо- или галактозамина). Гиалуроновая кислота – самый большой гликозаминогликан межклеточного вещества, его молекулярная масса достигает $10^5$–$10^7$ Д. Гиалуроновая кислота построена из глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. В каждом дисахариде имеется отрицательно заряженная карбоксильная

группа, а так как таких мономеров в молекуле гиалуроновой кислоты очень много, то она является полианионом. Благодаря своим полианионным свойствам гиалуроновая кислота связывает большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает характер желеобразного матрикса. Гиалуроновая кислота (как и все гликозаминогликаны) способна связывать ионы $Na^+$ и $Ca^{2+}$, что определяет участие межклеточного вещества в регуляции водно-солевого обмена.

# ТЕМА 7.4. ПРОТЕОГЛИКАНЫ

**Протеогликаны** – это высокомолекулярные соединения, состоящие из белка (около 5–10%) и гликозаминогликанов (90–95%). Белки в протеогликанах представлены одной полипептидной цепью разной молекулярной массы. Основные гликозаминогликаны – это хондроитинсульфаты, кератансульфаты, дерматансульфаты и гепарансульфаты. Они присоединяются к белковой молекуле ковалентными связями по ОН-группе серина, треонина или $NH_2$-группе аспарагина.

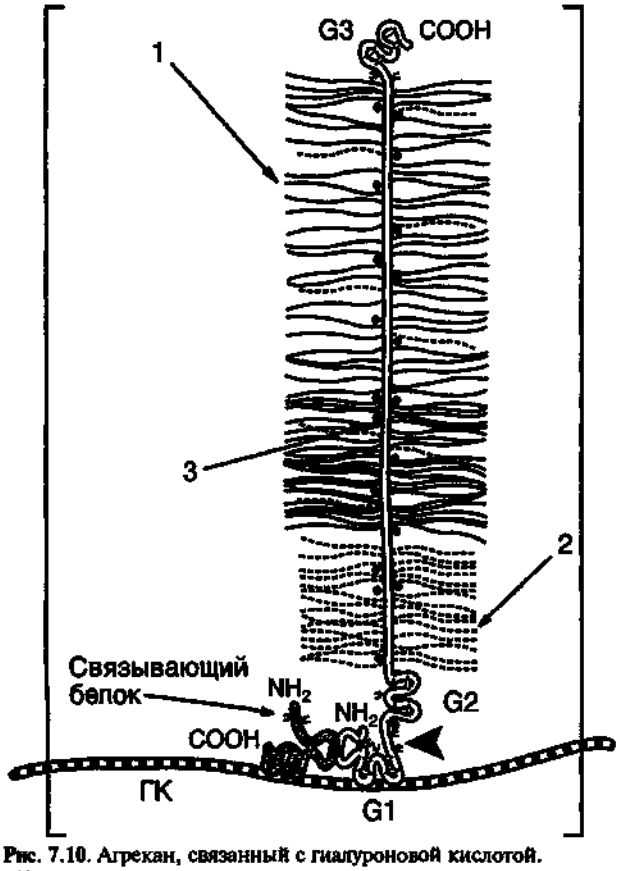



**Рис. 7.10.** Агрекан, связанный с гиалуроновой кислотой. ГК – гиалуроновая кислота; 1 – хондроитинсульфат; 2 – кератансульфат; 3 – сердцевинный белок.

1. В хрящевом матриксе основным протеогликаном является агрекан – очень большая молекула, которая агрегирует с гиалуроновой кислотой (рис. 7.10).

В центре молекулы находится сердцевинный белок (молекулярная масса около 220 кД), имеющий 3 глобулярных домена: G1, G2, G3. Между доменами G2 и G3 находятся области, в которых к белку присоединяются кератансульфаты (около 30 групп)

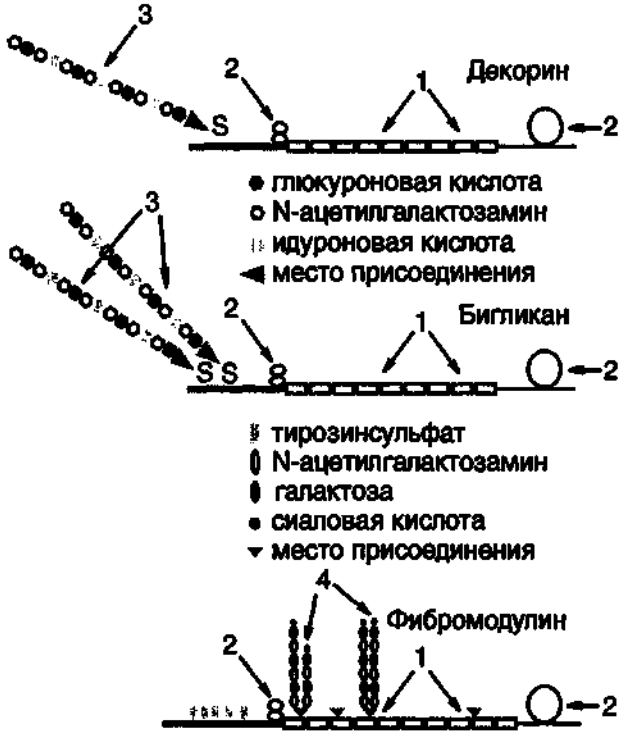



**Рис. 7.11.** Малые протеогликаны хряща.
1 – области повторяющихся аминокислотных последовательностей, богатых лейцином, образуют α-спирали или β-структуры; 2 – домены в N- и С-концевых областях сердцевинных белков, содержащие S–S-связи; 3 – цепи дерматансульфатов, которые присоединяются к ОН-группе серина (S) в N-концевой области; 4 – короткие цепи, которые присоединяются к белку в области повторов, богатых лейцином; это присоединение опосредовано олигосахаридами ( ), которые связываются с белком по $NH_2$-группе аспарагина.

и хондроитинсульфаты (около 100 групп). В тканях агрекан собирается в агрегаты с гиалуроновой кислотой и небольшим связывающим белком. Оба компонента присоединяются к агрекану нековалентными связями в области домена G1. Конечный агрегат с молекулярной массой более $200 \cdot 10^6$ Д состоит из 1 молекулы гиалуроновой кислоты и примерно 100 молекул агрекана (и такого же количества связывающего белка).

2. Кроме агрекана, в межклеточном матриксе присутствуют малые протеогликаны. Они имеют низкую молекулярную массу (менее 100 кД). Основными представителями этих протеогликанов в хряще являются декорин, бигликан и фибромодулин (рис. 7.11).

Сердцевинные белки у малых протеогликанов сходны по размерам (молекулярная масса 36–40 кД) и содержат области повторяющихся аминокислотных последовательностей, которые богаты лейцином. К белкам присоединены 1–2 цепи гликозаминогликанов (чаще всего дерматансульфаты или кератансульфаты).

Больше всего протеогликанов содержится в межклеточном веществе хрящей, межпозвоночных дисков, сухожилий, связок, менисков, кожи, т.е. в тех анатомических структурах, которые подвергаются выраженной механической нагрузке и деформации. В хрящах суставных поверхностей протеогликаны выполняют роль рессор, так как смягчают и гасят резкие перемены нагрузки.

3. Основными протеогликанами базальных мембран являются гепарансульфатсодержащие протеогликаны (ГСПГ). Это гетерогенные молекулы, представленные в основном двумя разновидностями: низкой и высокой плотности. ГСПГ низкой плотности имеют большое многодоменное белковое ядро и 3 длинные гепарансульфатные цепи (рис. 7.12, *а*). ГСПГ высокой плотности состоят из 4 коротких гепарансульфатных цепей, связанных с небольшим белковым ядром (рис. 7.12, *б*).

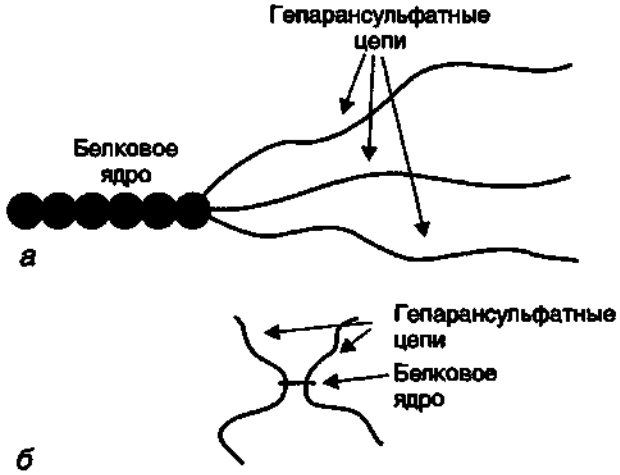



**Рис. 7.12.** Гепарансульфатсодержащие протеогликаны низкой *(а)* и высокой *(б)* плотности.

Одной из функций ГСПГ является создание фильтрационного барьера, так как эти молекулы – полианионы, они препятствуют прохождению других отрицательно заряженных молекул, что имеет решающее значение при фильтрации плазмы через базальную мембрану клубочков почек.

# ТЕМА 7.5. НЕКОЛЛАГЕНОВЫЕ СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

**Неколлагеновыми структурными белками межклеточного матрикса** являются фибронектин, ламинин, нидоген.

1. Фибронектин – это неколлагеновый структурный гликопротеин, который синтезируется и выделяется в межклеточное пространство многими клетками. Он построен из 2 полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками (рис. 7.13).

Каждая цепь фибронектина содержит 7–8 доменов, на которых расположены специфические центры для связывания многих веществ. Фибронектин может связывать коллаген, протеогликаны, гиалуроновую кислоту, углеводы плазматических мембран, фермент трансглутаминазу. Благодаря своей структуре фибронектин может выполнять интегрирующую роль в организации межклеточного вещества, а также способствовать адгезии клеток.

2. Ламинин – наиболее распространенный неколлагеновый гликопротеин базальных мембран. Он состоит из 3 полипептидных цепей: A, $B_1$ и $B_2$. Молекула ламинина имеет крестообразную форму с 3 одноцепочечными ветвями и 1 трехцепочечной ветвью (рис. 7.14). Каждая цепь ламинина содержит не-

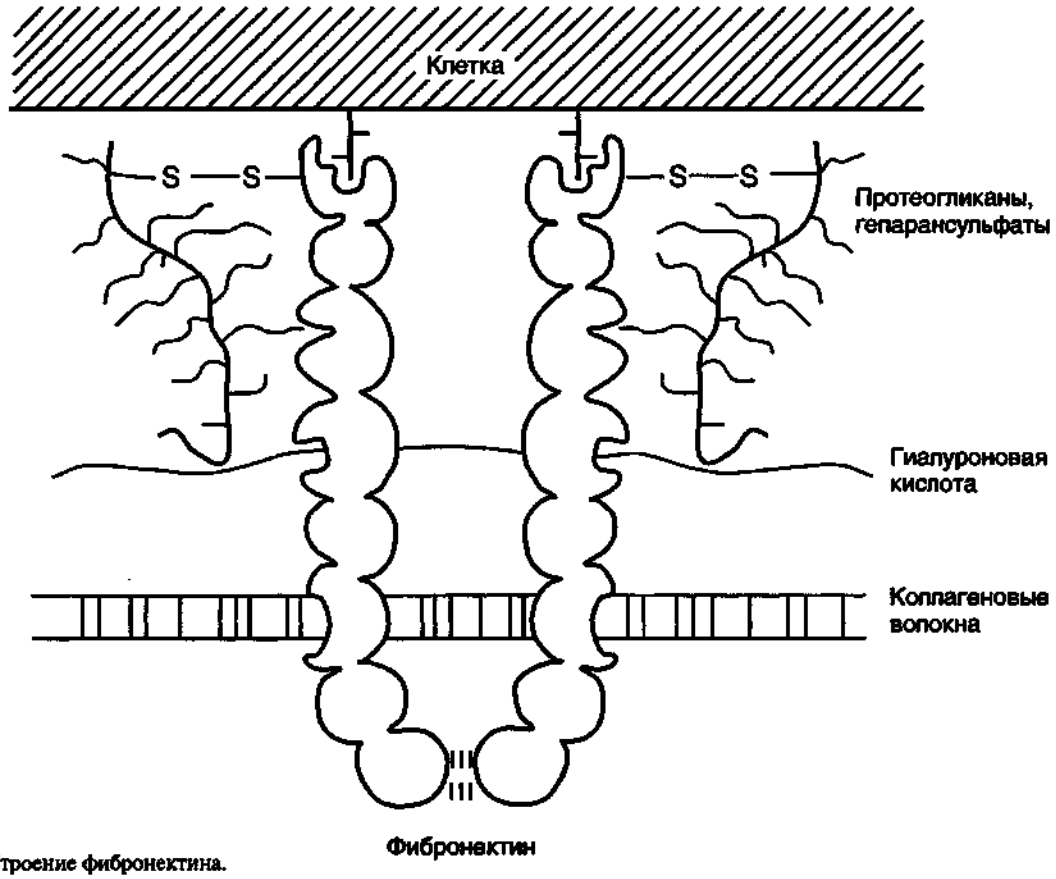



Рис. 7.13. Строение фибронектина.

сколько глобулярных и стержневидных доменов, на которых имеются специфические центры связывания для различных веществ. Ламинин взаимодействует со всеми структурными компонентами базальных мембран, включая коллаген IV типа, нидоген, ГСПГ, фибронектин. Кроме того, молекула ламинина имеет несколько центров связывания с клетками. Главные функции ламинина определяются его способностью связывать клетки и модулировать клеточное поведение. Он может влиять на рост, морфологию, дифференциацию и подвижность клеток.

3. Нидоген – сульфатированный гликопротеин базальных мембран. Этот белок представлен 1 полипептидной цепью, содержащей 3 глобулярных домена (см. рис. 7.14). Один из доменов нидогена имеет центр связывания ламинина, в области другого домена находится центр связывания коллагена IV типа. Таким образом, нидоген может выступать в качестве одного из связывающих мостов между различными компонентами межклеточного матрикса и участвовать в образовании тройных комплексов ламинин–нидоген–коллаген.

## 7.5.1. Задания

1. Вспомните структурные формулы дисахаридов, из которых построены основные гликозаминогликаны. Заполните таблицу.

| Гликозаминогликан | Дисахарид | | Структурная формула |
|---|---|---|---|
| | гексуроновая кислота | гексозамин | |
| Гиалуроновая кислота<br>Хондроитинсульфат<br>Кератансульфат<br>Дерматансульфат<br>Гепарансульфат | | | |

2. Зарисуйте в тетради схему строения агрекана, отметьте особенности его состава и строения.
3. Обратите внимание на состав и строение малых протеогликанов, зарисуйте в тетради схему строения декорина.
4. Выпишите в тетрадь особенности ГСПГ, зарисуйте в тетради схему их строения.
5. Зарисуйте в тетради структуру ламинина и нидогена.

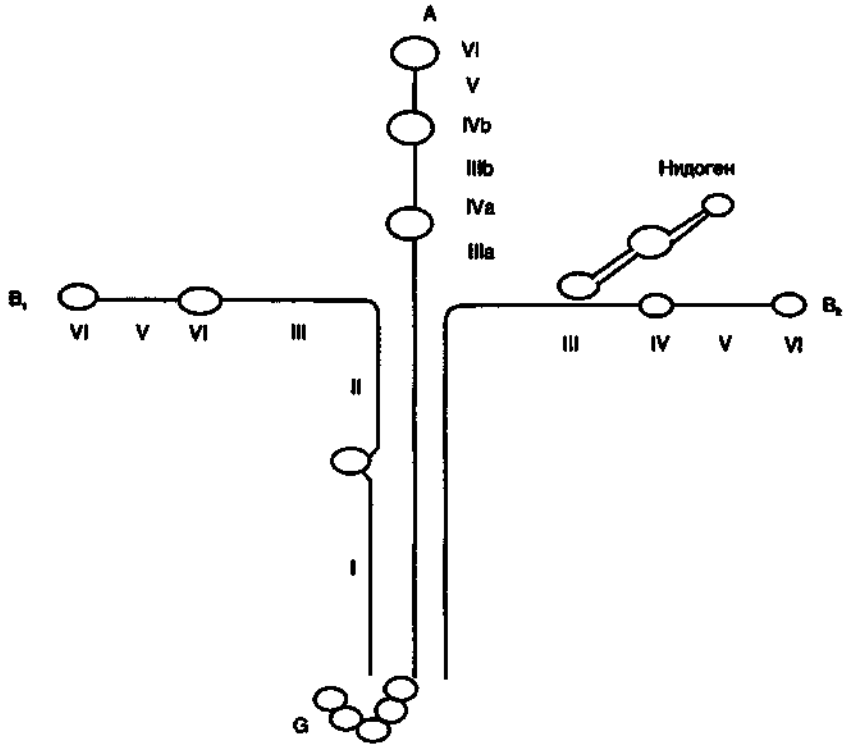



**Рис. 7.14.** Строение комплекса ламинин–нидоген.
A, $B_1$, $B_2$ – полипептидные цепи; I–VI – глобулярные и стержневидные домены; G – С-конец А-цепи.

## 7.5.2. Проверьте ваши знания

**1. Гиалуроновая кислота:**
- А. Является протеогликаном.
- Б. Состоит из повторяющихся дисахаридных единиц.
- В. Может связывать большие количества воды.
- Г. Способна связывать ионы $Na^+$ и $Ca^{2+}$.
- Д. Расщепляется под действием гиалуронидазы, которая содержится во многих патогенных микроорганизмах.

**2.**
- А. Хондроитинсульфаты.
- Б. Гепарансульфаты.
- В. Оба.
- Г. Ни один.

1. Входит в состав протеогликанов.
2. Преимущественная локализация – базальные мембраны.
3. Преимущественная локализация – хрящевой межклеточный матрикс.
4. Содержат в своем составе остатки глюкозы.

**3. Агрекан:**
- А. Является гликозаминогликаном.
- Б. Самый большой протеогликан.
- В. Состоит из сердцевинного белка, хондроитинсульфатов, кератансульфатов.
- Г. Соединяется с гиалуроновой кислотой.
- Д. Имеет суммарный отрицательный заряд.

**4. Какие физико-химические свойства протеогликанов определяют рессорные свойства хрящевого межклеточного матрикса?**

**5. К малым протеогликанам относится:**
- А. Декорин.
- Б. Фибромодулин.
- В. Бигликан.
- Г. Фибронектин.
- Д. Ламинин.

**6. Выберите характерные особенности фибронектина:**
- А. Молекула состоит из 1 полипептидной цепи.
- Б. Имеет доменное строение.
- В. На 1 молекуле имеется несколько центров связывания с различными молекулами и клетками.
- Г. Способствует адгезии клеток.
- Д. Связан с белком нидогеном.

**7. Выберите характерные особенности ламинина:**
- А. Молекула состоит из 3 полипептидных цепей.
- Б. Имеет крестообразную конфигурацию.
- В. Каждая цепь содержит несколько доменов.

Г. Может связываться с хондроитинсульфатами.
Д. Проявляет адгезивные свойства в комплексе с низкомолекулярными белками нидогенами.

8.

А. Фибронектин.
Б. Ламинин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Состоит из 2 субъединиц.
2. Имеет доменное строение.
3. Участвует в формировании базальной мембраны.
4. Входит в состав протеогликанов.

# ТЕМА 7.6. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Межклеточный матрикс представляет собой супрамолекулярный комплекс, образованный сложной сетью связанных между собой макромолекул. Он окружает клетки и влияет на их развитие, пролиферацию, организацию, прикрепление и метаболизм. Межклеточный матрикс образует такие высокоспециализированные структуры, как хрящ, сухожилия, базальные мембраны и (при вторичном отложении фосфата кальция) кости и зубы.

Эти структуры различаются между собой как по молекулярному составу, так и по способам организации основных компонентов (белков и полисахаридов) в различных формах межклеточного матрикса.

1. **Организация межклеточного матрикса в суставном хряще.** Основные компоненты межклеточного хрящевого матрикса – коллаген II типа, агрекан, гиалуроновая кислота и вода. Кроме них, в матриксе находятся малые протеогликаны, коллагены VI, IX, XI типов, связывающий белок, другие неколлагеновые белки (фибронектин, анкорин, хрящевой олигомерный белок, хондроадгерин), разнообразные ростовые факторы. «Эндоскелет» хрящевого матрикса образован фибриллярной сетью, которая состоит из коллагенов II, IX и XI типов и придает хрящу прочность (рис. 7.15).

Коллаген XI типа находится внутри фибрилл, образованных коллагеном II типа, он играет определенную роль в сборке этих фибрилл. Коллаген IX типа антипараллельно присоединяется к фибриллам коллагена II типа. Его глобулярный НК4-домен – основный, он не связан с фибриллами коллагена II типа, поэтому к нему может присоединяться такой компонент матрикса, как гиалуроновая кислота. Коллаген IX типа лимитирует диаметр фибрилл в хряще и участвует в организации хрящевого матрикса.

Микрофибриллы, которые образуются тетрамерами коллагена VI типа, присоединяются к фибриллам коллагена II типа и к гиалуроновой кислоте. Кроме того, они могут присоединяться к клеткам, поэтому коллаген VI типа называют «мостовой» молекулой между поверхностью клетки и фибриллами коллагена во внеклеточном матриксе.

Высокомолекулярные агрегаты, состоящие из агрекана и гиалуроновой кислоты, являются полианионами, так как содержат большое количество кислых групп. Это способствует высокой гидратации хрящевого матрикса и обеспечивает выполнение им рессорных функций. Содержание воды в суставном хряще непостоянно. При нагрузке жидкость вытесняется, пока давление набухания не уравновесит внешнюю нагрузку, когда нагрузка прекращается, вода вновь возвращается в хрящ (рис. 7.16). Очень наглядно это проявляется в межпозвоночных дисках. Утром после ночного сна на долю воды приходится около 75% массы диска. При внешней нагрузке на диски в течение дня содержание воды уменьшается примерно на 20%. Вследствие этого рост человека к вечеру на 1–2 см меньше, чем утром. У космонавтов в условиях невесомости отмечается увеличение роста даже на 5 см.

Малые протеогликаны, например декорин, присоединяются к фибриллам коллагена II типа; они влияют на фибриллогенез, так как ограничивают диаметр этих фибрилл.

Важную роль в организации межклеточного матрикса играет фибронектин. Благодаря особенностям своей структуры он может связываться с коллагеном, гиалуроновой кислотой, протеогликанами и рецепторами плазматических мембран клеток. Биологическое значение этих и других минорных компонентов хрящевого матрикса заключается в сборке и организации высокомолекулярных компонентов межклеточного вещества, а также регуляции функции хондроцитов.

2. **Базальные мембраны** – это специализированная форма межклеточного матрикса. Они синтезируются различными клетками: эндотелиальными, эпи-

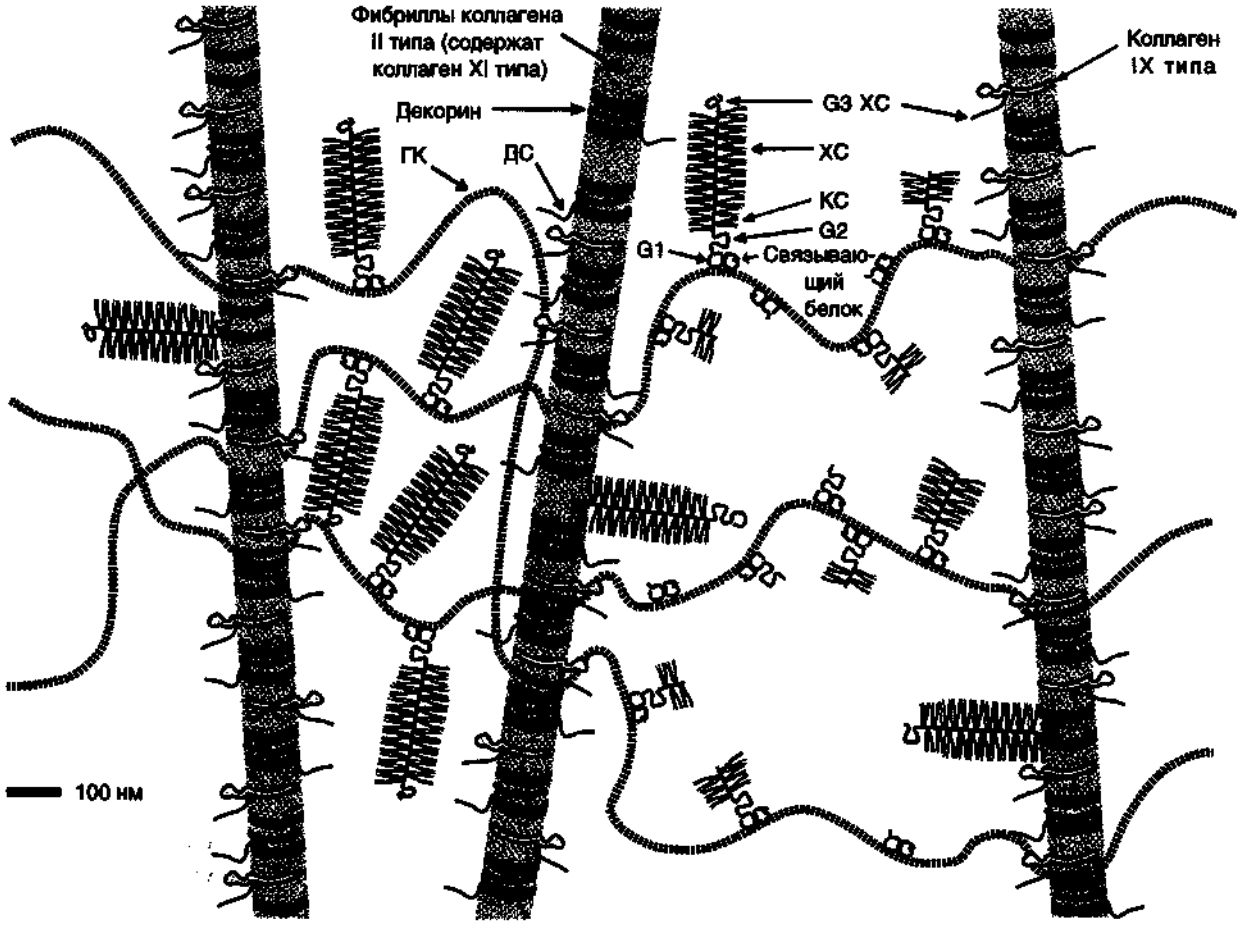



**Рис. 7.15.** Организация межклеточного матрикса в суставном хряще.
ГК – гиалуроновая кислота; ДС – дерматансульфат; ХС – хондроитинсульфат.

телиальными, мышечными, нервными, жировыми. Базальные мембраны представляют собой тонкие слои, которые обычно отделяют клетки и клеточные слои от окружающей соединительной ткани. Например, они окружают отдельные мышечные волокна, жировые и шванновские клетки, а в таких структурах, как почечные клубочки и легочные альвеолы, базальные мембраны расположены между двумя различными слоями клеток и играют роль высокоселективного фильтрационного барьера.

С помощью электронной микроскопии выявлена двухслойная структура базальных мембран: lamina rara, которая находится со стороны клеточной мембраны, и lamina densa, которая соединена с подлежащей соединительной тканью (рис. 7.17). Основными компонентами базальных мембран являются коллаген IV типа, ламинин, ГСПГ.

Нерастворимость и механическую стабильность базальных мембран обеспечивают молекулы коллагена IV типа, которые организуются в специальную опорную сеть. Эта эластичная трехмерная сеть образует структурный остов, к которому прикрепляются другие компоненты базальных мембран.

Ламинин взаимодействует практически со всеми структурными компонентами базальных мембран: коллагеном IV типа, нидогеном, ГСПГ.

Нидоген формирует с ламинином ковалентно-связанный комплекс. Кроме этого, нидоген имеет центр связывания коллагена IV типа и, таким образом, может играть роль «мостовой» молекулы между различными компонентами базальной мембраны.

ГСПГ базальных мембран могут образовывать олигомеры, соединяясь концевыми доменами белкового ядра, а также связываться с ламинином и коллагеном IV типа.

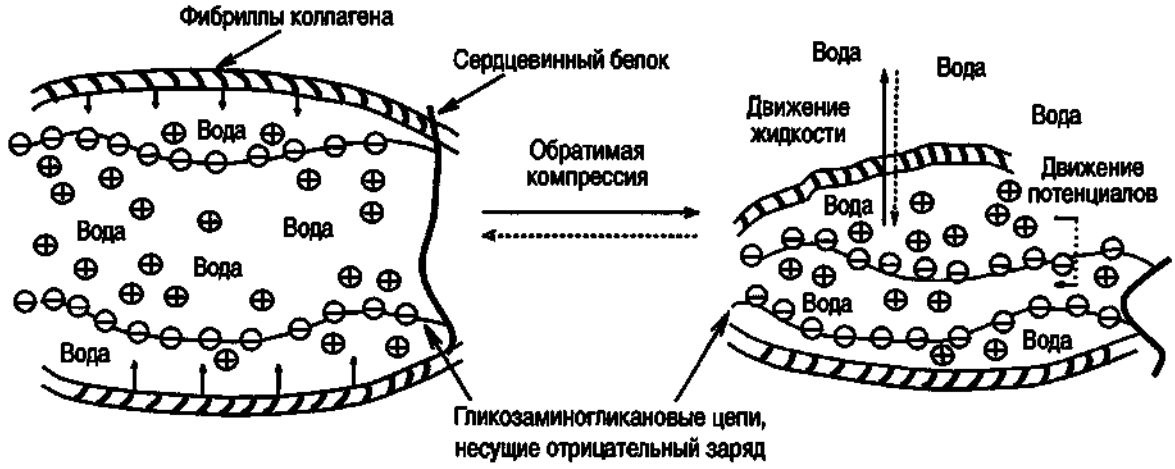



**Рис. 7.16.** Изменения, происходящие в суставном хряще при его сжатии и при снятии нагрузки. ⊕ — ионы $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$.

Базальные мембраны выполняют разнообразные и сложные функции. В почечных клубочках базальная мембрана служит полупроницаемым фильтром, препятствующим переходу макромолекул из плазмы в первичную мочу. Большое значение в этом процессе имеет высокий отрицательный заряд протеогликанов, который препятствует прохождению через базальную мембрану других отрицательно заряженных молекул (например, белков), а также отрицательно заряженных эритроцитов. Кроме этого, базальные мембраны играют важную роль в прикреплении и ориентации клеток, в процессах эмбрионального развития и тканевой регенерации.

3. **Организация межклеточного вещества в субэпителиальных слоях.** Основным организующим компонентом является коллаген VII типа. Пучки

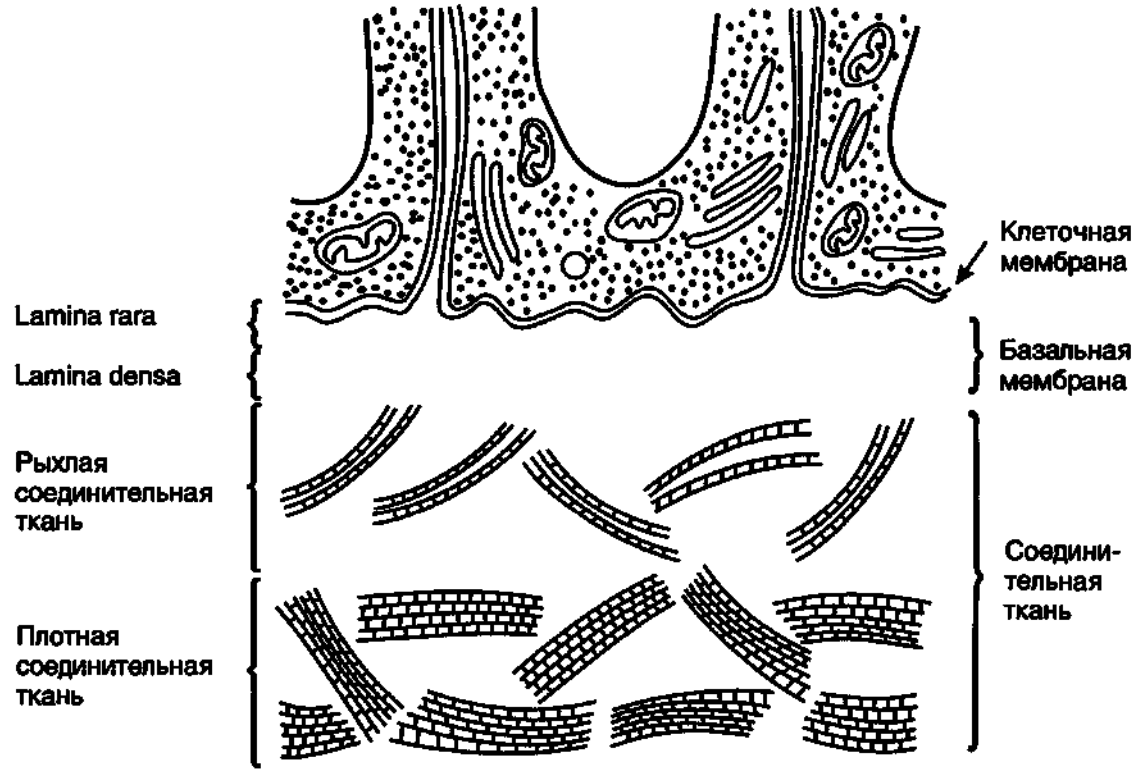



**Рис. 7.17.** Строение типичной базальной мембраны.

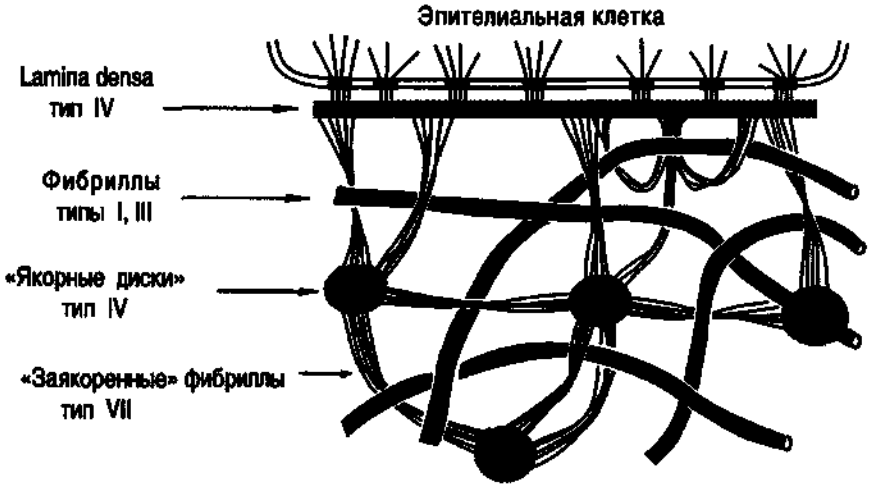



**Рис. 7.18.** Организация «заякоренных» фибрилл в субэпителиальных слоях.

фибрилл, образованные димерами этого коллагена, своими С-концами могут присоединяться к lamina densa базальной мембраны (как бы «заякориваться» в ней) и образовывать петли в субэпидермисе. Такие «заякоренные» фибриллы могут соединять lamina densa базальной мембраны с «якорными дисками», которые находятся в более глубоких субэпителиальных слоях и по своему составу похожи на базальные мембраны (содержат коллаген IV типа). «Заякоренные» фибриллы также захватывают фибриллы коллагенов I и III типов (рис. 7.18). Таким способом «заякоренные» фибриллы коллагена VII типа обеспечивают присоединение эпидермиса к дерме.

## 7.6.1. Задания

1. Выпишите в тетрадь основные компоненты хрящевого межклеточного матрикса; отметьте их роль в структурной организации этого матрикса.
2. Перечислите основные структурные компоненты базальных мембран, вспомните функции базальных мембран.

## 7.6.2. Проверьте ваши знания

1. **Какие вещества регулируют сборку коллагеновых фибрилл в хрящевом межклеточном матриксе?**
2. 
   А. Базальные мембраны.
   Б. Хрящевой межклеточный матрикс.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Основной структурный компонент – коллаген II типа.
   2. Основной структурный компонент – коллаген IV типа.
   3. Основной структурный компонент – коллаген I типа.
   4. Одним из основных структурных компонентов являются протеогликаны.
3. **В каких органах базальная мембрана выполняет функцию фильтрационного барьера?**
4. **С какими компонентами хрящевого межклеточного матрикса может связываться гиалуроновая кислота?**
   А. Коллаген II типа.
   Б. Коллаген IX типа.
   В. Агрекан.
   Г. Декорин.
   Д. Фибронектин.
5. **Коллаген VI типа:**
   А. Тетрамеры образуют микрофибриллы.
   Б. Димеры образуют «заякоренные» фибриллы.
   В. Является «мостовой» молекулой между хондроцитами и фибриллами коллагена II типа.
   Г. Образует петли в субэпителиальных слоях.
   Д. Взаимодействует с фибриллами коллагена I, II и III типов.

# РАЗДЕЛ 8. ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

8.1. Строение и функции основных липидов организма человека
8.2. Переваривание и всасывание жиров. Ресинтез жиров в клетках слизистой оболочки кишечника
8.3. Хиломикроны – транспортная форма экзогенных жиров
8.4. β-Окисление жирных кислот. Регуляция β-окисления
8.5. Кетоновые тела: синтез и катаболизм
8.6. Биосинтез высших жирных кислот и его регуляция
8.7. Депонирование жира. Гормональная регуляция депонирования жира
8.8. Мобилизация жира. Гормональная регуляция мобилизации жира
8.9. Ожирение
8.10. Производные полиеновых кислот – эйкозаноиды: строение и биологическое действие
8.11. Перекисное окисление липидов и его роль в патогенезе повреждений клетки
8.12. Холестерин, строение и биологическое значение
8.13. Пополнение запасов холестерина в организме из пищи и за счет эндогенного синтеза
8.14. Биосинтез желчных кислот и их роль в поддержании гомеостаза холестерина в организме. Биохимия желчнокаменной болезни
8.15. Липопротеины и их значение в транспорте холестерина
8.16. Типы дислипопротеинемий. Биохимические основы атеросклероза

12. Заказ № 2215.

# ТЕМА 8.1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ОСНОВНЫХ ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

1. **Липиды – это разнообразная по строению группа органических молекул** (табл. 8.1), **у которых общее свойство – гидрофобность.** Благодаря этому качеству липиды образуют структуры, изолированные от воды, например капли жира в адипоцитах.

2. **Жиры – триацилглицерины** – являются самой **компактной и энергоемкой формой хранения энергии.** Жиры запасаются в жировых клетках – адипоцитах, которые входят в состав жировой ткани. В норме содержание жиров в организме человека составляет 6–10 кг. Этого количества жиров достаточно для обеспечения энергией организма в течение 40–50 дней при полном голодании. Жировая ткань выполняет также **теплоизолирующую и механическую защитные функции.**

3. **Жирные кислоты** входят в состав большинства липидов организма человека (см. табл. 8.1). Они могут быть связаны как с глицерином (ТАГ и гли-

**Таблица 8.1.** Строение и функции основных липидов человека

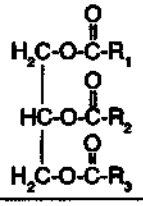
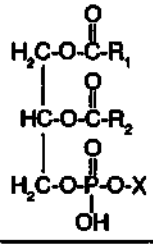
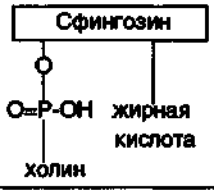
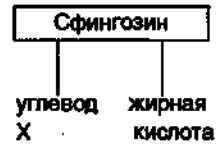
| Класс липидов | Схема строения | Функции | Преимущественная локализация в организме |
|---|---|---|---|
| Триацилглицерины |  | Запасание энергетического материала<br>Термоизоляция<br>Механическая защитная функция | Адипоциты |
| Глицерофосфолипиды:<br>X-холин<br>этаноламин<br>серин<br>инозитолбисфосфат |  | Структурные компоненты мембран; фосфатидилхолин, кроме того, структурный элемент липопротеинов, компонент сурфактанта, предотвращающего слипание альвеол (в этом случае $R_1$ и $R_2$ – пальмитиновые кислоты) | Мембраны клеток<br>Монослой на поверхности липопротеинов<br><br>Альвеолы легких |
| Сфингофосфолипиды – сфингомиелины |  | Основные структурные компоненты мембран клеток нервной ткани | Миелиновые оболочки нейронов<br>Серое вещество мозга |
| Гликолипиды:<br>а) цереброзиды, если X-моносахарид<br>б) ганглиозиды, если X-углеводы сложного состава |  | Компоненты мембран клеток нервной ткани<br>Антигенные структуры на поверхности разных типов клеток; рецепторы<br>Структуры, обеспечивающие взаимодействие клеток | Внешний слой клеточных мембран |
| Стероиды | Холестерин и его производные, см. тему 8.12. | Компонент мембран.<br>Предшественник в синтезе желчных кислот и стероидных гормонов | Мембраны клеток<br>Липопротеины крови |

**Таблица 8.2.** Состав жирных кислот липидов человека (в процентах от общего содержания)

| Кислота | Cn:m | ω | № 1, % | № 2, % |
|---|---|---|---|---|
| Пальмитиновая | 16:0 | | 30,0 | 34,9 |
| Стеариновая | 18:0 | | 15,3 | 19,6 |
| Пальмитоолеиновая | 16:1 Δ 9 | | 1,2 | 2,7 |
| Олеиновая | 18:1 Δ 9 | | 11,9 | 15,9 |
| Линолевая | 18:2 Δ 9, 12* | 6 | 19,4 | 6,6 |
| Линоленовая | 18:3 Δ 9, 12, 15* | 3 | 0,3 | 0,0 |
| | 20:3 Δ 8, 11, 14 | 6 | 2,8 | 2,3 |
| Арахидоновая | 20:4 Δ 5, 8, 11, 14 | 6 | 8,9 | 0,8 |
| Эйкозапентаеновая | 20:5 Δ 5, 8, 11, 14, 17 | 3 | 2,1 | 7,1 |
| | 22:5 Δ 7, 10, 13, 16, 19 | 3 | 0,6 | 0,2 |
| | 22:6 Δ 4, 7, 10, 13, 16, 19 | 3 | 4,3 | 3,9 |

Примечание. В зависимости от типа ткани, состава жирных кислот пищи и ряда других условий состав жирных кислот липидов может несколько отличаться от представленного. Cn – число атомов углерода в данной жирной кислоте; m – число двойных связей в радикале жирной кислоты; Δ 9,12 – положение двойных связей в радикале жирной кислоты, считая от первого, карбоксильного углерода; ω-3, ω-6 – положение первой двойной связи, считая от метильного углерода радикала жирной кислоты; колонка № 1 – состав жирных кислот у человека, находящегося на обычном пищевом рационе; колонка № 2 – состав жирных кислот у человека, находящегося на рационе с преобладанием рыбных продуктов (состав рыбьего жира отличается большим количеством эйкозапентаеновой кислоты); * – полиеновые эссенциальные жирные кислоты, которые должны поступать с пищей. Остальные полиеновые кислоты могут синтезироваться из них, например, 20:4 – арахидоновая кислота – может синтезироваться из линолевой (18:2 ω-6).

церофосфолипиды), так и с аминоспиртом сфингозином, образуя группу сфинголипидов. Жирные кислоты наряду с глюкозой являются важнейшим источником энергии («**топливные молекулы**»). Жирные кислоты в организме человека имеют четное число С-атомов, что связано с их способом синтеза (табл. 8.2).

4. **Молекулы фосфолипидов** имеют гидрофобную часть, образованную чаще всего радикалами жирных кислот, и гидрофильную часть – остаток фосфорной кислоты, аминоспиртов, аминокислот. Амфифильные свойства фосфолипидов позволяют им образовывать бислойные структуры мембран или гидрофильный монослой на поверхности липопротеинов – частиц, обеспечивающих транспорт гидрофобных липидов кровью.

**Сфинголипиды**, имеющие в своей структуре аминоспирт сфингозин (см. табл. 8.1), содержатся в мембранах всех клеток; в наружных мембранах клеток они являются составной частью антигенов, рецепторов. Особенно много сфинголипидов в нервной ткани, где они формируют миелиновые оболочки нейронов.

5. Свойства **холестерина** – основного стероида в организме и предшественника всех остальных стероидов – подробно рассмотрены в теме 8.12.

6. Некоторые липиды являются для человека **незаменимыми факторами питания**.

7. Жирные кислоты с 2 двойными связями и более (полиеновые) не синтезируются в организме человека и поэтому относятся к **незаменимым** факторам питания (**эссенциальные жирные кислоты**). Некоторые из этих кислот являются субстратами для синтеза гормонов местного действия – эйкозаноидов (тема 8.10).

8. **Жирорастворимые витамины** выполняют разнообразные функции: витамин А участвует в процессе зрения, а также роста и дифференцировки клеток; доказана его способность угнетать рост некоторых видов опухолей (особенно легких); витамин К участвует в свертывании крови; витамин Д регулирует обмен кальция; витамин Е – антиоксидант, ингибирует образование свободных радикалов и таким образом противодействует повреждению клеток в результате перекисного окисления липидов.

## 8.1.1. Задания

1. Для понимания обмена липидов необходимо знать структуру и функции липидов, представленных в табл. 8.1.
2. Вспомните строение и свойства фосфолипидов.
3. Запомните строение и функции ТАГ.
4. Ознакомьтесь с табл. 8.2 и примечанием к ней. Используя данные колонки № 1, выпишите названия 5 жирных кислот, преобладающих в липидах человека:
   1.
   2.
   3.
   4.
   5.
5. Запомните разные способы изображения структуры жирных кислот, используя данные табл. 8.2 и примечание к ней.
   Например, линолевая кислота может быть представлена следующими формулами:
   $C_{17}H_{31}COOH$,
   $C_{18:2}$ ω-6 (ω-6 – положение первой двойной связи, считая от метильного конца кислоты),
   $C_{18:2}$ Δ 9,12 (Δ 9,12 – положение двойных связей, считая от карбоксильного С-атома).
6. Запомните, что полиеновые кислоты делят на две группы – ω-3 и ω-6 – в зависимости от положения двойной связи от углеродного атома последней, метильной группы. Эти кислоты являются предшественниками разных групп гормонов местного действия – эйкозаноидов (тема 8.10).
7. Напишите формулу 1-пальмитоил-2-линолеоил-3-стеароилглицерина, используя первый вариант изображения структуры жирных кислот, представленный в п. 5 (см. выше). Такой состав жирных кислот характерен для животных жиров. Обратите внимание на то, что наиболее ненасыщенные кислоты обычно располагаются в β-положении (2) глицерина. Растительные масла содержат больше полиненасыщенных жирных кислот и являются жидкими.
8. Напишите формулу дипальмитоилфосфатидилхолина. Этот фосфолипид является основным компонентом сурфактанта – вещества, выстилающего альвеолы легких и предотвращающего слипание альвеол во время выдоха.
9. Сравните состав жирных кислот, представленных в табл. 8.2 в колонках № 1 и 2, и запомните, что состав жирных кислот пищи влияет на состав жирных кислот организма человека. В некоторых случаях особый состав жирных кислот пищи, например рыбий жир, используется как лечебный фактор (см. тему 8.10).

## 8.1.2. Проверьте ваши знания

**1. Подберите к названиям жирных кислот соответствующие пары:**

1. Пальмитиновая.
2. Олеиновая.
3. Линолевая.
4. Линоленовая.
5. Арахидоновая.
6. Стеариновая.

А. 20:4 (5, 7, 11, 14).
Б. 18:2 (9, 12).
В. 18:1 (9).
Г. 18:3 (9, 12, 15).
Д. 18:0.
Е. 16:0.

**2. Выберите из жирных кислот, перечисленных в п. 1:**

а) ω-3 кислоты;
б) ω-6 кислоты.

**3. Подберите соответствующие пары:**

А. Пальмитиновая кислота.
Б. Олеиновая кислота.
В. Арахидоновая кислота.
Г. Стеариновая кислота.
Д. Линолевая кислота.

1. В жире человека содержится в наибольшем количестве.
2. Имеет самую высокую температуру плавления.
3. Содержится преимущественно в фосфолипидах мембран.

**4.**

А. Жиры.
Б. Гликоген.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Служит формой запасания энергоносителей.
2. При голодании весь запас расходуется в течение суток.
3. Расходуется в абсорбционный период.
4. Более компактная форма запасания энергии.

**5.**

А. ТАГ.
Б. Фосфатидилхолин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Нерастворим в воде.
2. Один из основных компонентов мембран.
3. Расщепляется при голодании в адипоцитах, образуя жирные кислоты – источники энергии.
4. Не содержит в своем составе глицерина.

# ТЕМА 8.2. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ ЖИРОВ. РЕСИНТЕЗ ЖИРОВ В КЛЕТКАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

1. **Переваривание жиров – это гидролиз жиров под действием фермента панкреатической липазы.** Для действия этого фермента необходимы следующие условия (рис. 8.1):

значение **pH**, близкое к нейтральной среде;
**желчные кислоты**, эмульгирующие жиры;
белок **колипаза**, синтезируемый в поджелудочной железе и секретируемый вместе с панкреатической липазой.

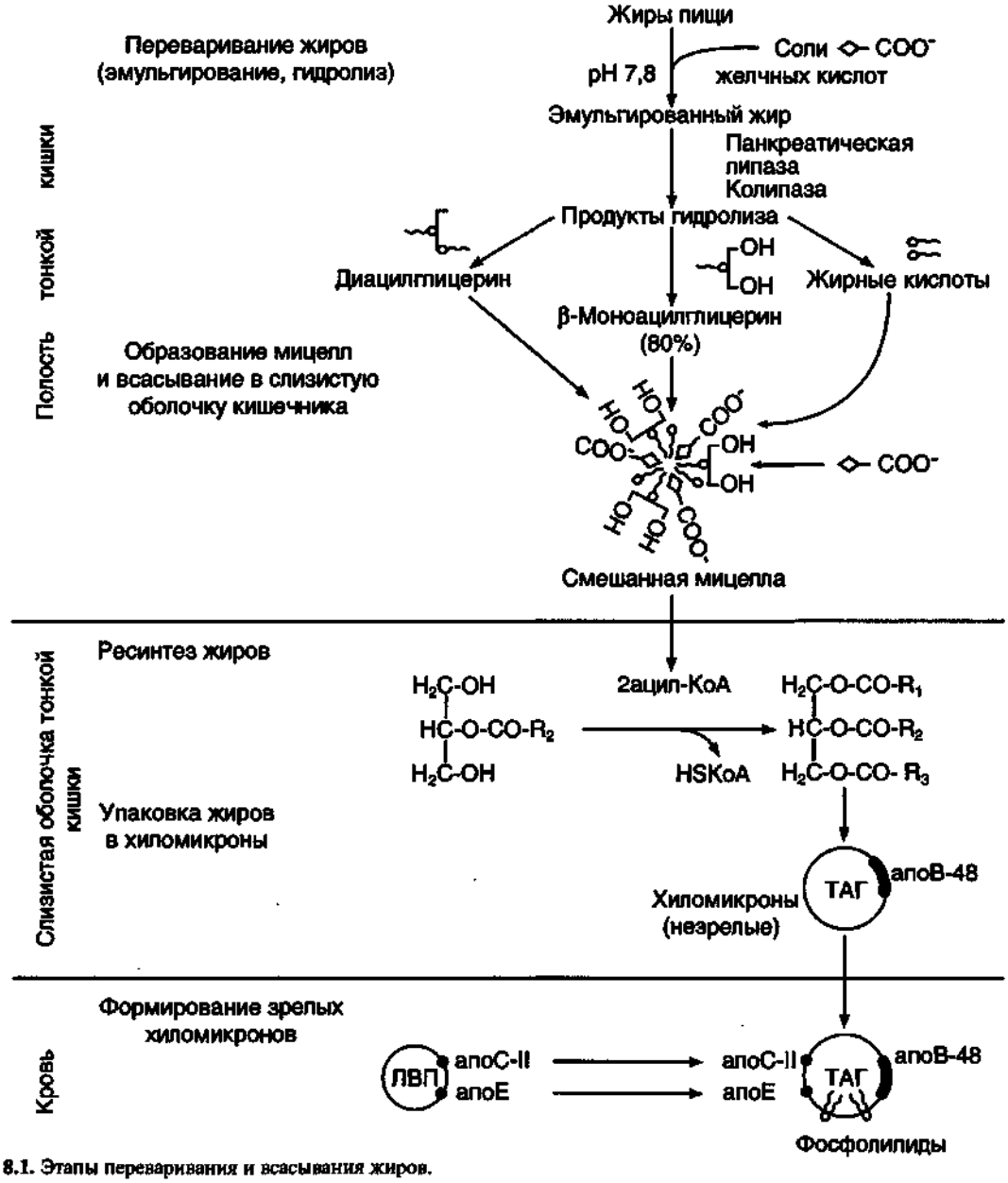



**Рис. 8.1.** Этапы переваривания и всасывания жиров.

2. Необходимое значение pH создается в результате нейтрализации кислого содержимого, поступающего из желудка, бикарбонатом, секретируемым поджелудочной железой:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2\uparrow$$

3. **Эмульгирование** (смешивание жиров с водой) происходит под действием поверхностно-активных веществ – солей желчных кислот. В процессе эмульгирования увеличивается поверхность контакта жира – субстрата панкреатической липазы и фермента, растворимого в водной среде. Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина и секретируются в желчный пузырь. В желчном пузыре образуется желчь, мицеллы которой имеют следующий состав: **желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин.** Желчные кислоты и фосфолипиды удерживают холестерин в растворенном состоянии. При нарушении этого соотношения могут образовываться желчные камни, содержащие холестерин, так как холестерин нерастворим в воде и при снижении количества эмульгирующих веществ в желчи легко выпадает в осадок.

4. Панкреатическая липаза с большей скоростью расщепляет в жирах сложноэфирные связи в α- и γ-положениях, поэтому основными продуктами переваривания жиров являются **β-моноацилглицерины** и **жирные кислоты.**

5. Амфифильные продукты гидролиза жира (жирные кислоты, моноацилглицерины), а также желчные кислоты, холестерин, жирорастворимые витамины образуют **смешанные мицеллы** и в такой форме проникают в клетки слизистой оболочки тонкой кишки, где мицеллы распадаются на составные компоненты и продукты гидролиза жиров подвергаются **ресинтезу.**

**При ресинтезе жиров** в энтероцитах происходят следующие реакции:

а) активация жирной кислоты:

$$RCOOH + HSKoA + ATP \xrightarrow{\text{ацил-КоА-синтетаза}} RCO\ SKoA + AMP + PP_i$$

б) синтез жира из β-моноацилглицерина и активных форм жирных кислот (см. рис. 8.1).

6. Снижение секреции или активности панкреатической липазы, что наблюдается при воспалении поджелудочной железы (панкреатите), или нарушение эмульгирования жиров вследствие недостаточного поступления желчи в просвет кишечника (например, при желчнокаменной болезни) приводит к снижению скорости переваривания и всасывания жиров и появлению в фекалиях **неперевареных жиров – стеаторее.** При длительном нарушении переваривания и всасывания жиров снижается всасывание незаменимых факторов питания липидной природы – жирорастворимых витаминов и полиеновых жирных кислот. В результате развиваются гиповитаминозы с соответствующими клиническими симптомами, например недостаток витамина К приводит к снижению скорости свертывания крови, к кровотечениям, недостаток витамина А – к снижению зрения, особенно в темноте («куриная слепота»).

## 8.2.1. Задания

1. Запомните этапы переваривания и всасывания экзогенных жиров, используя рис. 8.1.
2. Выучите формулу таурохолевой кислоты и сравните ее строение с гликохолевой кислотой. Напишите формулу таурохолевой кислоты в ионизированной форме. Объясните механизм эмульгирующего действия, исходя из структуры этой кислоты.
3. Напишите реакцию гидролиза ТАГ (общую формулу ТАГ) под действием панкреатической липазы.
4. Напишите реакцию активации пальмитиновой кислоты. Укажите фермент.
5. Напишите реакции ресинтеза жира.

## 8.2.2. Проверьте ваши знания

1. **Вещества, обозначенные цифрами, образуются при переваривании:**
   - А. Жиров.
   - Б. Фосфоацилглицеринов.
   - В. Обоих соединений.
   - Г. Ни одного из соединений.

   1. Сфингозин.
   2. β-Моноацилглицерины.
   3. Жирные кислоты.
   4. Фосфорная кислота.
2. **Какие из перечисленных процессов протекают с участием желчных кислот?**
   - А. Эмульгирование жира.
   - Б. Повышение активности ТАГ-липазы.
   - В. Всасывание жирных кислот и холестерина.
   - Г. Всасывание глицерина.
   - Д. Повышение активности липопротеинлипазы.
3. Напишите реакции, происходящие при действии панкреатической липазы на олеоиллиноленоилпальмитоилглицерин. Укажите класс фермента.

4. Почему состав жирных кислот ресинтезированного жира может существенно отличаться от жиров, поступивших с пищей?
5. Укажите вещества, участвующие в ресинтезе ТАГ в клетках слизистой оболочки тонкой кишки:

А. β-Моноацилглицерин.
Б. Диацилглицерин.
В. Ацил-SKoA.
Г. α-Глицерофосфат.
Д. Жирные кислоты.

---

# ТЕМА 8.3. ХИЛОМИКРОНЫ – ТРАНСПОРТНАЯ ФОРМА ЭКЗОГЕННЫХ ЖИРОВ

1. Липиды, в частности жиры, не растворяются в водных фазах организма, поэтому транспорт их кровью и лимфой осуществляется в виде комплексов с белками и фосфолипидами, которые называются липопротеинами.

2. Все липопротеины имеют сходное строение (рис. 8.2): ядро состоит из гидрофобных молекул: ТАГ, эфиров холестерина, а на поверхности находится монослой фосфолипидов, полярные группы которых обращены к воде, а гидрофобные погружены в гидрофобное ядро липопротеина. Кроме фосфолипидов, на поверхности находятся белки-апопротеины (табл. 8.3, см. рис. 8.2).

Интегральные липопротеины синтезируются в процессе формирования структуры липопротеина, как, например, белок В-48 в клетках эпителия кишечника. Периферические белки в плазме крови могут передаваться от одного типа липопротеинов к другим, определяя дальнейшие превращения липопротеинов. Например, апопротеин С-II обеспечивает действие фермента липопротеинлипазы и таким образом утилизацию жиров периферическими тканями и превращение хиломикронов в остаточные хиломикроны. Остаточные хиломикроны содержат апопротеин Е, который взаимодействует с рецепторами гепатоцитов, и таким образом остаточные хиломикроны из крови попадают в печень (рис. 8.3).

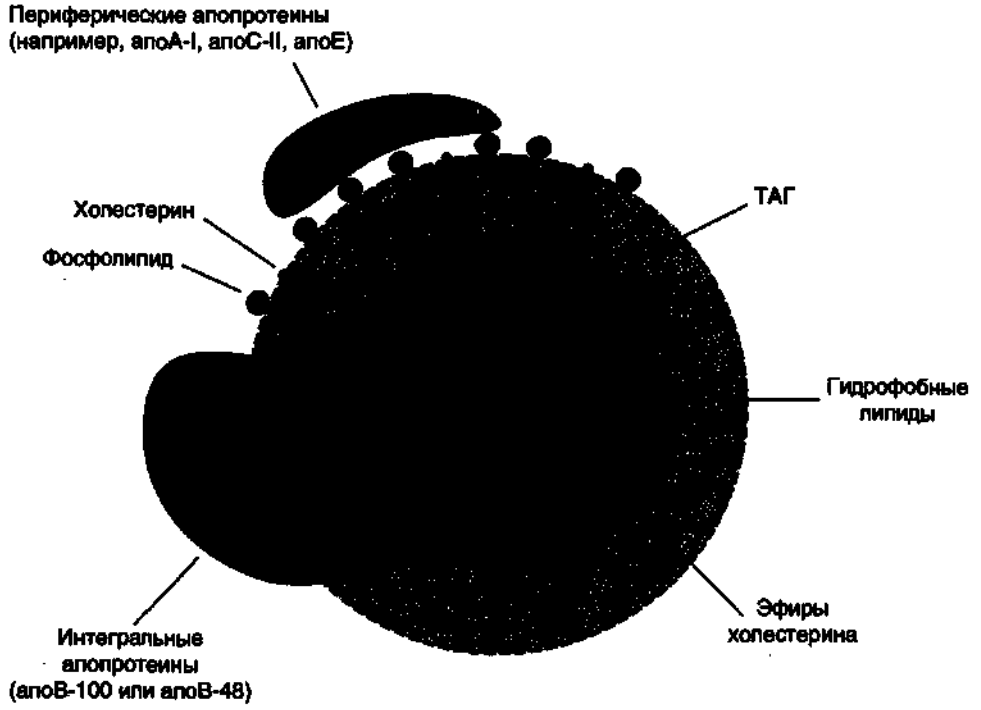



**Рис. 8.2.** Общий план строения липопротеинов плазмы крови.

**Таблица 8.3.** *Липопротеины – транспортные формы липидов в организме человека*

| | Хиломикроны | ЛОНП | ЛПП | ЛНП | ЛВП |
|---|---|---|---|---|---|
| Состав, %: | | | | | |
| белки | 2 | 10 | 11 | 22 | 50 |
| ФЛ | 3 | 18 | 23 | 21 | 27 |
| ХС | 2 | 7 | 8 | 8 | 4 |
| ЭХС | 3 | 10 | 30 | 42 | 16 |
| ТАГ | 85 | 55 | 26 | 7 | 3 |
| Функция | Транспорт липидов из клеток кишечника | Транспорт липидов, синтезируемых в печени | Промежуточная форма превращения ЛОНП в ЛНП | Транспорт холестерина в ткани | Транспорт холестерина из тканей в печень. Удаление избытка холестерина из клеток. Донор апопротеинов |
| Место образования | Эпителий тонкой кишки | Клетки печени | Кровь | Плазма крови (из ЛОНП) | В клетках печени – ЛВП-предшественники |
| Плотность, г/мл<br>Диаметр частиц, нм | 0,92–0,98<br>Более 120 | 0,96–1,00<br>30–100 | | 1,00–1,06<br>21–100 | 1,06–1,21<br>7–15 |
| Основные аполипопротеины | B-48<br>C-II<br>E | B-100<br>C-II<br>E | B-100<br>E | B-100 | A<br>C-II<br>E |

Примечание. ХМ – хиломикроны; ФЛ – фосфолипиды; ХС – холестерин; ЭХС – эфиры холестерина.
Функции аполипопротеинов: B-48 – основной белок ХМ; B-100 – основной белок ЛОНП и ЛНП, взаимодействует с рецепторами ЛНП; C-II – активатор липопротеинлипазы, переносится с ЛВП на ХМ и ЛОНП в крови; E – взаимодействует с рецепторами ЛНП.

3. Аполипопротеины выполняют различные функции. Например, основной апопротеин хиломикронов – белок B-48, который синтезируется в клетках слизистой оболочки тонкой кишки, необходим для формирования структуры хиломикронов. Образовавшиеся в энтероцитах липопротеины представляют собой **незрелые хиломикроны**, которые сначала попадают в лимфу, а затем – в кровоток. В крови незрелые хиломикроны получают от ЛВП, образующихся в печени, другие апопротеины – C-II и E (см. рис. 8.1, 8.2, табл.8.3) и превращаются в **зрелые хиломикроны**.

4. В крови хиломикроны подвергаются действию фермента липопротеинлипазы, который локализуется на поверхности эндотелия сосудов. Этот фермент «узнает» хиломикроны, взаимодействуя с апоC-II, который активирует этот фермент. Липопротеинлипаза гидролизует жиры в составе хиломикронов до глицерина и свободных жирных кислот (см. рис. 8.3). Глицерин переносится в печень, а жирные кислоты могут или окисляться в тканях, давая энергию, или депонироваться в виде ТАГ. Структуры, которые образовались из хиломикронов после удаления основной части ТАГ, называются **остаточными хиломикронами** ($ХМ_{ост}$). Они захватываются печенью через рецепторы, связывающие апоE. В составе остаточных хиломикронов сдержатся холестерин и его эфиры, жирорастворимые витамины, апопротеины. Остаточные хиломикроны в клетках печени подвергаются гидролитическому действию ферментов лизосом. В результате освобождаются холестерин, жирные кислоты, аминокислоты. Таким образом, **функцию хиломикронов** можно охарактеризовать как **транспорт экзогенных пищевых жиров из кишечника в ткани**.

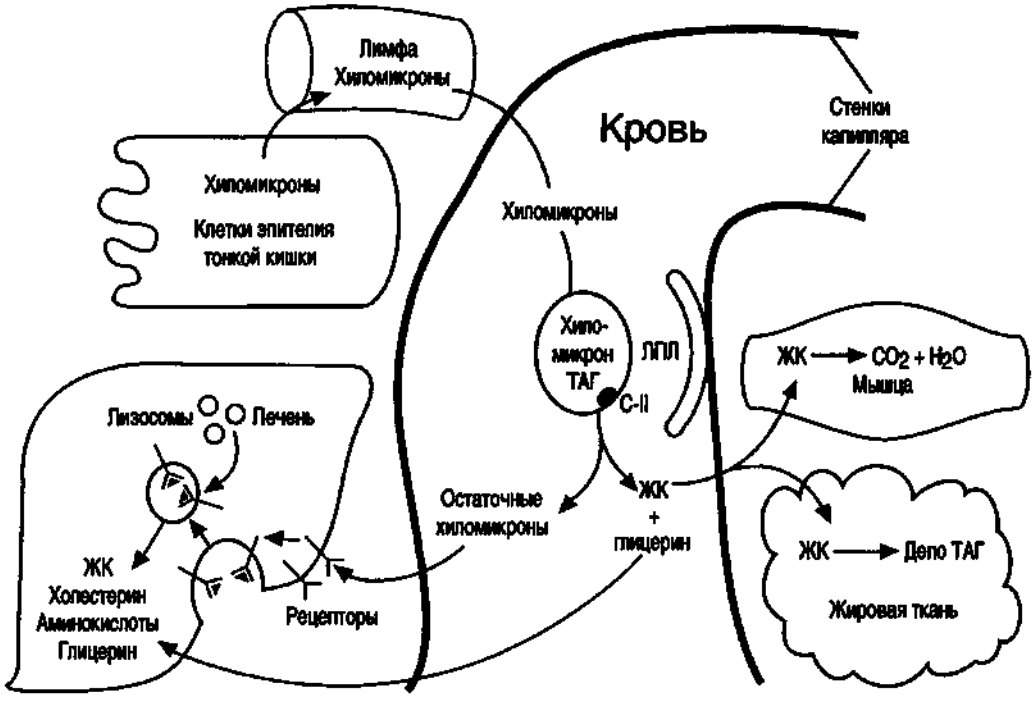



**Рис. 8.3.** Путь экзогенных жиров и хиломикронов.
ЛПЛ – липопротеинлипаза; ЖК – жирные кислоты.

5. В крови содержатся и другие типы липопротеинов (см. табл. 8.3). Если исследовать липопротеины крови в норме методом ультрацентрифугирования или электрофореза, то можно получить результаты, представленные на рис. 8.4.

6. При генетическом дефекте липопротеинлипазы в крови голодного человека содержание хиломикронов и ЛОНП будет высоким. На поверхности такой сыворотки при стоянии на холоде всплывают белые жирные хлопья, представляю-

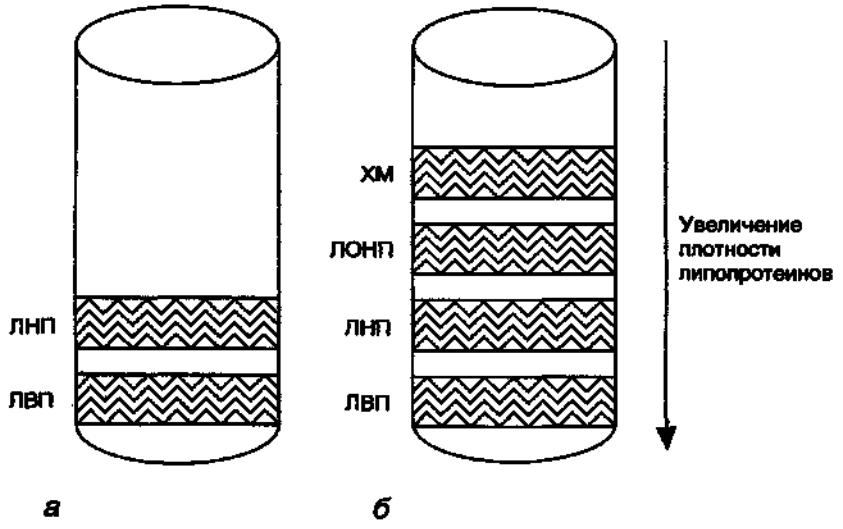



**Рис. 8.4.** Липидограммы сыворотки крови человека, полученные методом ультрацентрифугирования.
ХМ – хиломикроны. *а* – через 12 ч после еды; *б* – через 2 ч после еды.

щие собой хиломикроны. Для этих состояний характерна **гипертриглицеридемия** и соответственно **гиперхиломикронемия.**

### 8.3.1. Задания

1. Ознакомьтесь с табл. 8.3 и рис.8. 1 и 8.2. Для понимания обмена жиров необходимо знать состав, свойства и функции хиломикронов и ЛВП, представленные в табл. 8.3 и на рис. 8.3 и 8.4. Сравните содержание жиров в хиломикронах и ЛОНП с их содержанием в ЛНП и ЛВП.
2. Ответьте на вопросы:
   а) какой тип аполипопротеина синтезируется в клетках слизистой оболочки тонкой кишки и входят в состав незрелых хиломикронов?
   б) как поступают апопротеины С-II и Е в хиломикроны, превращая их в зрелые?
3. Используя схему, представленную на рис. 8.3, составьте краткий рассказ, используя ключевые слова: хиломикроны, липротеинлипаза, жировая ткань, остаточные хиломикроны.
4. Объясните данные, представленные на рис. 8.4:
   а) почему при пищеварении и в постабсорбтивном периоде состав липопротеинов сыворотки крови различается?
   б) почему липопротеины при центрифугировании располагаются именно в том порядке, как показано на рис. 8.4?

### 8.3.2. Проверьте ваши знания

1. **Сравните:**
   А. Зрелые хиломикроны.
   Б. $ХМ_{ост}$.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Содержит апоВ-48.
   2. Функция – транспорт ТАГ.
   3. Синтезируется в печени.
   4. Образуется в крови.
2. **У больного с генетическим дефектом липопротеинлипазы:**
   А. Гипертриглицеридемия.
   Б. Повышение содержания жирных кислот в крови.
   В. Гиперхиломикронемия.
   Г. Нарушено переваривание жиров.
   Д. Нарушено всасывание жиров.
3. 
   А. АпоВ-100.
   Б. АпоВ-48.
   В. АпоЕ.
   Г. АпоС-II.
   1. Активирует липопротеинлипазу.
   2. Не входит в состав хиломикронов.
   3. Синтезируется в энтероцитах.
   4. Взаимодействует с рецепторами на клетках печени.

---

# ТЕМА 8.4. β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ. РЕГУЛЯЦИЯ β-ОКИСЛЕНИЯ

1. Жирные кислоты, как и глюкоза, являются основными «топливными молекулами». Они содержат большое количество С—Н-связей, при окислении которых выделяется большее количество энергии по сравнению с другими органическими молекулами.

2. Жирные кислоты, проникающие из крови в клетку, сначала подвергаются **реакции активации** под действием фермента ацил-КоА-синтетазы:

$$RCOOH+HSKoA+ATP \rightarrow R\text{-}CO\text{-}SKoA+AMP+PP_i$$

**Только в виде КоА-производного жирные кислоты могут вступать в различные реакции: окисления, синтеза ТАГ или фосфолипидов.**

3. **β-Окисление жирных кислот** – это **специфический путь** распада жирных кислот, заканчивающийся образованием ацетил-КоА. β-Окисление жирных кислот имеет такое название потому, что реакции окисления в радикале жирных кислот происходят по β-углеродному атому. **β-Окисление жирных кислот** и последующее за ним окисление ацетил-КоА в ЦТК служат **источником энергии для синтеза АТР.**

Процесс β-окисления происходит в матриксе митохондрий и только в **аэробных условиях**, так как он связан с ЦПЭ.

4. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ацил-КоА, поэтому существует система переноса жирных кислот через мембрану в комплексе с молекулой карнитина (рис. 8.5).

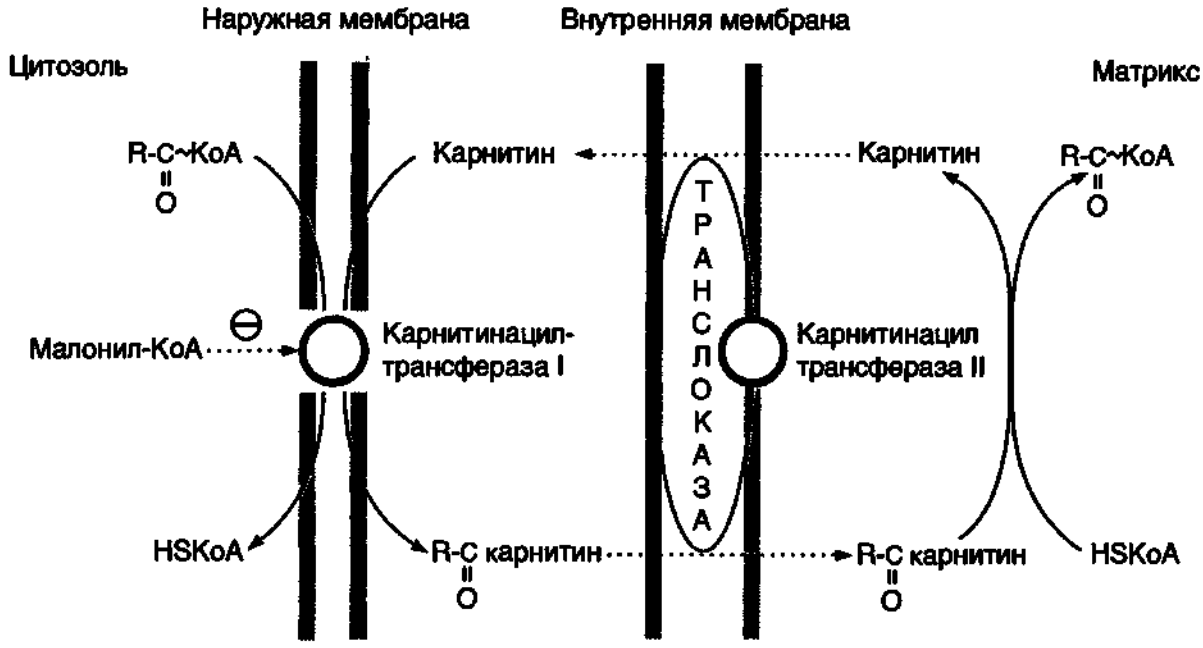



**Рис. 8.5.** Перенос жирных кислот через мембраны митохондрий.

5. Во внешней мембране митохондрий находится фермент карнитинацилтрансфераза I, который катализирует перенос ацила с КоА на небольшую молекулу – карнитин. Затем ацилкарнитин с помощью транслоказы переносится через внутреннюю мембрану митохондрий, где фермент карнитинацилтрансфераза II переносит ацил на внутримитохондриальный HSKoA.

6. **Фермент карнитинацилтрансфераза I является регуляторным в процессе β-окисления.**

7. После того как ацил-КоА попадает в матрикс митохондрий, начинается процесс β-окисления, представляющий собой 4 последовательные реакции, которые заканчиваются укорочением жирной кислоты на 2 углеродных атома, так как отщепляется ацетильный остаток (рис. 8.6). Эти 4 последовательные реакции повторяются до тех пор, пока вся жирная кислота, имеющая четное число атомов углерода, не превратится в определенное количество молекул ацетил-КоА. Эти 4 реакции β-окисления (дегидрирование, гидратация, дегидрирование, отщепление ацетил-КоА) обычно называют циклом β-окисления, так как имеется в виду, что одни и те же реакции повторяются с радикалом жирной кислоты до тех пор, пока вся кислота не превратится в ацетильные остатки. Количество молекул АТР, которые образуются при окислении жирной кислоты, можно точно рассчитать. Для этого необходимо знать, что в каждом цикле:

а) образуется ацетил-КоА, который в ЦТК окисляется до $CO_2$ и воды.

Число молекул ацетил-КоА, образующихся в результате окисления жирной кислоты с числом *n* атомов С, можно рассчитать по формуле:

$$\frac{n}{2};$$

каждая молекула ацетил-КоА далее окисляется в ЦТК, давая энергию для синтеза 12 молекул АТР:

$$\frac{n}{2} \times 12 = \text{количество молекул АТР};$$

б) при β-окислении происходят 2 реакции дегидрирования, в которых восстанавливаются 1 молекула убихинона и 1 молекула $NAD^+$, поэтому каждый цикл дает 5 молекул АТР с участием ЦПЭ;

в) число циклов можно рассчитать по формуле:

$$\frac{n}{2} - 1,$$

так как в последний цикл β-окисления всегда вступает бутирил-КоА и при его окислении образуется 2 ацетил-КоА, а не один, как во всех предыдущих циклах;

г) суммарный выход АТР при окислении жирной кислоты с числом *n* атомов С можно рассчитать по формуле:

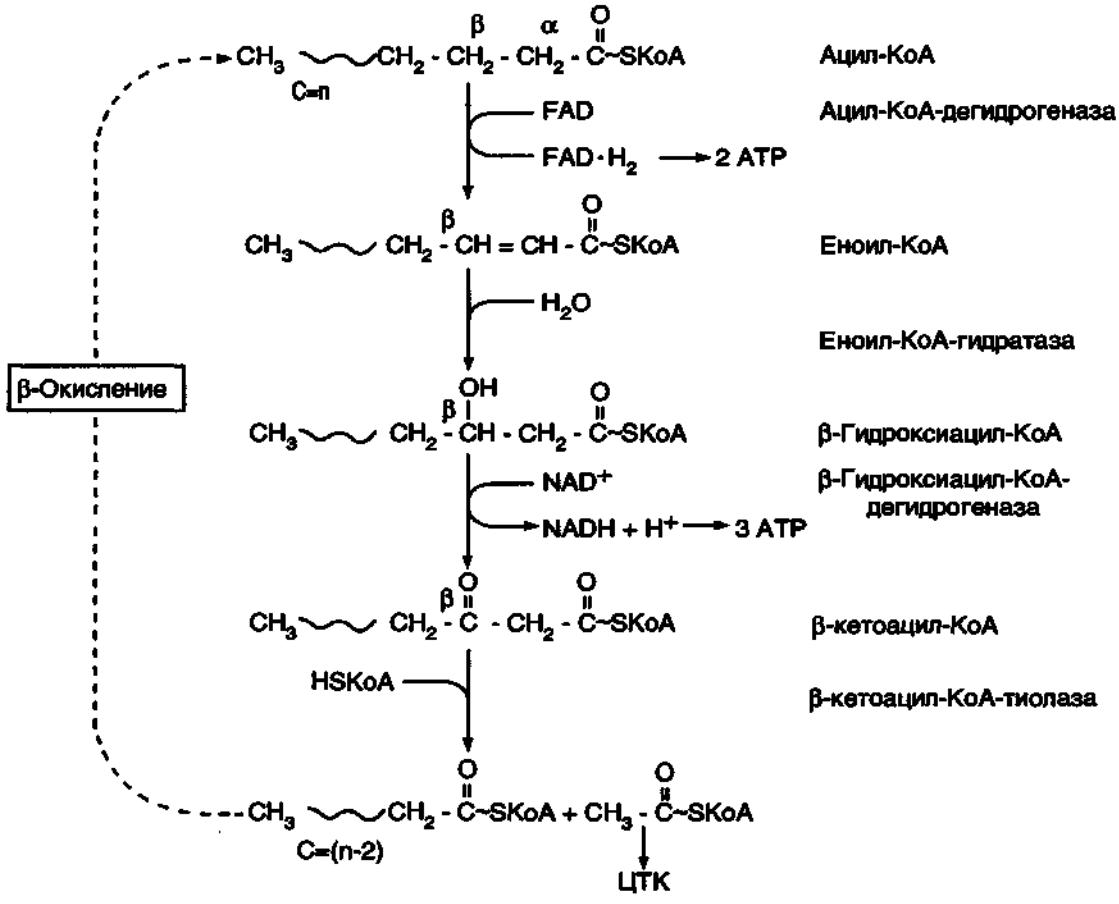



**Рис. 8.6.** Реакции β-окисления жирных кислот.

$$\left[\left(\frac{n}{2}\times 12\right)+\left(\frac{n}{2}-1\right)\times 5\right]-1^{*} = \text{число молей ATP/моль жирной кислоты.}$$

*1 молекула ATP используется на активацию жирной кислоты.

8. **Регуляция β-окисления. Скорость β-окисления, так же как и других метаболических путей, зависит от доступности субстрата ацил-КоА**, поэтому β-окисление жирных кислот активируется в постабсорбтивный период или при длительной физической работе, когда в результате распада жиров в жировой ткани в крови увеличивается концентрация жирных кислот. В этих условиях мышцы, миокард и печень активно используют жирные кислоты как источник энергии. Мозг не использует жирные кислоты как источник энергии, так как они не проникают через гематоэнцефалический барьер, являясь гидрофобными молекулами.

9. **Регуляторный фермент β-окисления – карнитинацилтрансфераза I** (см. рис. 8.5). Аллостерический ингибитор этого фермента – малонил-КоА – образуется только при биосинтезе жирных кислот. Следовательно, в постабсорбтивный период, когда поступление ацетильных остатков из митохондрий в цитозоль прекращается, синтез малонил-КоА также прекращается и **β-окисление** в отсутствие ингибитора **активируется**.

10. Как важнейший путь, поставляющий ATP, β-окисление активируется при увеличении в клетке потребности в энергии. Это возможно благодаря непосредственной связи реакций β-окисления через коферменты NAD и FAD с цепью переноса

электронов. **Чем интенсивнее идет распад АТР, тем быстрее окисляются жирные кислоты, обеспечивая синтез новых молекул АТР.**

## 8.4.1. Задания

1. Объясните, почему β-окисление жирных кислот может происходить только в аэробных условиях.
2. Рассчитайте выход АТР при полном окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты до $CO_2$ и $H_2O$.
3. На сколько будет отличаться выход АТР при окислении олеиновой кислоты по сравнению со стеариновой? Ответ поясните.
4. Заполните колонку табл. 8.4, характеризующую процесс β-окисления.

**Таблица 8.4.** Метаболизм жирных кислот

| Процессы | β-Окисление | Биосинтез |
|---|---|---|
| Локализация процесса | | |
| Исходный субстрат | | |
| Переносчик субстрата через митохондриальную мембрану | | |
| Коферменты окислительно-восстановительных реакций | | |
| Источник присоединяемого фрагмента или отщепляемый фрагмент | | |
| Регуляторные ферменты | | |
| Регуляторные факторы: | | |
| активаторы | | |
| ингибиторы | | |

## 8.4.2. Проверьте ваши знания

1. **Один цикл β-окисления включает 4 последовательные реакции. Выберите правильную последовательность:**
   - А. Окисление, дегидратация, окисление, расщепление.
   - Б. Восстановление, дегидрирование, восстановление, расщепление.
   - В. Дегидрирование, гидратация, дегидрирование, расщепление.
   - Г. Гидрирование, дегидратация, гидрирование, расщепление.
   - Д. Восстановление, гидратация, дегидрирование, расщепление.
2. Могут ли жирные кислоты быть источником энергии в первые секунды работы скелетных мышц? Ответ поясните.
3. **Какие факторы увеличат скорость β-окисления в работающих скелетных мышцах?**
   - А. Увеличение концентрации $NAD^+$ в митохондриях.
   - Б. Увеличение концентрации NADH в митохондриях.
   - В. Увеличение концентрации малонил-КоА в митохондриях.
   - Г. Состояние гипоксии.
   - Д. Увеличение концентрации ADP в митохондриях.

# ТЕМА 8.5. КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА: СИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ

1. Часть жирных кислот в печени перерабатывается в другие «топливные молекулы» – **кетоновые тела**. В норме их концентрация в крови невелика – 1–3 мг/дл, но синтез значительно увеличивается при ряде состояний.

2. Кетоновые тела – **ацетоацетат** и **β-гидроксибутират** – служат источниками энергии в тех случаях, когда снижена возможность утилизировать глюкозу как главный источник энергии: при голодании, в постабсорбтивном периоде, при употреблении пищи, богатой жирами, но с низким содержанием углеводов, при длительной физической работе, сахарном диабете.

3. Кетоновые тела в отличие от жирных кислот могут проходить через гематоэнцефалический барьер, так как являются гидрофильными молекулами, и служат наряду с глюкозой источником энергии для нервной ткани, особенно после 3–5 дней голодания, когда концентрация кетоновых тел в крови существенно увеличивается (рис. 8.7).

4. Мышцы и почки используют кетоновые тела даже при низкой концентрации в крови.

5. Синтез кетоновых тел происходит в митохондриях печени. Исходный субстрат синтеза – ацетил-КоА – образуется в результате β-окисления (рис. 8.8).

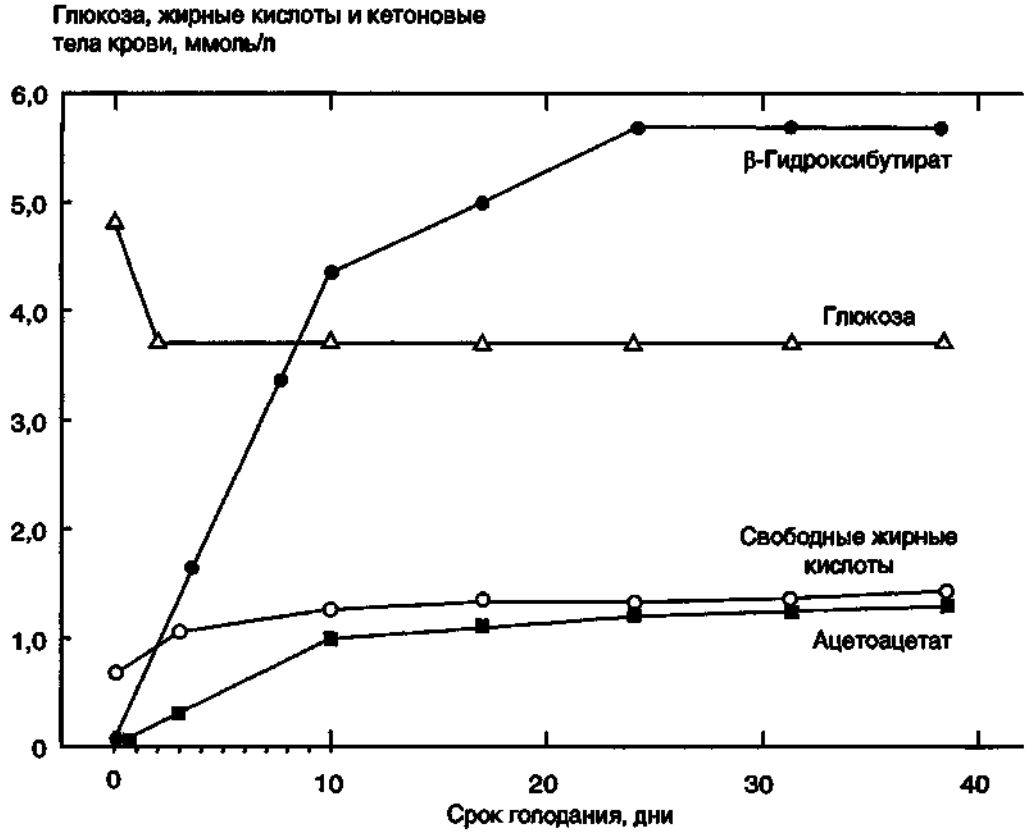



**Рис. 8.7.** Изменение концентрации глюкозы, жирных кислот и кетоновых тел в плазме крови при голодании.

При голодании гормон глюкагон через аденилатциклазную систему в жировой ткани активирует распад жира. Жирные кислоты выделяются в кровь и транспортируются в комплексе с альбуминами в печень; в печени увеличивается скорость β-окисления и образуется большое количество ацетил-КоА; скорость окисления ацетил-КоА в цикле Кребса в этих условиях снижена в результате ингибирования регуляторных ферментов цитратного цикла аллостерическими ингибиторами ATP и NADH, концентрация которых повышена в результате активного β-окисления. Кроме того, при высокой концентрации NADH оксалоацетат восстанавливается до малата и в такой форме переносится в цитозоль, где реакция идет в обратном направлении и оксалоацетат становится субстратом для глюконеогенеза. В результате в митохондриях накапливается ацетил-КоА и используется для синтеза кетоновых тел (рис. 8.9).

6. У человека основным кетоновым телом является β-гидроксибутират (см. рис. 8.7, 8.8), так как высокая концентрация NADH в митохондриях способствует быстрому восстановлению ацетоацетата (см. рис. 8.9).

7. При длительном голодании и сахарном диабете в крови существенно возрастает концентрация ацетоацетата. В этих условиях ацетоацетат неферментативно декарбоксилируется, превращаясь в третье кетоновое тело — **ацетон.** Ацетон не утилизируется организмом как источник энергии и выводится с мочой, потом и выдыхаемым воздухом.

8. Кетоновые тела являются низкомолекулярными кислотами, диссоциирующими при pH крови, поэтому их накопление в крови приводит к развитию ацидоза.

## 8.5.1. Задания

1. Выучите реакции синтеза (см. рис. 8.9) и окисления кетоновых тел.
2. Обратите внимание на то, что β-гидроксибутират, поступающий в клетки из крови, вначале дегидрируется до ацетоацетата, затем происходит активация ацетоацетата за счет переноса ~КоА с сукцинил ~КоА на ацетоацетат. Этот фермент называется сукцинил-КоА-ацетоацетат-КоА-трансферазой.

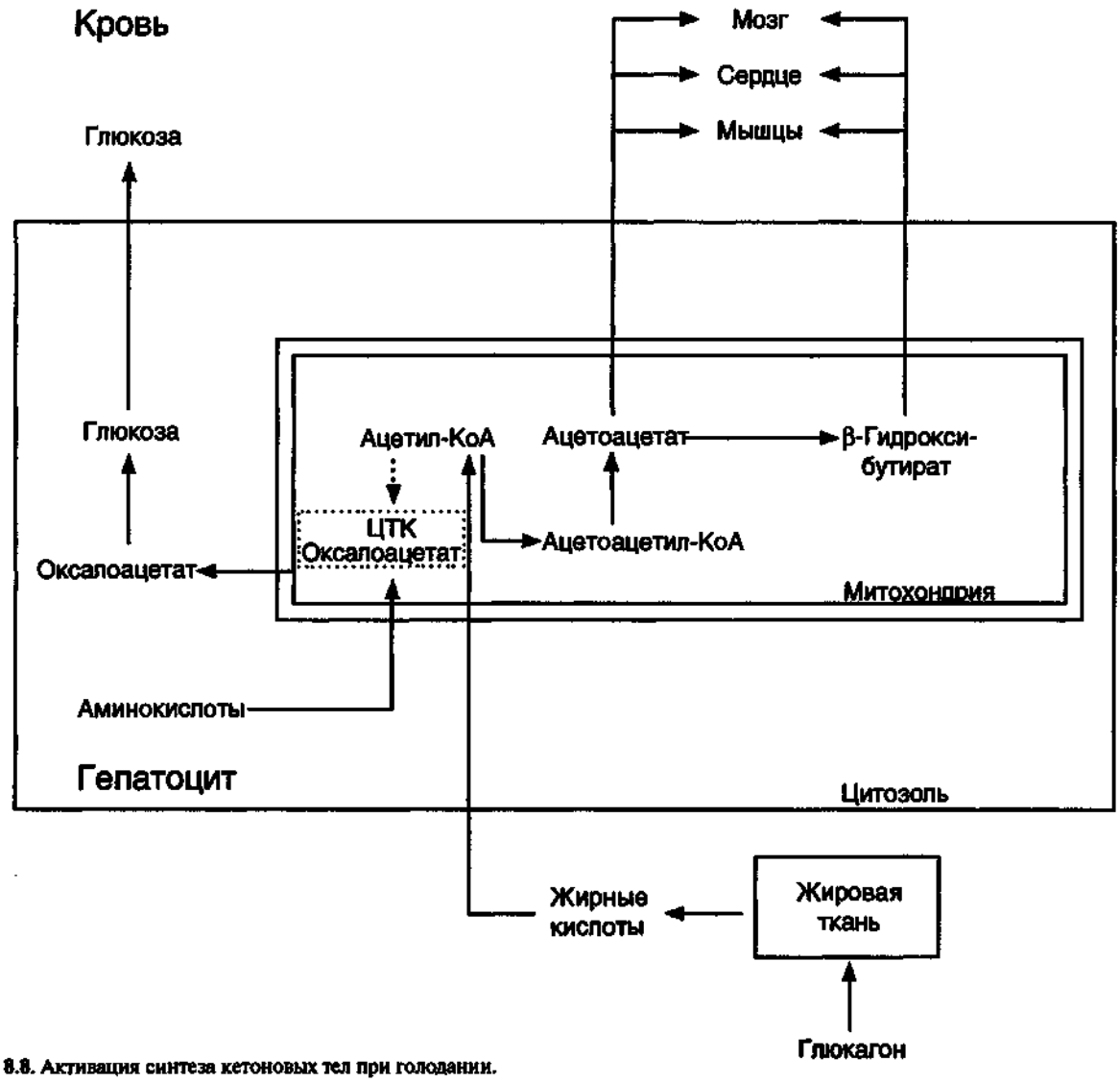



**Рис. 8.8.** Активация синтеза кетоновых тел при голодании.
Пунктирная линия – скорость метаболических путей снижена, сплошная – повышена.
При голодании в результате преобладания действия глюкагона активируются липолиз в жировой ткани и β-окисление в печени. Количество оксалоацетата в митохондриях уменьшается, так как его образуется меньше, и, кроме того, он выходит в цитозоль (восстановившись до малата), где используется в глюконеогенезе. В результате скорость поступления ацетил-КоА в ЦТК снижается и избыток ацетил-КоА используется для синтеза кетоновых тел. Синтез кетоновых тел увеличивается также при сахарном диабете (см. раздел 11).

3. Напишите реакцию активации ацетоацетата. Обратите внимание на то, что этот фермент в печени отсутствует, поэтому печень не может использовать кетоновые тела как источник энергии.
4. Рассчитайте выход ATP при окислении 1 моль ацетоацетата.
5. Регуляторным ферментом биосинтеза кетоновых тел является ГМГ-КоА-синтаза (см. рис. 8.9). Этот фермент ингибируется высокими концентрациями свободного HSKoA. Ответьте на вопросы:
а) когда в митохондриях печени концентрация HSKoA может быть повышена (следовательно, синтез кетоновых тел ингибируется)? Для ответа на вопрос напишите реакцию активации жирной кислоты;
б) когда в митохондриях печени концентрация свободного HSKoA может быть снижена, как это повлияет на синтез кетоновых тел?

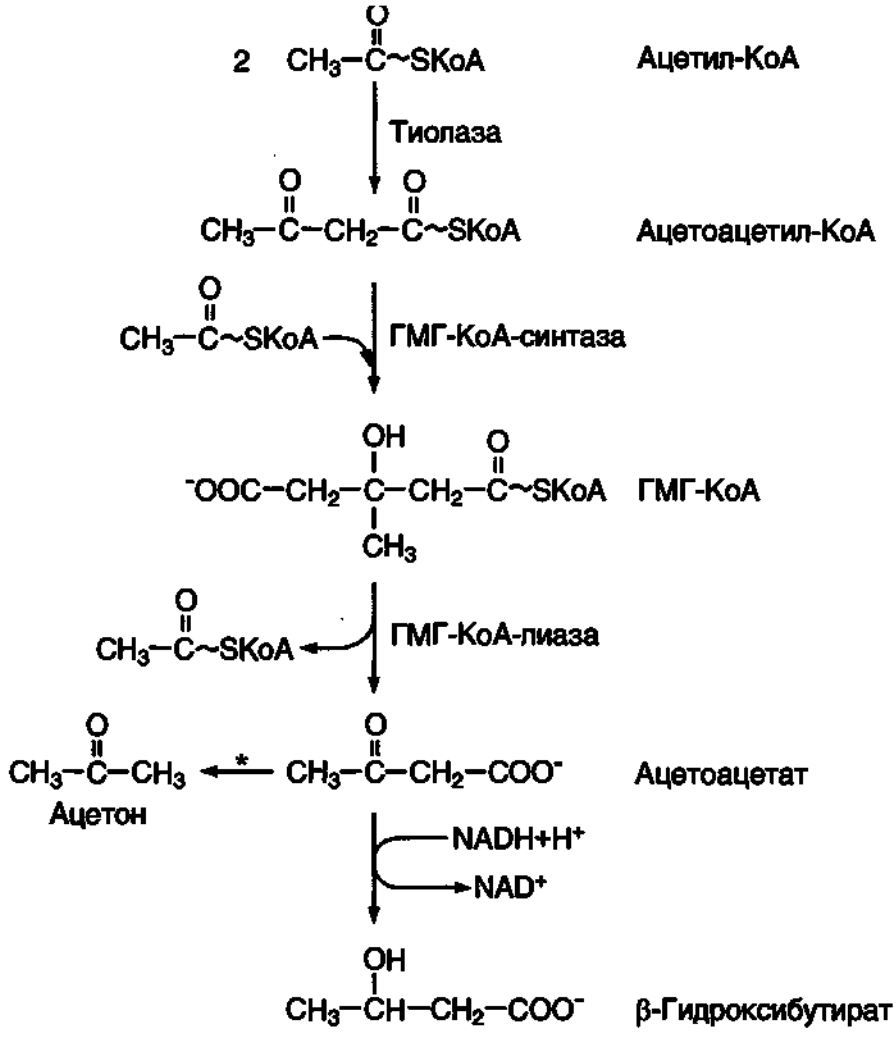



**Рис. 8.9.** Синтез кетоновых тел в митохондриях гепатоцитов.
Звездочка – реакция происходит неферментативно только при высокой концентрации ацетоацетата в крови, например при длительном голодании или сахарном диабете.
ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА.

## 8.5.2. Проверьте ваши знания

1. **Синтез кетоновых тел активируется, когда:**
   - А. Концентрация инсулина в крови повышена.
   - Б. Концентрация жирных кислот в крови повышена.
   - В. Скорость реакций ЦТК в печени выше нормы.
   - Г. Скорость синтеза ГМГ-КоА в митохондриях увеличивается.
   - Д. Скорость β-окисления в митохондриях печени выше нормы.
2. **Сравните ацетоацетат и β-гидроксибутират:**
   - А. Ацетоацетат.
   - Б. β-Гидроксибутират.
   - В. Оба.
   - Г. Ни один.

   1. Активируется, взаимодействуя с сукцинил-КоА.
   2. Окисляется до $CO_2$ и $H_2O$ в анаэробных условиях.
   3. Дегидрируется с участием $NAD^+$.
   4. В катаболизме участвует фермент тиолаза.
3. **Рассчитайте выход АТР при окислении 1 моль β-гидроксибутирата.**

**4. Какие органы в норме могут использовать ацетоацетат в качестве источника энергии?**

А. Печень.
Б. Сердце.
В. Мозг.
Г. Корковый слой почек.
Д. Жировая ткань.

5. Напишите реакцию, катализируемую ГМГ-КоА-синтазой. Укажите роль этого фермента в биосинтезе кетоновых тел.

**6. Синтез кетоновых тел активируется, когда в митохондриях печени:**

А. Скорость окисления ацетил-КоА в ЦТК снижена.
Б. Концентрация свободного HSKoA повышена.
В. Скорость β-окисления снижена.
Г. Скорость реакции, катализируемой сукцинил-КоА-ацетоацетат-КоА-трансферазой, которая активирует ацетоацетат, повышена.
Д. Ацетил-КоА образуется в основном из пирувата (глюкозы).

**7. Сравните:**

А. β-Гидроксибутират.
Б. Пальмитиновая кислота.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. При увеличении концентрации в крови развивается ацидоз.
2. Основной источник энергии для мозга в абсорбтивный период.
3. Источник энергии в печени при голодании.
4. Источник энергии в скелетных мышцах при голодании.

---

# ТЕМА 8.6. БИОСИНТЕЗ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

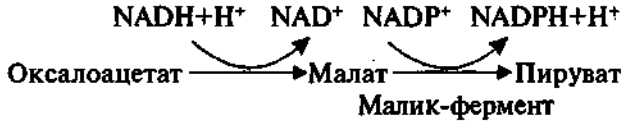
1. Синтез жирных кислот происходит в абсорбтивный период при высокой концентрации глюкозы в крови в основном в печени и жировой ткани. В этот период активируются гликолиз и пентозофосфатный путь распада глюкозы, в результате которых образуются субстраты для синтеза жирных кислот: ацетил-КоА, $NADPH_2$, ATP.

2. Образование ацетил-КоА в результате окислительного декарбоксилирования пирувата происходит в матриксе митохондрий, но ацетил-КоА не проникает через мембрану митохондрий в цитоплазму, где идет синтез жирных кислот. **Поэтому ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом с образованием цитрата** (рис. 8.10) **и цитрат с помощью транслоказы переносится в цитоплазму.**

3. В цитоплазме под действием фермента цитратлиазы идет реакция:

$$\text{Цитрат} + \text{HSKoA} + \text{ATP} \rightarrow \text{Ацетил-КоА} + \text{ADP} + P_i + \text{Оксалоацетат}$$

Ацетил-КоА, перенесенный в цитоплазму, является исходным субстратом для синтеза жирных кислот. Оксалоацетат в цитозоле подвергается следующим превращениям:




Пируват переносится обратно в матрикс митохондрий, а $NADPH_2$, восстановленный в результате действия малик-фермента, используется как донор водорода для последующего синтеза жирных кислот. Другой источник $NADPH_2$ – пентозофосфатный путь, фермент – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (см. рис. 8.8).

4. **Первая реакция синтеза жирных кислот** – это превращение ацетил-КоА в малонил-КоА:

$$CH_3\text{-CO-KoA} + CO_2 + \text{ATP} \rightarrow \underset{\text{Малонил-КоА}}{HOOC\text{-}CH_2\text{-CO-KoA}} + \text{ADP} + P_i$$

Фермент, катализирующий эту реакцию, **ацетил-КоА-карбоксилаза**, является **регуляторным** в биосинтезе жирных кислот. Он относится к классу лигаз, кофермент – биотин.

5. Последующие реакции синтеза жирных кислот происходят на ферменте, который называется **синтазой жирных кислот** или пальмитатсинтазой, так как основной жирной кислотой в липидах человека является пальмитиновая кислота. Некоторые жир-

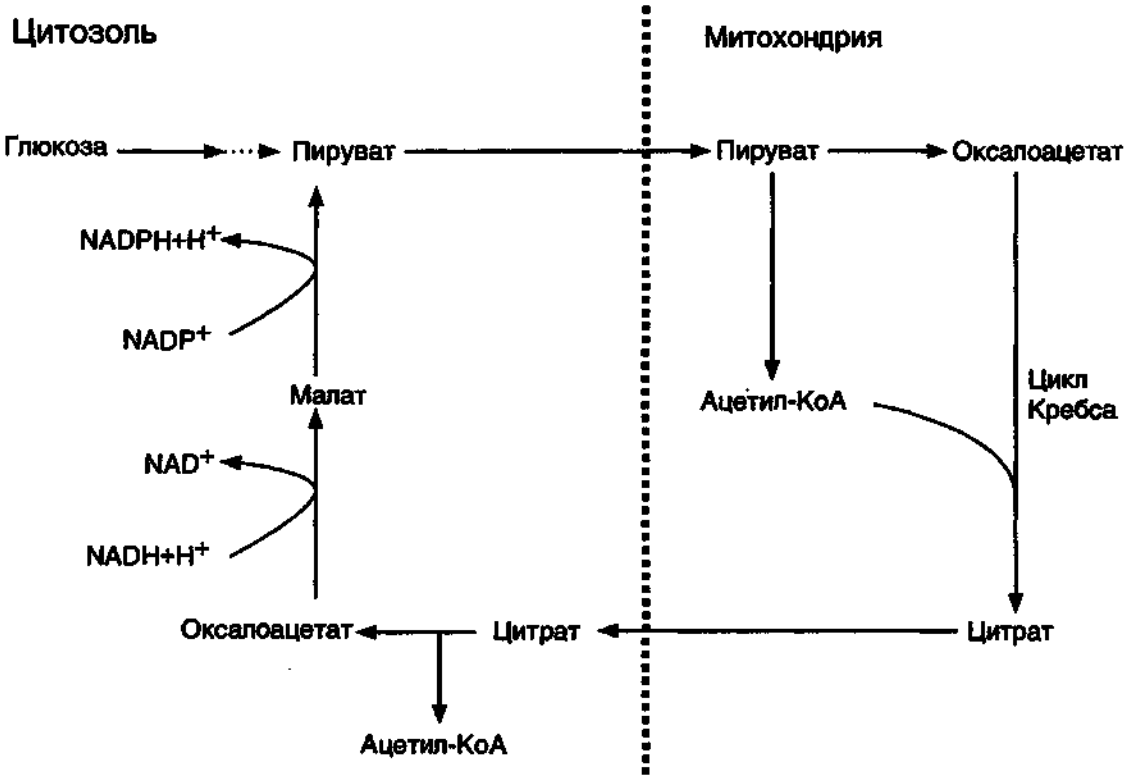
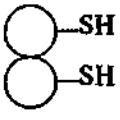



**Рис. 8.10.** Перенос ацетильных остатков из митохондрий в цитозоль.

ные кислоты могут образовываться в организме из пальмитиновой кислоты.

6. Синтаза жирных кислот является полифункциональным ферментом, состоящим из 2 идентичных полипептидных цепей, каждая из которых имеет 7 активных центров и ацилпереносящий белок, который переносит растущую цепь жирной кислоты из одного активного центра в другой. Каждый из белков имеет 2 центра связывания, содержащих SH-группы. Кратко этот комплекс обозначают:




7. Синтез жирной кислоты начинается с переноса ацетильного остатка, а затем малонильного с помощью ферментов ацетилтрансферазы и малонилтрансферазы (рис. 8.11, реакции 1, 2) на синтазу жирных кислот. Далее карбоксильная группа малонила выделяется в виде $CO_2$ и по освободившейся валентности присоединяется ацетил (рис. 8.11, реакция 3) с образованием ацетоацетил-Е. Последующие реакции восстановления, дегидратации, восстановления (реакции 4–6) приводят к образованию радикала бутирила, связанного с ферментом. Затем повторяется такой же цикл реакций и образуется радикал жирной кислоты с 6 углеродными атомами. Циклы повторяются вплоть до образования радикала пальмитиновой кислоты (см. рис. 8.11). Фермент тиоэстераза отщепляет от фермента жирную кислоту.

8. Биосинтез жирных кислот является процессом, в котором повторяются одни и те же последовательности реакций, поэтому процесс называется циклическим, и в каждом цикле радикал жирной кислоты увеличивается на 2 атома углерода, источником которых является **малонил-КоА** (см. рис. 8.11, 8.12). В каждом цикле происходят реакции восстановления с использованием NADPH+H$^+$, одним из источников которого является пентозофосфатный путь окисления глюкозы, другим – малик-фермент.

9. Другие жирные кислоты в организме человека синтезируются из пальмитиновой кислоты, при этом происходят реакции удлинения углеродного скелета также с использованием малонил-КоА и реакций дегидрирования.

10. В организме человека **не синтезируются жирные кислоты** с двойными связями, расположенными дистальнее $C_9$-го атома углерода, поэтому чело-

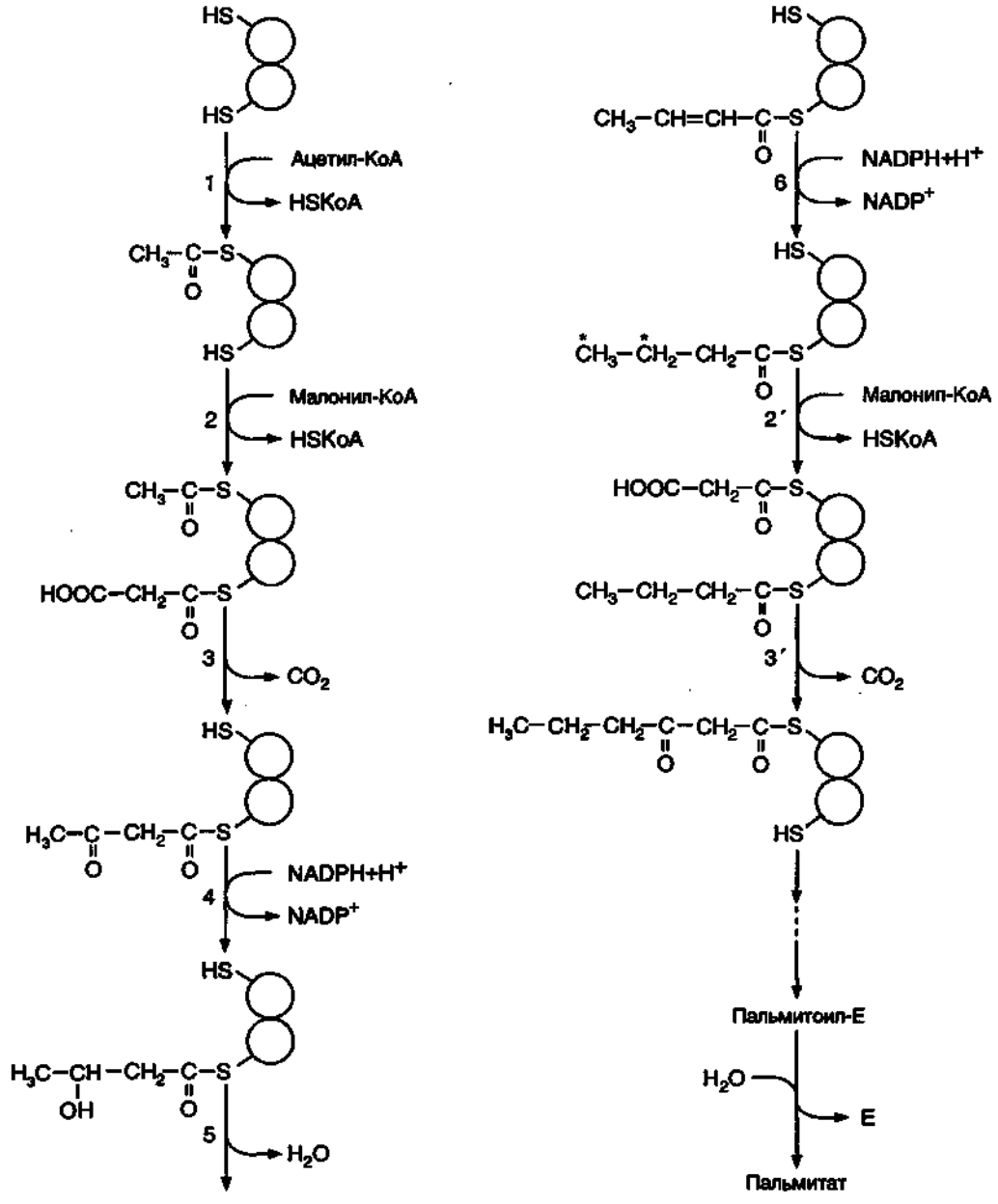



**Рис. 8.11.** Синтез пальмитиновой кислоты.
Пальмитоил-Е – остаток пальмитиновой кислоты, связанный с синтазой жирных кислот. В синтезированной жирной кислоте только 2 дистальных атома углерода (ω и соседний с ним), обозначенные звездочкой, происходят из ацетил-КоА, остальные атомы углерода включаются в радикал жирной кислоты молекулами малонил-КоА.

век должен получать с пищей такие кислоты. Эти кислоты называются **незаменимыми (эссенциальными)** и являются предшественниками в биосинтезе простагландинов, тромбоксанов и других эйкозаноидов.

11. Синтезированные жирные кислоты не остаются в свободном виде, а быстро используются для синтеза жиров и в меньшей степени фосфолипидов. Жиры, синтезированные в жировой ткани, депонируются, а жиры, синтезированные в печени, упаковываются в ЛОНП, которые секретируются в кровь.

12. **Регуляция синтеза жирных кислот**

Скорость синтеза жирных кислот определяется активностью регуляторного фермента ацетил-КоА-карбоксилазы (рис. 8.13). Этот фермент регулируется:

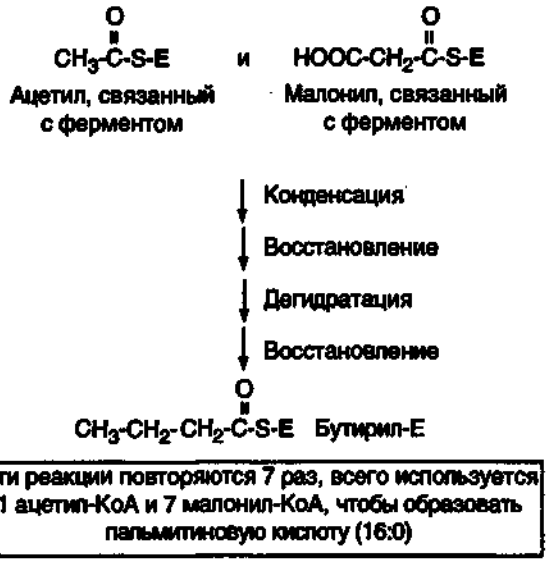



**Рис. 8.12.** Реакции синтеза пальмитиновой кислоты.

а) **аллостерически** – цитрат – активатор, пальмитоил-КоА – ингибитор;

б) **путем фосфорилирования и дефосфорилирования:**

- после еды под действием гормона инсулина активируется фермент фосфатаза (см. рис. 8.13), который переводит ацетил-КоА-карбоксилазу в дефосфорилированную активную форму. Эта активная форма подвергается аллостерической регуляции (см. пункт а);
- при голодании или физической работе гормоны глюкагон или адреналин через аденилатциклазную систему переводят ацетил-КоА-карбоксилазу в фосфолированную форму.

**Инсулин** не только активирует регуляторный фермент ацетил-КоА-карбоксилазу, но и индуцирует его синтез и синтез ряда других ферментов, участвующих в превращении продуктов распада глюкозы в жирные кислоты (см. рис. 8.13 и 8.14). Длительное избыточное потребление глюкозы приводит к более быстрому синтезу жирных кислот и жиров, что ведет к ожирению.

В результате гормональной регуляции синтез жирных кислот активируется в абсорбтивный период (после еды) и ингибируется при голодании и физической работе.

## 8.6.1. Задания

1. Выучите последовательность реакций, составляющих цикл биосинтеза высших жирных кислот. Запомните, что первая реакция биосинтеза катализируется регуляторным ферментом ацетил-КоА-карбоксилазой.

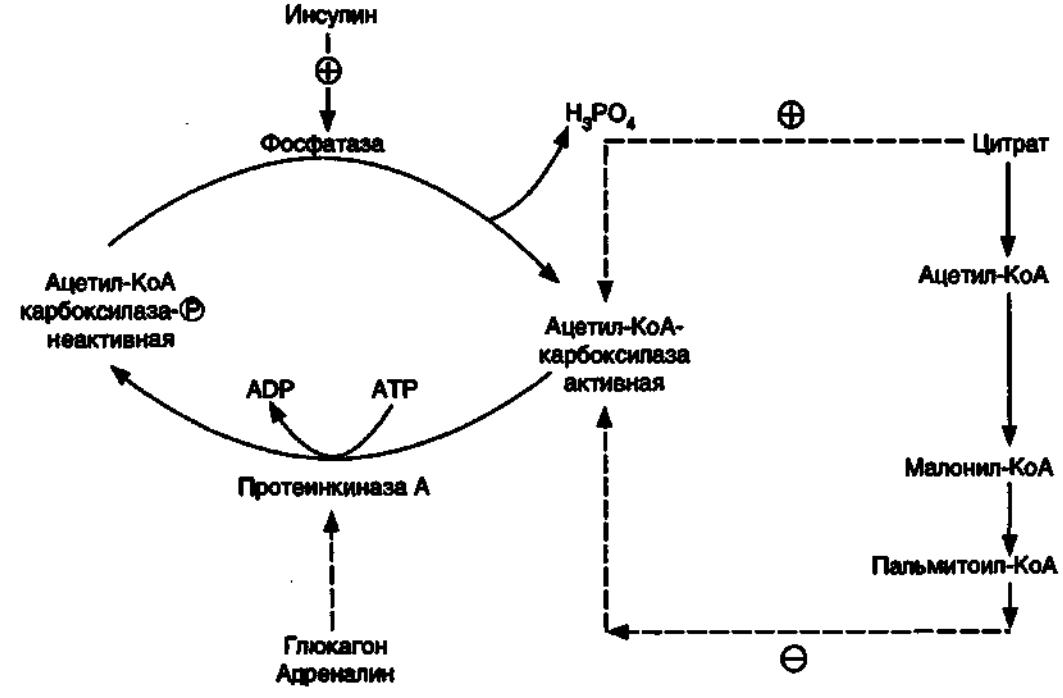



**Рис. 8.13.** Регуляция ацетил-КоА-карбоксилазы.

Ответьте на вопрос, какой кофермент участвует в этой реакции, напишите его формулу.

2. Напишите суммарное уравнение биосинтеза пальмитиновой кислоты и подсчитайте количество циклов, необходимых для ее синтеза.
3. Сколько молей ATP необходимо истратить для синтеза пальмитиновой кислоты? Напишите реакцию, которая идет с затратой ATP.
4. Заполните колонку табл. 8.4, характеризующую биосинтез жирных кислот.
5. Ознакомьтесь с рис. 8.14. Выпишите названия ферментов, синтез которых может индуцироваться инсулином и которые участвуют в превращении продуктов, образующихся при распаде глюкозы, в жирные кислоты.
   1.
   2.
   3.
   4.
   5.
6. Укажите роль этих ферментов в синтезе жирных кислот:
   А. Освобождает исходный субстрат для синтеза жирных кислот в цитоплазме клетки
   Б. Восстанавливают $NADP^+$:
      а)
      б)
   В. Катализирует циклические превращения, приводящие к удлинению углеродной цепи жирных кислот.
   Г. Регуляторный фермент биосинтеза жирных кислот.

## 8.6.2. Проверьте ваши знания

1. **Укажите, какая из перечисленных жирных кислот:**
   1. Синтезируется в организме из пальмитиновой кислоты.
   2. В организме не синтезируется, должна поступать с пищей.
   3. Может синтезироваться из незаменимой, поступающей с пищей.
   4. Основная жирная кислота, синтезирующаяся в организме.
      А. 18:2 Δ (9, 2).
      Б. 18:1 Δ (9).
      В. 20:4 Δ (5, 8, 11, 14).
      Г. 16:0.
2. **Сравните процессы β-окисления и биосинтеза жирных кислот:**
   А. Биосинтез жирных кислот.
   Б. β-Окисление жирных кислот.
   В. Оба процесса.
   Г. Ни один.

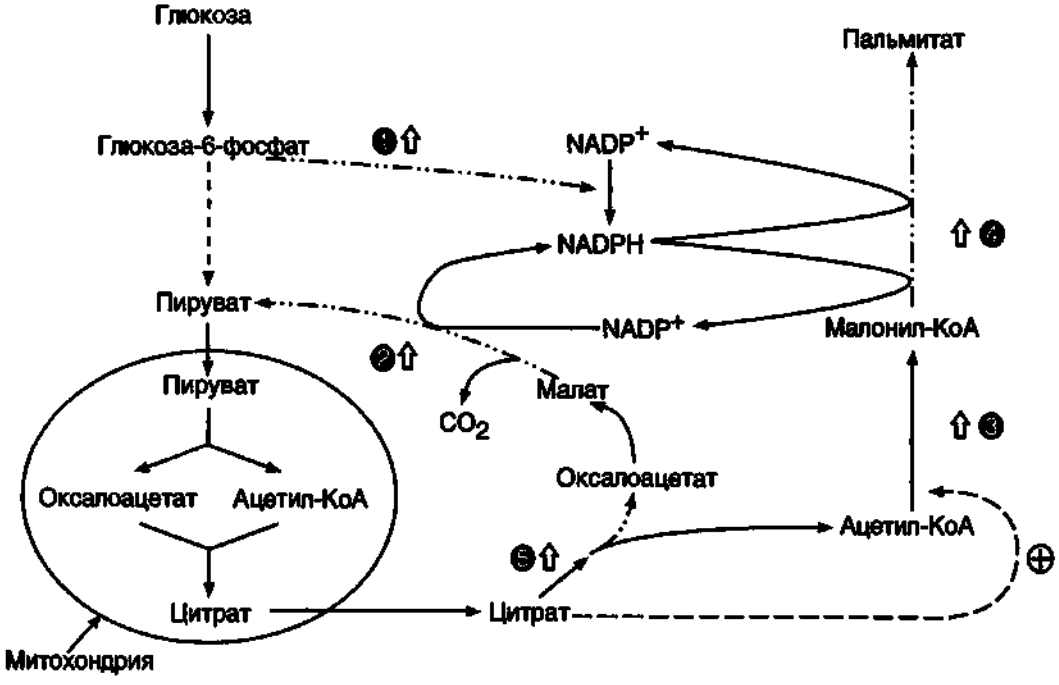



**Рис. 8.14.** Синтез жирных кислот из продуктов катаболизма глюкозы.
⇧ – индуцируемый фермент.

1. Процесс имеет циклический характер.
2. Используется кофермент $NAD^+$.
3. Используется кофермент NADPH.
4. Использует цитрат как субстрат реакций.

**3. Человек получил 250 г углеводов за один прием пищи и в течение 2 ч не совершал физической работы. Ответьте на вопросы:**

1. Какой процесс – синтез или распад жирных кислот – будет активироваться в жировой ткани через 1,5–2 ч после еды?
2. Изобразите схему метаболического пути, выбранного вами в п. 1, интенсивность которого нарастает в этих условиях в жировой ткани.
3. Какой гормон стимулирует этот процесс?
4. Выпишите метаболиты, образующиеся при распаде глюкозы, необходимые для схемы, выбранной в п. 2.

**4. Сравните регуляцию процессов β-окисления и биосинтеза жирных кислот:**

А. β-Окисление.
Б. Биосинтез.
В. Оба процесса.
Г. Ни один.

1. Регуляторный фермент – синтаза жирных кислот.
2. Метаболический путь активируется цитратом.
3. Метаболический путь ингибируется малонил-КоА.
4. Скорость метаболического пути зависит от скорости реакций ОПК.

**5. При каких условиях будет увеличиваться синтез жирных кислот?**

А. При повышении концентрации глюкозы в крови после еды.
Б. При снижении секреции инсулина.
В. При увеличении секреции глюкагона.
Г. При дефосфорилировании ацетил-КоА-карбоксилазы.
Д. При избыточном поступлении жиров с пищей.

# ТЕМА 8.7. ДЕПОНИРОВАНИЕ ЖИРА. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЕПОНИРОВАНИЯ ЖИРА

1. Жиры – это наиболее компактная форма запасания энергетического материала, поэтому часть глюкозы, получаемой с пищей, перерабатывается в жиры. Все субстраты, необходимые для синтеза жиров, образуются при распаде глюкозы. Синтез жиров происходит в абсорбтивный период и стимулируется инсулином. Наиболее активно синтез жиров происходит в печени и жировой ткани.

2. Синтез жиров и в печени, и в жировой ткани происходит через образование фосфатидной кислоты, однако в печени глицерофосфат образуется двумя путями (рис. 8.15):

а) при восстановлении диоксиацетонфосфата (метаболита гликолиза);

б) при фосфорилировании свободного глицерина, попадающего в печень из крови (продукт действия липопротеинлипазы на жиры хиломикронов и ЛОНП; рис. 8.16), под действием фермента глицеролкиназы.

Липопротеинлипаза связана с эндотелием сосудов и гидролизует жиры в составе хиломикронов и ЛОНП. АпоС-II на поверхности хиломикронов и ЛОНП активирует липопротеинлипазу.

3. В жировой ткани источником глицерол-3-фосфата может быть только диоксиацетонфосфат, поэтому в адипоцитах обязательно должен происходить гликолиз, который поставляет не только

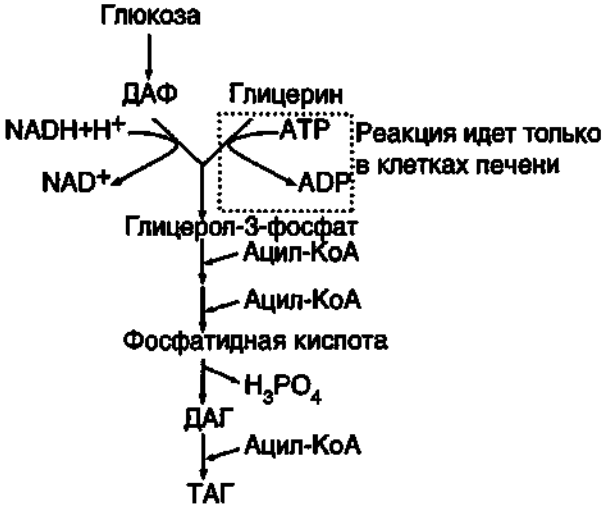



**Рис. 8.15.** Синтез жиров в печени и жировой ткани. Здесь и на рис. 8.16: ДАФ – диоксиацетонфосфат.

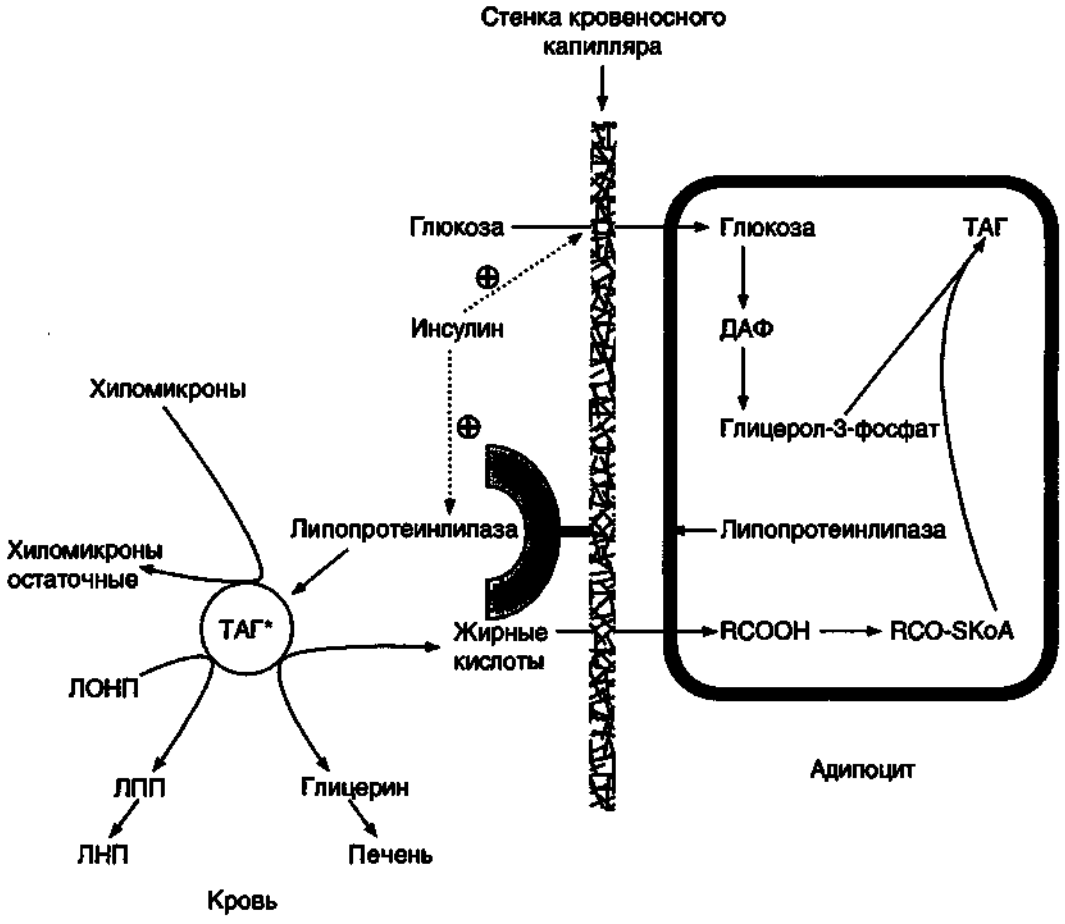



**Рис. 8.16.** Депонирование жира в адипоцитах в абсорбтивный период.
* – ТАГ в составе хиломикронов и ЛОНП.

ацетил-КоА для синтеза жирных кислот, но и диоксиацетонфосфат, превращающийся в глицерин в синтезируемом жире.

4. Жиры, синтезированные в печени, упаковываются в ЛОНП (липопротеины очень низкой плотности) и секретируются в кровь. ЛОНП содержат апопротеины В-100, С-II, Е (см. табл. 8.3, тема 8.3). Жиры, транспортируемые ЛОНП, подвергаются гидролизу под действием липопротеинлипазы в разных тканях, особенно активно в капиллярах крови жировой ткани. Жирные кислоты проходят в клетки и используются в разных тканях по-разному: в адипоцитах для синтеза жиров (см. рис. 8.16), в миокарде, скелетных мышцах окисляются, образуя АТР, необходимый для работы этих тканей. Активность липопротеинлипазы повышается в абсорбционный период под действием инсулина (см. рис. 8.16), когда в адипоцитах происходит синтез жиров, в котором используются как жирные кислоты, поступающие из крови, так и жирные кислоты, синтезированные непосредственно из продуктов распада глюкозы (см. рис. 8.16).

После еды при повышении концентрации глюкозы в крови увеличивается секреция инсулина. Инсулин активирует:

- транспорт глюкозы внутрь адипоцитов (ГЛЮТ-4);
- липопротеинлипазу, ее синтез в адипоцитах и экспонирование на поверхности стенки капилляра.

Жирные кислоты проникают в адипоцит, а глицерин транспортируется в печень. Так как в адипоцитах нет фермента глицеролкиназы, то свободный глицерин не может использоваться для синтеза ТАГ в этой ткани.

Активированные жирные кислоты взаимодействуют с глицерол-3-фосфатом, образующимся из диоксиацетонфосфата, и через фосфатидную кислоту превращаются в ТАГ, которые депонируются в адипоцитах.

**Сравнение гликогена и жиров как запасаемых энергоносителей**

В самом общем смысле роль гликогена и жиров в организме одинакова – это формы запасания энергии. Однако между ними есть и значительные различия как в количественном, так и в функциональном отношении.

Жиров в организме содержится в 30 раз больше, чем гликогена (см. табл. 8.5).

**Таблица 8.5.** Гликоген и жиры в организме человека

| Параметр | Гликоген | Жиры |
|---|---|---|
| Содержание в организме (а) | 0,3 кг | 10 кг |
| Суточное потребление (б) | 0,4 кг* | 0,1 кг |
| Отношение а/б | 0,7 | 100 |

*Потребляются крахмал и другие углеводы, из которых образуется гликоген.

Если учесть, что и по калорийности жиры превосходят углеводы, то разница в запасе энергии в этих формах становится еще внушительнее. Гликогена хватает примерно на 1 сут голодания, в то время как жиров – на много недель.

Суточное потребление углеводов превышает содержание гликогена в организме. Это значит, что полное обновление гликогена в организме может произойти менее чем за 2 сут (например, после суточного голодания и последующих приемов пищи в течение дня). За сутки может обновиться только около 1/100 всего запаса жиров.

Запасы гликогена в клетках расходуются на всем протяжении суток, за исключением примерно двухчасовых промежутков времени после приемов пищи. Жиры, депонированные в жировой ткани, могут и не расходоваться: как уже было отмечено, при обычном ритме питания в крови постоянно имеются липопротеины, снабжающие органы жирными кислотами. Таким образом, можно считать, что липопротеины выполняют не только транспортную функцию, но и функцию краткосрочного запасания жиров. По роли в энергетическом обмене жиры, запасенные в липопротеинах (хиломикронах и ЛОНП), в большей мере сходны с гликогеном, чем жиры, запасенные в жировой ткани.

Важной особенностью жиров является также то, что при их гидролизе образуется два функционально различных продукта – жирные кислоты и глицерин. Глицерин используется для глюконеогенеза (наряду с аминокислотами) и тем самым участвует в обеспечении глюкозой клеток мозга и других глюкозозависимых клеток при голодании. Таким образом, депонирование жиров можно рассматривать и как форму запасания глюкозы.

## 8.7.1. Задания

1. Сравните особенности биосинтеза жиров в различных тканях, заполнив табл. 8.6.

**Таблица 8.6.** Особенности биосинтеза жиров в различных тканях

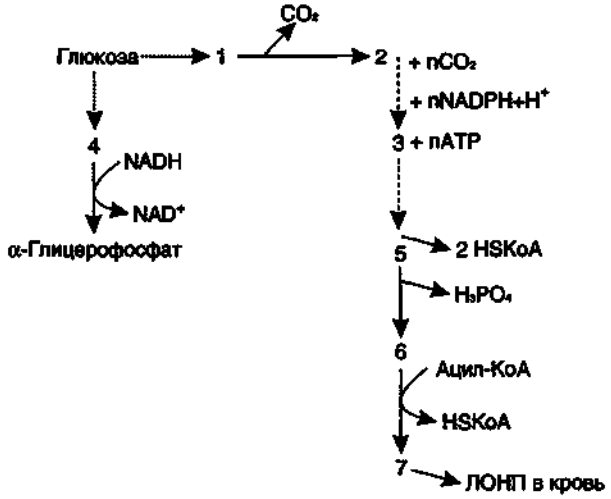
| Ткань | Исходные субстраты синтеза | Тип липопротеина, транспортирующего жир из органа |
|---|---|---|
| Слизистая оболочка тонкой кишки | | |
| Печень | | |
| Жировая ткань | | |

2. Решите задачу. Человек получил с пищей 300 г углеводов.

   1) действие какого гормона определяет состояние обмена жиров через 2 ч после приема пищи?

   2) проследите основные этапы превращения глюкозы в жиры в печени по данной схеме. Вместо номера в схеме поставьте букву, обозначающую соответствующее вещество из перечисленных ниже.

   А. Фосфатидная кислота.
   Б. Ацетил-КоА.
   В. Ацил-КоА.
   Г. Пируват.
   Д. ТАГ.
   Е. Диоксиацетонфосфат.
   Ж. ДАГ.




Примечание. Сплошная стрелка – одна реакция, пунктирная – несколько последовательных реакций.

## 8.7.2. Проверьте ваши знания

1. **Сравните биосинтез жиров в печени и жировой ткани:**
   А. Биосинтез жиров в печени.
   Б. Биосинтез жиров в жировой ткани.
   В. Оба процесса.
   Г. Ни один.
   1. Свободный глицерин используется для синтеза жиров.
   2. В процессе биосинтеза образуется фосфатидная кислота.
   3. Стимулируется при низкой концентрации глюкозы в крови.
   4. Синтезированный жир образует вакуоли, заполняющие цитоплазму.
2. **Липопротеинлипаза, способствующая переходу жирных кислот в адипоцит, активируется:**
   А. Инсулином.
   Б. Глюкагоном.
   В. Апопротеином С-II.
   Г. Апопротеином В-100.
   Д. Апопротеином Е.
3. **При активации биосинтеза жиров в жировой ткани из глюкозы не увеличивается активность:**
   А. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
   Б. Фруктозо-1,6-дифосфатазы.
   В. Глицеролкиназы.
   Г. Редуктазы диоксиацетонфосфата.
   Д. Ацетил-КоА-карбоксилазы.
4. Напишите реакцию восстановления диоксиацетонфосфата. Как используется продукт этой реакции в печени и жировой ткани?
5. **Сравните свойства жиров и гликогена как формы депонирования энергетических субстратов:**
   А. ТАГ.
   Б. Гликоген.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Запас обеспечивает организм энергией в течение суток.
   2. Запас обеспечивает организм энергией в течение нескольких недель.
   3. Синтез активируется под действием инсулина.
   4. Синтез активируется при концентрации глюкозы в крови 90 мг/дл.

---

# ТЕМА 8.8. МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРА. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОБИЛИЗАЦИИ ЖИРА

1. Мобилизация жира представляет собой гидролиз жира в адипоцитах до жирных кислот и глицерина под действием фермента, который называется гормочувствительной липазой. Этот фермент находится в адипоцитах и активируется через аденилатциклазную систему глюкагоном, адреналином и соматотропным гормоном. Голодание и физическая длительная работа – главные состояния организма, при которых увеличивается мобилизация жира (рис. 8.17).

2. В результате мобилизации жира концентрация жирных кислот в крови увеличивается (см. рис. 8.7) приблизительно в 2 раза, однако абсолютная концентрация жирных кислот в крови невелика даже в этот период. Время полужизни жирных кислот тоже очень мало (менее 5 мин), это означает, что существует быстрый поток жирных кислот из жировой ткани к другим органам. Большинство тканей, кроме нервной ткани, эритроцитов и мозгового слоя надпочечников, использует жирные кислоты как источник энергии.

## 8.8.1. Задания

1. **Выучите схему действия адреналина и глюкагона на жировую клетку.**
2. **Решите задачу.** Рассчитайте количество молекул АТР, образующихся при окислении 1 молекулы трипальмитоилглицерина.

Алгоритм решения:

а) напишите реакцию гидролиза этого соединения;

б) рассчитайте количество молекул АТР, образующихся при окислении 1 молекулы пальмитата до $CO_2$ и $H_2O$;

в) напишите реакции катаболизма глицерина (глицерин→α-глицерофосфат→диоксиацетонфосфат→глицеральдегидфосфат) и вспомните путь дальнейшего окисления глицеральдегидфосфат до $CO_2$ и $H_2O$;

г) рассчитайте количество АТР, синтезируемое при окислении 1 молекулы глицерина до $CO_2$ и $H_2O$;

д) рассчитайте суммарный выход АТР при окислении 1 молекулы трипальмитоилглицерина и

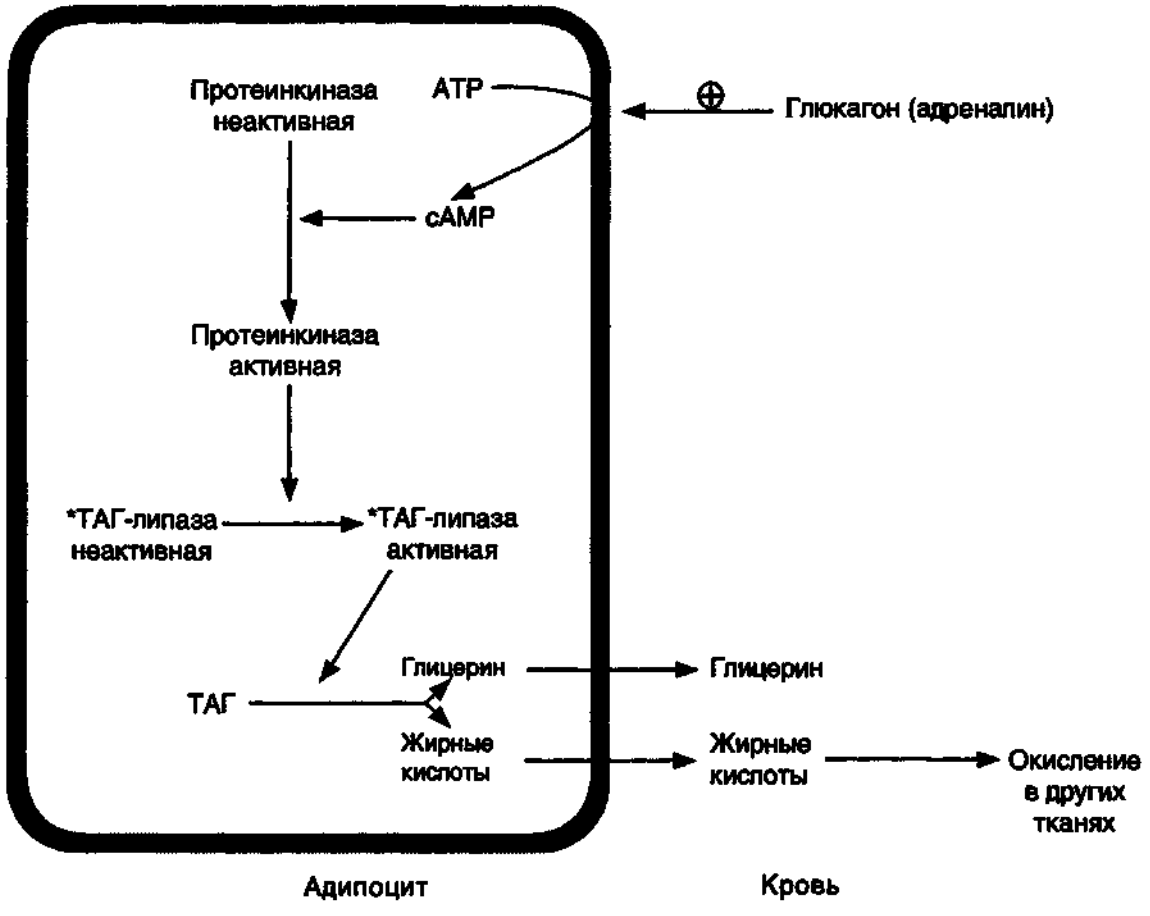



**Рис. 8.17.** Мобилизация жира из жировых депо.
* – гормоночувствительная ТАГ-липаза. ТАГ-липаза удаляет жирную кислоту в положении 1 или 3 положении ТАГ, а затем другие липазы гидролизуют ДАГ и МАГ до свободного глицерина и жирных кислот.
При голодании увеличивается секреция глюкагона, при физической работе – адреналина. Эти гормоны, действуя через аденилатциклазную систему, фосфорилируют ТАГ-липазу и стимулируют мобилизацию жира. Под действием инсулина ТАГ-липаза переходит в неактивное дефосфорилированное состояние.
Жирные кислоты транспортируются кровью в комплексе с белками-альбуминами в другие ткани, где в условиях голодания становятся основным источником энергии. В печени часть жирных кислот перерабатывается в кетоновые тела.

убедитесь в том, что молекулы жиров заключают в себе большой запас энергии.

3. Человек подвергается длительному воздействию пониженной температуры (состояние переохлаждения). Какие из перечисленных ниже изменений в обмене веществ не соответствуют такому состоянию?
   А. Повышение концентрации адреналина в крови.
   Б. Активация процесса липолиза.
   В. Увеличение концентрации жирных кислот в крови.
   Г. Снижение концентрации cAMP в жировой ткани.
   Д. ТАГ-липаза находится в фосфорилированной форме.

## 8.8.2. Проверьте ваши знания

**1. Человеку вводили внутривенно следующие вещества:**
   А. Адреналин.
   Б. Глюкагон.
   В. Глюкозу + инсулин.
   Г. Соматотропин.
   Д. Глюкозу.

Как изменится содержание жирных кислот в плазме крови в каждом случае (↑, ↓, →)?

**2. Решите задачу. Как можно проверить, что у пациента происходит мобилизация жиров из жировой ткани? Какой показатель обмена липидов изменится в крови при этом?**

3. **Некоторые лекарственные препараты – кофеин и теофиллин – угнетают действие фермента фосфодиэстеразы, катализирующего реакцию расщепления cAMP (cAMP→AMP).** Как изменится количество жирных кислот в крови при введении этих препаратов? Изобразите схему действия адреналина на жировую клетку и на ней покажите место действия этих препаратов.

4. Доброкачественная опухоль надпочечников, феохромоцитома, продуцирует повышенное количество адреналина. Какое изменение в обмене веществ наблюдается у больных с феохромоцитомой?
   А. Увеличение концентрации cAMP в жировой ткани.
   Б. Активация липолиза.
   В. Увеличение концентрации жирных кислот в крови.
   Г. Увеличение концентрации ТАГ в крови.
   Д. Протеинкиназа в жировой ткани неактивна.

5. **Какое положение правильно для ситуации, когда происходит мобилизация жира?**
   А. ТАГ-липаза находится в дефосфорилированном состоянии.
   Б. Концентрация глюкозы в крови 80 мг/дл.
   В. Все жирные кислоты в печени перерабатываются в кетоновые тела.
   Г. Мозг использует жирные кислоты как источник энергии.
   Д. Протеинкиназа в адипоцитах находится в активной форме.

---

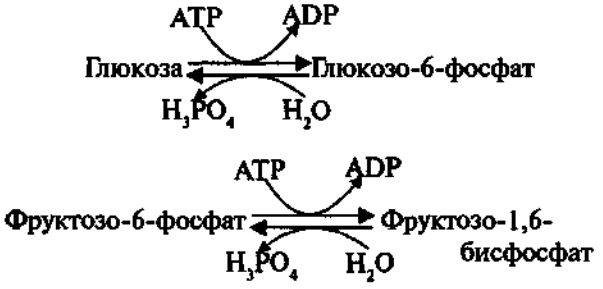
# ТЕМА 8.9. **ОЖИРЕНИЕ**

1. **Ожирение – это увеличение отложения жира в адипоцитах по сравнению с нормой.** В норме у человека с массой тела около 70 кг количество жира в депо около 10–11 кг. Ожирение очень распространено: оно наблюдается почти у 50% людей старше 50 лет. Увеличение количества жировых клеток у плода начинается в последнем триместре беременности, заканчивается в препубертатном периоде. После этого жировые клетки могут увеличиваться или уменьшаться в размерах, но количество их не изменяется в течение жизни.

2. **Первичное ожирение развивается в результате алиментарного дисбаланса – избыточной калорийности питания по сравнению с расходами энергии.** Количество потребляемой пищи зависит от многих факторов, в том числе и от регуляции чувства голода и насыщения. Голод и насыщение определяются концентрацией в крови глюкозы и гормонов желудочно-кишечного тракта, которые инициируют чувство насыщения: холецистокинина, нейротензина, бомбезина, лептина.

3. **Генетические факторы в развитии ожирения.** Метаболические различия между тучными и худыми людьми до настоящего времени не могут быть определены однозначно. Имеется несколько теорий, объясняющих эти различия:

1) генетически демерминированная разница в функционировании бесполезных циклов. Эти циклы состоят из пары метаболитов, которые превращаются в друг друга с помощью 2 ферментов. Одна из этих реакций идет с затратой ATP. Например:




Если прямая и обратная реакции субстратных циклов протекают одновременно, то происходит бесполезный расход ATP и соответственно источников энергии, например жиров;

2) у людей, склонных к ожирению, вероятно, имеется более прочное сопряжение дыхания и окислительного фосфорилирования, т.е. более эффективный метаболизм;

3) у людей возможно разное соотношение аэробного и анаэробного гликолиза. Анаэробный гликолиз как менее эффективный сжигает гораздо больше глюкозы, в результате чего снижается ее переработка в жиры.

4. **У человека и животных имеется ген ожирения – obese gene.** Одиночные мутации в этом гене приводят к развитию ожирения. Продуктом экспрессии гена ожирения является белок ob. Тривиальное название этого белка «лептин» (от греч. тонкий, худой).

Он состоит из 145 аминокислот и секретируется в кровь адипоцитами. Получены доказательства того, что лептин действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани.

5. К настоящему времени описаны 5 одиночных мутаций, которые в гене лептина ассоциируются с фенотипом ожирения. Для этого фенотипа характерны повышение отложения жиров в жировой ткани, чрезмерное потребление пищи, низкая физическая активность и развитие сахарного диабета II типа. Патогенез ожирения при дефекте гена ob может быть следующим: низкий уровень лептина в крови является сигналом недостаточного количества запаса жиров в организме и этот сигнал включает механизмы, приводящие к повышению аппетита и в результате к увеличению массы тела. Однако ожирение у человека является полигенным заболеванием и может вызываться различными причинами. Даже если жировые клетки продуцируют достаточное количество лептина, может развиваться ожирение, если в результате индивидуальных особенностей организма создается более высокий порог концентрации лептина, прежде чем включаются механизмы, приводящие к снижению массы тела. Изменение порога концентрации лептина может происходить в процессе индивидуального развития организма, поэтому некоторые индивидуумы, с нормальной массой тела в ранний период жизни, превращаются в тучных в более позднее время. На синтез белка ob влияют другие гормоны. В настоящее время активно изучаются свойства этого белка и его полиморфные формы для решения вопроса о возможности применения лептина для регуляции массы тела у человека.

6. **Вторичное ожирение — это тип ожирения, которое развивается в результате какого-либо основного заболевания, чаще всего эндокринного**, например гипотиреоза.

## 8.9.1. Задания

1. Изучите основные причины, приводящие к развитию ожирения.
2. Укажите правильную потребность взрослого человека в пищевых веществах при умеренной физической активности:

   А. Углеводы 250 г, белки 120 г, жиры 150 г.
   Б. Углеводы 500 г, белки 50 г, жиры 120 г.
   В. Углеводы 400 г, белки 90 г, жиры 90 г.
   Г. Углеводы 600 г, белки 150 г, жиры 200 г.

3. **Решите задачу.** Пациент А. в течение нескольких дней получал гиперкалорийную диету, пациент В. — гипокалорийную.
   а) у какого пациента соотношение инсулин/глюкагон будет выше в течение суток?
   б) у какого пациента количество фермента ацетил-КоА-карбоксилазы будет выше?
4. Объясните, почему у людей, страдающих ожирением, часто наблюдается гипертриглицеридемия, повышена концентрация ЛОНП.

## 8.9.2. Проверьте ваши знания

1. При гиперкалорийном питании в течение нескольких дней избыточное количество глюкозы быстрее перерабатывается в жиры, так как **инсулин индуцирует синтез** следующих ферментов, **кроме:**
   А. Липопротеинлипазы.
   Б. Гормоночувствительной липазы.
   В. Цитратлиазы.
   Г. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
   Д. Фосфофруктокиназы I.
2. **Какие из следующих положений характерны для ожирения?**
   А. Для взрослого человека с массой тела 70 кг суточное потребление углеводов 300 г, жиров 50 г, белков 100 г.
   Б. Прочное сопряжение дыхания и окислительного фосфорилирования.
   В. Содержание жира в организме более 20 кг у человека с массой тела 80 кг.
   Г. Преобладание мобилизации жира над депонированием.
   Д. Генетические дефекты белка лептина.

# ТЕМА 8.10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИЕНОВЫХ КИСЛОТ– ЭЙКОЗАНОИДЫ: СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

1. **Эйкозаноиды** – это большая группа веществ, которые могут синтезироваться почти всеми типами клеток и как гормоны местного действия вызывают эффект по паракринному или аутокринному механизму через специфические рецепторы.

2. **Главные биологические эффекты эйкозаноидов**:

- участвуют в регуляции сокращений гладкой мускулатуры (разные типы эйкозаноидов вызывают вазоконстрикцию или вазодилатацию, бронхоконстрикцию или бронходилатацию);
- регулируют экскрецию воды и $Na^+$ почками и артериальное давление;
- участвуют в развитии воспаления;
- регулируют свертываемость крови (и другие функции; см. табл. 8.6).

3. **Эйкозаноиды разделяют на классы:**
простагландины (включая простациклины);
тромбоксаны;
лейкотриены.

4. Исходными субстратами для синтеза эйкозаноидов являются полиеновые жирные кислоты с 20 атомами углерода («эйкоза» по-гречески 20). Главный субстрат для синтеза эйкозаноидов у человека – арахидоновая кислота (20:4 ω-6), также используются 20:5 ω-3 и 20:3 ω-6 жирные кислоты (см. табл. 8.2).

5. Полиеновые кислоты с 20 атомами С поступают в организм человека с пищей или образуются из незаменимых жирных кислот с 18 атомами С, также поступающих с пищей, по схеме:

ω-6 кислоты: 18:2 (9, 12) → 20:3 (8, 11, 14) → 20:4 (5, 8, 11, 14) – арахидоновая кислота;

ω-3 кислоты: 18:3 (9, 12, 15) → → 20:5 (5, 8, 11, 14, 17) – эйкозапентаеновая кислота.

6. **В разных тканях** из арахидоновой кислоты под действием специфического для этой ткани набора ферментов образуются **различные эйкозаноиды**. Обычно в каждом типе клеток синтезируется преимущественно один тип эйкозаноидов.

7. Образовавшиеся в клетке эйкозаноиды выходят из нее и взаимодействуют со своими рецепторами на соседних клетках. Время полураспада PG равно нескольким минутам, однако за это время они вызывают существенные изменения метаболизма в тех тканях, где образовались. Известно много типов рецепторов эйкозаноидов, для каждого эйкозаноида есть несколько типов рецепторов. Эти рецепторы располагаются в мембране клеток рядом с аденилатциклазой, некоторые PG взаимодействуют с G-белками аденилатциклазного комплекса. Поэтому PG, взаимодействуя со своими рецепторами, могут модулировать активность аденилатциклазы. Например, $PGE_1$ увеличивает количество cAMP в некоторых клетках, а $PGE_2$ уменьшает. Ответ клетки на действие эйкозаноидов определяется ее типом.

8. Эйкозаноиды по сумме признаков определяют как гормоны местного действия (аутокринные или паракринные факторы):

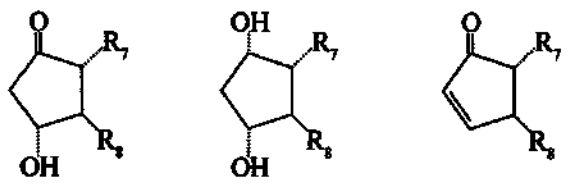
они образуются во всех органах и тканях, а не в эндокринных железах;

биологически активные эйкозаноиды быстро инактивируются до менее активных продуктов окисления. Около 80% их инактивируется в печени и легких за один круг кровообращения. Концентрация эйкозаноидов в крови меньше, чем необходимо, чтобы вызвать ответ в клетках-мишенях.

При некоторых патологических состояниях эйкозаноиды могут оказывать и системное действие, если их концентрация в крови увеличивается до уровня, при котором они могут оказать системное действие на гладкую мускулатуру.

## Номенклатура эйкозаноидов

Простагландины обозначаются символами, например PGA, где PG обозначает слово «простагландин», а буква A – заместитель в 5-членном кольце в молекуле простагландина:



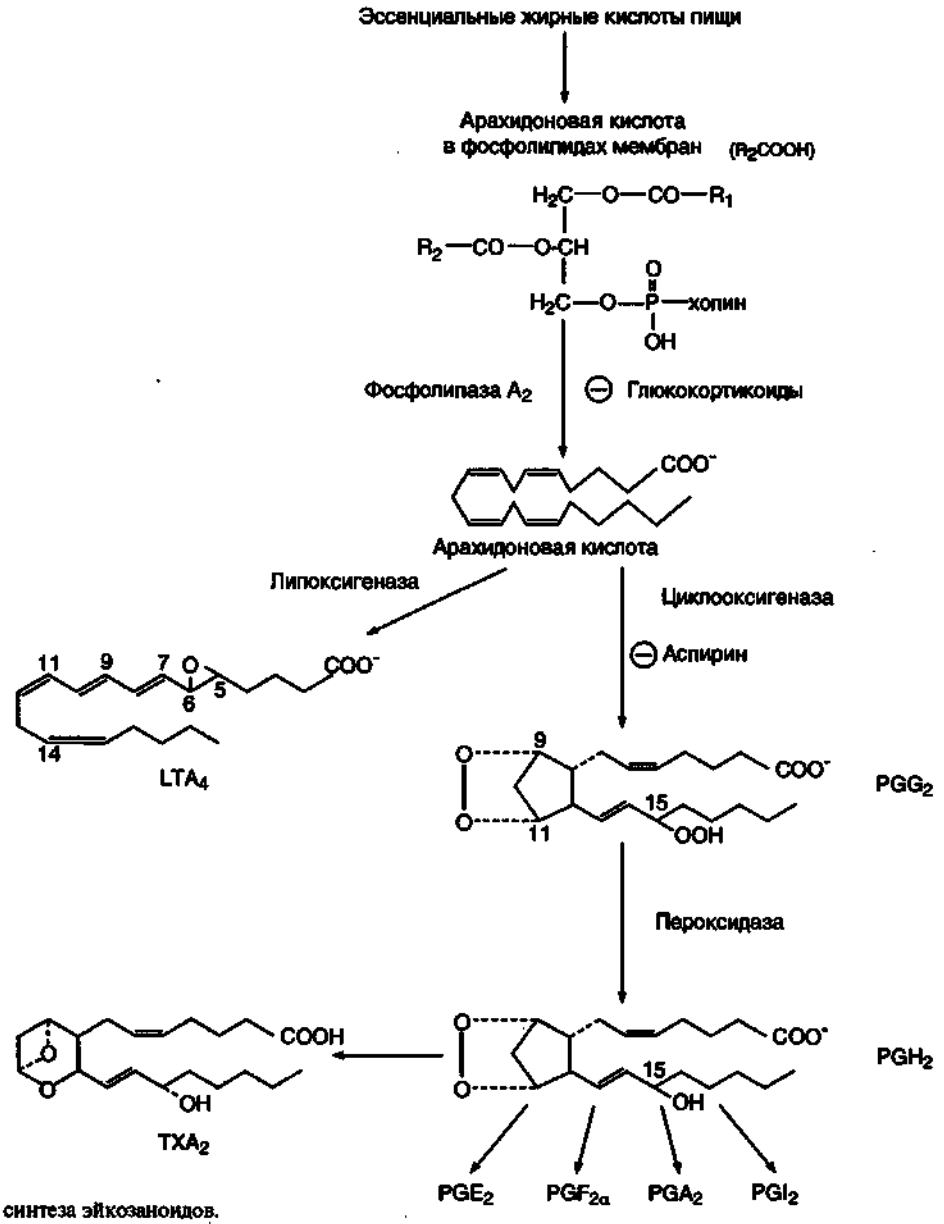



**Рис. 8.18.** Схема синтеза эйкозаноидов.

Полиеновые жирные кислоты, содержащие 20 атомов С и от 3 до 5 двойных связей, обычно соединены со вторым атомом глицерина, входящего в структуру фосфолипидов мембран. Арахидоновая кислота преобладает среди этих кислот.

Под действием фермента фосфолипазы $A_2$, который активируется многими сигналами, арахидоновая (или другая полиеновая кислота) отщепляется от фосфолипида, переходит в цитозоль клетки и становится доступной для синтеза эйкозаноидов.

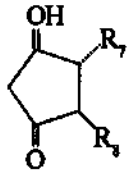
Синтез основной группы эйкозаноидов – простагландинов, простациклинов и тромбоксанов – начинается с действия на освободившуюся полиеновую кислоту фермента циклооксигеназы. При этом образуется 5-членное кольцо и присоединяются 2 молекулы кислорода, образуя нестабильный пероксид – первичный простагландин $PGG_2$.

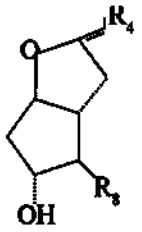
$PGG_2$ быстро восстанавливается в положении 15 ферментом пероксидазой, использующим восстановленный глутатион как донор водорода, до $PGH_2$. Циклооксигеназа и пероксидаза – это 2 каталитических центра фермента простагландинсинтазы, состоящего из 2 субъединиц.

Последующие превращения $PGH_2$ зависят от типа тканей, например тромбоксаны синтезируются в основном в тромбоцитах, простациклины – в клетках эндотелия сосудов, $PGE_2$, $PGF_{2\alpha}$ – во многих тканях.

Если арахидоновая кислота подвергается действию другого фермента – липоксигеназы, то образуются молекулы с 3 сопряженными двойными связями (отсюда название «лейкотриены»). Они имеют несколько вариантов структур и в основном участвуют в развитии аллергических реакций.

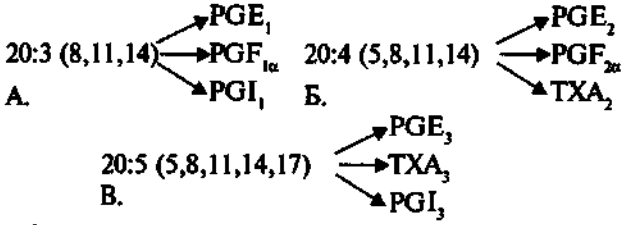
Синтез большинства эйкозаноидов увеличивается при развитии воспалительных процессов. Активность фосфолипазы $A_2$ при этих состояниях повышается и доступность субстратов для синтеза эйкозаноидов увеличивается.




Каждая из групп эйкозаноидов отличается, кроме того, по числу двойных связей в боковых цепях. Число двойных связей обозначается цифровым индексом, например $PGE_2$.

Число двойных связей в боковых цепях зависит от предшественника – полиеновой кислоты, из которой образовались простагландины. Две двойные связи используются при образовании кольца (рис. 8.18), а оставшиеся двойные связи в радикалах, связанных с кольцом, определяют серию простагландина: 1 – если одна двойная связь, 2 – если 2 двойные связи и т.д.




А. Эта кислота в организме находится в незначительном количестве. Б. В обычном рационе в составе фосфолипидов в большом количестве содержится арахидоновая кислота (см. табл. 8.2), которая является основным предшественником в синтезе простагландинов, поэтому преобладают простагландины серии 2. В. В рационе, обогащенном рыбьим жиром, в котором высокая концентрация 20:5 жирной кислоты, синтез эйкозаноидов серии 3 увеличивается.

**Обратите внимание на тот факт, что противовоспалительные препараты ингибируют синтез эйкозаноидов:**

а) **глюкокортикоиды** индуцируют синтез группы белков – **липокортинов**, которые ингибируют активность фосфолипазы $A_2$ и таким образом уменьшают синтез всех типов эйкозаноидов. Эти препараты обладают сильным противовоспалительным свойством.

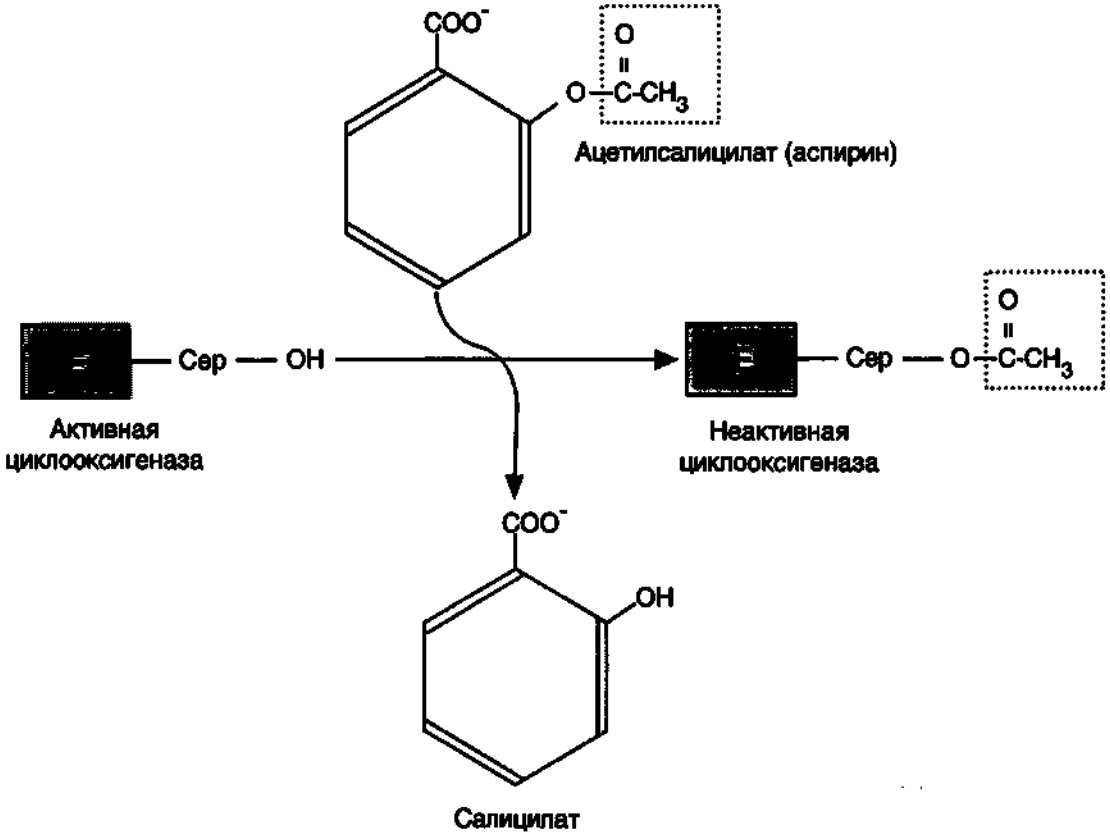



**Рис. 8.19.** Механизм инактивации циклооксигеназы аспирином. Ацетильный остаток переносится с молекулы аспирина на ОН-группу фермента и необратимо ингибирует его.

б) аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют циклооксигеназу (см. рис. 8.18 и 8.19).

## 8.10.1. Задания

1. Изучите схему синтеза эйкозаноидов из арахидоновой кислоты (см. рис. 8.18).
2. Запомните, что арахидоновая кислота содержится в большем количестве в липидах человека, чем другие полиеновые кислоты с 20 атомами, поэтому она и является основным субстратом для синтеза простагландинов и других эйкозаноидов.
3. Какие атомы углерода арахидоновой кислоты соединяются между собой под действием циклооксигеназы, образуя характерное для простагландинов 5-членное кольцо?
4. Изучите номенклатуру эйкозаноидов. К каждой полиеновой кислоте подберите соответствующую серию простагландина или другую кислоту, из нее образовавшуюся:

| | |
|---|---|
| 1. 20:4 ω-6. | А. $PGE_1$. |
| 2. 20:3 ω-6. | Б. $PGE_3$. |
| 3. 20:5 ω-3. | В. $PGF_{2\alpha}$. |
| 4. 18:3 ω-3. | Г. 20:5 (5, 8, 11, 14, 17). |
| 5. 18:2 ω-6. | Д. 20:4 (5, 8, 11, 14). |

5. **Изучите биологические свойства эйкозаноидов, представленные в табл. 8.7.**
6. **Изучите влияние эйкозаноидов и лекарств, влияющих на их синтез, на свертывание крови** (см. табл. 8.6, рис. 8.20, 8.21).
7. В норме свертывающая и противосвертывающая система крови пребывают в состоянии равновесия, при котором кровь находится в жидком состоянии, но способна быстро образовывать тромб при возникновении соответствующих условий. При патологии или при действии фармакологических средств это равновесие может смещаться в любую сторону. В норме клетки эндотелия сосудов продуцируют простациклин ($PGI_2$), который препятствует агрегации тромбоцитов и сужению сосуда (см. рис. 8.20), $TXA_2$, наоборот, стимулирующий агрегацию тромбоцитов в этих условиях, не секретируется. $TXA_2$ секретируется из тромбоцитов только в результате их активации, например при контакте с поврежденной стенкой кровеносного сосуда (см. рис. 8.21). При разрушении клеток эндотелия (например, в результате образования атеросклеротической бляшки) синтез PGI, PGE, PGD снижается. Тромбоциты активируются в месте контакта с поврежденной стенкой сосуда и секретируется $TXA_2$, что стимулирует образование тромба в области повреждения эндотелия сосудов (см. рис. 8.21) и развитие инфаркта.

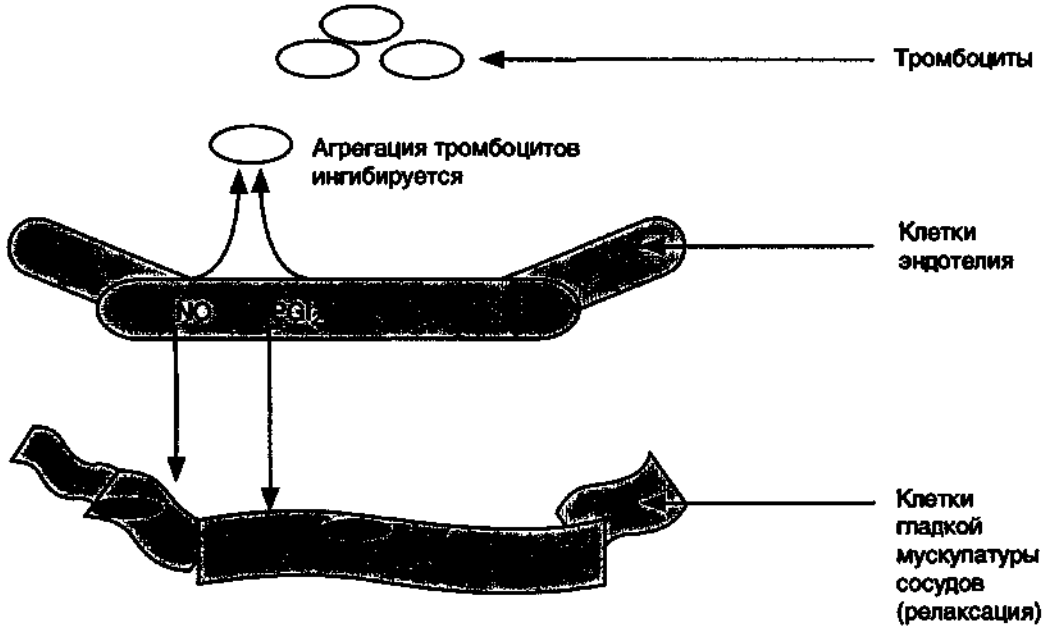



**Рис. 8.20. Роль простациклинов и тромбоксанов в регуляции тонуса клеток гладкой мускулатуры стенок сосудов и агрегации тромбоцитов. В норме клетки эндотелия продуцируют $PGI_2$, который вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосудов и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Тромбоциты в неактивном состоянии не продуцируют тромбоксаны. Кровь находится в жидком состоянии. NO – оксид азота, продуцируемый ферментом NO-синтазой.**

**Таблица 8.7.** Биологическое действие основных типов эйкозаноидов

| Эйкозаноид | Основное место синтеза | Основное биологическое действие |
|---|---|---|
| $PGE_2$ | Большинство тканей, особенно почки | Расслабляет гладкую мускулатуру, расширяет сосуды, инициирует родовую активность |
| $PGF_{2\alpha}$ | Большинство тканей | Сокращает гладкую мускулатуру, сужает сосуды, бронхи, стимулирует сокращения матки |
| $PGI_2$ | Сердце, клетки эндотелия сосудов | Уменьшает агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды, в клетках-мишенях увеличивает образование cAMP |
| $TXA_2$ | Тромбоциты | Стимулирует агрегацию тромбоцитов, сужает сосуды и бронхи, в клетках уменьшает образование cAMP |
| $TXB_2$ | Тромбоциты | Сужает сосуды |
| $LTB_4$ | Клетки белой крови, клетки эпителия | Стимулирует хемотаксис и агрегацию лейкоцитов |
| $LTC_4$ → $LTD_4$ → $LTE_4$ | Клетки белой крови, альвеолярные макрофаги | Стимулируют расширение сосудов, увеличивают их проницаемость, вызывают сокращение бронхов. Основные компоненты медленно реагирующей субстанции анафилаксии |

8. При изучении факторов риска развития инфаркта миокарда было замечено, что люди, потребляющие большое количество рыбьего жира, значительно реже болеют инфарктом миокарда, так как у них реже образуются тромбы в сосудах сердца. Оказалось, что на состав эйкозаноидов, синтезируемых в организме, влияет состав жирных кислот пищи (см. табл. 8.2). Если с пищей поступает больше кислоты 20:5 ω-3, которая в большом количестве содержится в рыбьем жире, то эта кислота включается преимущественно в фосфолипиды мембран (вместо арахидоновой) и после действия фосфолипазы $A_2$ является основным субстратом для синтеза эйкозаноидов. Это оказывает суще-

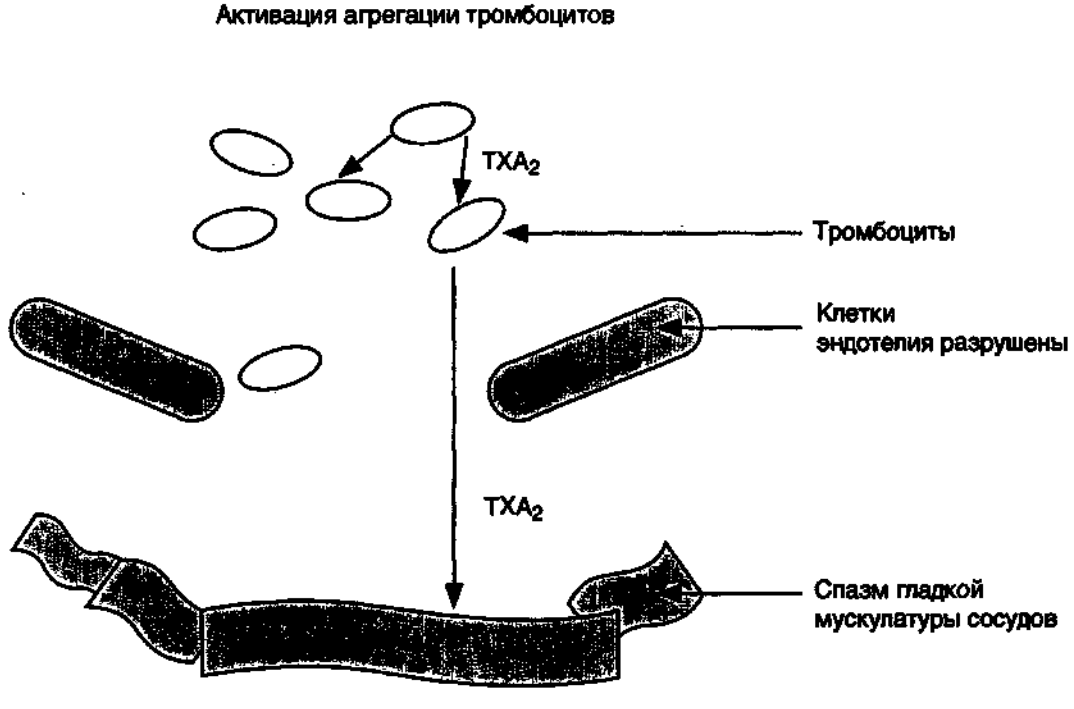
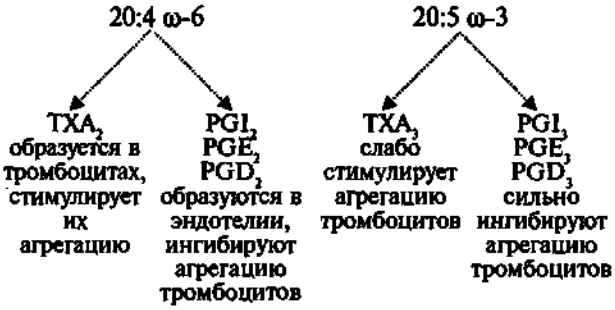



**Рис. 8.21.** Схема действия тромбоксана $A_2$.
При поражении клеток эндотелия сосуда (например, в результате развития атеросклеротической бляшки) синтез $PGI_2$ в данном участке стенки сосуда не происходит. В это время тромбоциты контактируют с поврежденной сосудистой стенкой, в них активируется фосфолипаза $A_2$, освобождается арахидоновая кислота и из нее синтезируется $TXA_2$. $TXA_2$ стимулирует агрегацию тромбоцитов и сокращение стенок сосуда, в результате чего на поврежденном участке сосуда образуется тромб, происходит резкое сужение просвета сосуда, нарушается кровоснабжение ткани и может развиться инфаркт.

14. Заказ № 2215.

ственное влияние на свертывание крови. Как увеличение содержания кислоты 20:5 ω-3 может повлиять на свертывании крови?

9. Вспомните разделение жирных кислот на группы ω-6 и ω-3 (см. табл. 8.2).




10. Изучите рис. 8.18 и схему:

Следовательно, при обычном рационе действие $TXA_2$ уравновешено действием $PGI_2$ и другими PG (преобладает кислота 20:4 ω-6) (рис. 8.21). В рационе с преобладанием ω-3 кислот в клетках эндотелия образуются более сильные ингибиторы тромбообразования ($PGI_3$, $PGE_3$, $PGD_3$), что снижает риск образования тромба и развития инфаркта миокарда.

## 8.10.2. Проверьте ваши знания

1. **Сравните:**
   - А. $TXA_2$.
   - Б. $TXA_3$.
   - В. Оба.
   - Г. Ни один.

   1. Образуется из арахидоновой кислоты.
   2. Более слабый стимулятор агрегации тромбоцитов.
   3. Синтезируется в тромбоцитах под действием циклооксигеназы.
   4. Синтезируется в тромбоцитах под действием липоксигеназы.
2. **Сравните:**
   - А. $PGI_2$.
   - Б. $PGI_3$.
   - В. Оба.
   - Г. Ни один.

   1. Образуется в клетках эндотелия сосудов под действием циклооксигеназы.
   2. Образуется из ω-3 кислоты.
   3. Образуется из ω-6 кислоты.
   4. Активирует агрегацию тромбоцитов.
3. **Решите задачи**, используя данные о механизме действия аспирина (см. рис. 8.18 и 8.19):
   а) аспирин в малых дозах применяют как лекарство, предотвращающее образование тромбов у больных, имеющих предпосылки к развитию инфаркта миокарда. Синтез каких эйкозаноидов преимущественно ингибируется в этих случаях?
   б) если аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу, то почему действие лекарства достаточно кратковременно (несколько часов)? Вспомните, что тромбоциты в отличие от клеток эндотелия не имеют ядер.
4. **Решите задачу.** У некоторых людей (имеющих генетическую предрасположенность) принятие аспирина может вызвать приступ бронхиальной астмы – так называемую аспириновую астму. Помогут ли данному больному стероидные препараты? Используйте данные рис. 8.18 и табл. 8.7.

---

# ТЕМА 8.11. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ КЛЕТКИ

1. Кислород, необходимый организму для функционирования ЦПЭ, является одновременно и **токсичным веществом**. Молекулы кислорода могут принимать по одному электрону из различных реакций и последовательно превращаться в так называемые **активные формы кислорода**:

$$O_2 \xrightarrow{\bar{e}} O_2^- \xrightarrow{\bar{e}} H_2O_2 \xrightarrow{\bar{e},\ H^+} H_2O + OH^\bullet$$

К активным формам относится:
$OH^\bullet$ – гидроксильный радикал;
$O_2^-$ – супероксиданион;
$H_2O_2$ – перекись водорода.

2. Различные причины, такие, как воспаление, радиация, увеличение содержания кислорода озона и $NO_2$ в окружающей среде, старение, увеличивают образование активных форм кислорода. Временная гипоксия ткани (например, в результате спазма сосуда)

и последующая реоксигенация также существенно увеличивают образование активных форм кислорода.

3. Активные формы кислорода инициируют свободнорадикальные цепные реакции, которые приводят к повреждению липидов. Наиболее чувствительны к действию этих форм кислорода полиеновые жирные кислоты, которые в основном локализованы в фосфолипидах мембран. При окислении жирных кислот образуются перекиси, поэтому такое окисление липидов называют **перекисным окислением липидов** (ПОЛ).

4. Легче всего свободные радикалы кислорода отрывают электрон от-$CH_2$-групп, находящихся между 2 двойными связями. При этом образуется свободный радикал жирной кислоты. Затем в результате развития цепной реакции образуются перекиси липидов:

**Инициация цепи**:

$LH \rightarrow L^{\bullet}$

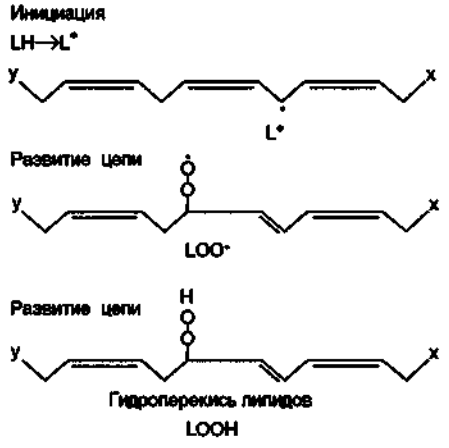
(L – липиды)

**Развитие цепи**:

$L^{\bullet} + O_2 \rightarrow LOO^{\bullet}$

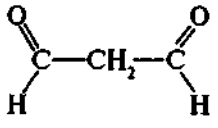
$LOO^{\bullet} + LH \rightarrow LOOH + L^{\bullet}$

В результате развития цепной реакции образуются перекиси ($LOO^{\bullet}$) и гидроперекиси (LOOH) липидов:




Свойства мембран изменяются, в них появляются гидрофильные зоны, через которые проникает вода, вызывая набухание клеток и изменение их внутреннего состава.

Один из конечных продуктов деградации жирных кислот при ПОЛ – малоновый диальдегид:



Это химически очень активное вещество, своими альдегидными группами взаимодействует с $NH_2$-группами белков, вызывая их необратимую денатурацию.

**Обрыв цепи свободнорадикальной реакции**:

$LOO^{\bullet} + L^{\bullet} \rightarrow LOOH + LH$

$L^{\bullet}$ + Витамин Е → LH + Витамин $E^{\bullet}$

Витамин $E^{\bullet} + L^{\bullet} \rightarrow$ LH + Витамин Е, окисленная форма

Витамин Е имеет гидрофобные свойства, поэтому концентрируется во внутренней липидной фазе мембран, где нейтрализует свободные радикалы, связывая их и превращаясь при этом в стабильную окисленную форму. В исходную восстановленную форму он превращается под действием витамина С. Витамин Е является одним из важнейших **антиоксидантов** – веществ, ингибирующих ПОЛ.

Результатом перекисного повреждения мембран клеток является увеличение их проницаемости, $Ca^{2+}$, $Na^{+}$ и вода входят в клетки и субклеточные частицы, вызывая их набухание и разрушение. Свободные радикалы проникают в ядро и митохондрии, окисляя ДНК, что приводит к разрыву цепей ДНК и другим повреждениям.

Повреждение клеток в результате активации ПОЛ происходит при очень многих (более 100) заболеваниях, например атеросклерозе, ишемии миокарда, дистрофии мышц (болезнь Дюшенна), канцерогенезе, алкогольном циррозе печени, при старении организма. Повреждение тканей в результате свободнорадикального окисления может:

- быть причиной заболевания (например, при действии ионизирующей радиации);
- усиливать развитие осложнений заболевания;
- быть следствием повреждения клеток другими факторами.

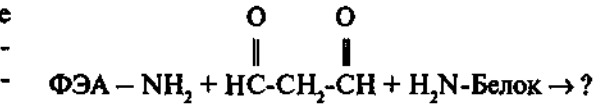
Свободнорадикальные процессы в норме происходят в клетке постоянно, но с низкой активностью, так как клетки имеют различные системы защиты от активных форм кислорода (антиоксидантные системы):

**неферментативные** – витамины С, Е, каротиноиды – могут останавливать развитие цепи свободнорадикальных реакций. Витамин Е наиболее активен, и его основное место действия – мембранные липиды, которые он защищает от окисления;

**ферментативные**: в клетках содержится ряд ферментов, которые инактивируют активные формы кислорода, – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза (см. раздел 5).

## 8.11.1. Задания

1. Вспомните механизмы образования токсичных форм кислорода (тема 5).
2. Какая из перечисленных жирных кислот в наибольшей степени подвержена перекисному окислению в организме человека?
   А. Стеариновая.
   Б. Олеиновая.
   В. Линолевая.
   Г. Пальмитиновая.
3. Какой из перечисленных компонентов пищи не участвует в ингибировании свободнорадикального окисления липидов и других молекул в организме человека?
   А. Каротиноиды.
   Б. Токоферол.
   В. Аскорбиновая кислота.
   Г. Пантотеновая кислота.
4. С возрастом увеличивается количество пигментных пятен на коже, особенно на дорсальной поверхности ладоней. Этот пигмент называется **липофусцином** («темные липиды») и представляет собой смесь липидов и белков, связанных между собой поперечными ковалентными связями и денатурированных в результате взаимодействия с химически активными группами продуктов ПОЛ. Этот пигмент фагоцитируется, но не гидролизуется ферментами лизосом и поэтому накапливается в клетках. Напишите реакцию образования ковалентной связи при взаимодействии, например, функциональных групп компонента мембран – фосфатидилэтаноламина, белка и малонового альдегида:



$$\text{ФЭА} - NH_2 + HC(=O)-CH_2-CH(=O) + H_2N\text{-Белок} \rightarrow ?$$

Эти реакции приводят к нарушению структуры и функции фосфолипидов и белков мембран клеток.

5. Объясните, почему употребление в пищу таких растительных продуктов, как морковь, цитрусовые, снижает активность ПОЛ в организме человека. Такой рацион считается профилактическим для снижения риска развития ряда заболеваний: атеросклероза, злокачественных и др.

---

# ТЕМА 8.12. ХОЛЕСТЕРИН: СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

1. В организме холестерин образует два функционально различных фонда, между которыми происходит постоянный обмен:
- фонд свободного холестерина. Это самая большая фракция, которая включает холестерин мембран, холестерин фосфолипидного монослоя липопротеинов крови;
- фонд эфиров холестерина (полностью гидрофобных и являющихся запасной формой холестерина в организме). Эта форма холестерина обнаружена в липидных каплях цитозоля клеток и содержимом ядра липопротеинов.

2. Общее количество холестерина в организме человека составляет 140 г, из которых 93% находится в тканях. В большинстве органов содержание холестерина колеблется в пределах 0,1–0,3 г на 100 г ткани. Исключениями являются ткани нервной системы, в которых содержание холестерина равно 2 г на 100 г, и клетки надпочечников, содержащие 10 г холестерина на 100 г ткани. Около 80% холестерина сосредоточено в нервной, мышечной, соединительной и жировой тканях. В клетках холестерин распределен следующим образом: в плазматической мембране молярное соотношение холестерин/фосфолипиды составляет в среднем 1:1, т.е. на каждую молекулу фосфолипида приходится 1 молекула холестерина, при этом во внешнем слое бислойной мембраны находится $^2/_3$ и во внутреннем – только $^1/_3$ холестерина. Во внутриклеточных мембранах содержание холестерина в 10 раз меньше, чем в плазматической мембране.

3. 7–10% общего холестерина содержится в плазме крови и лимфе в составе липопротеинов, причем основная его часть (70%) представлена эфирами. С возрастом количество холестерина в организме увеличивается. Так, у годовалого ребенка его содержание в плазме крови равно 50±10 мг/дл, а у взрослого человека – 200±40 мг/дл, или 5,2±1,3 ммоль/л.

4. Холестерин – предшественник всех остальных стероидов в организме: кортикостероидов, андроге-

нов и эстрогенов, желчных кислот, витамина $D_3$. На синтез этих веществ ежесуточно тратится 0,5–0,7 г холестерина.

5. С фекалиями за сутки удаляется около 1,3 г холестерина в виде желчных кислот и холестерина, входящих в мицеллы желчи.

## 8.12.1. Задания

1. Ознакомьтесь с рис. 8.22 и обратите внимание на процессы, обеспечивающие постоянство содержания холестерина в организме взрослого человека.
2. Перенесите рис. 8.23 в тетрадь и дополните его, указав пути поступления, использования и выведения холестерина из организма.

## 8.12.2. Проверьте ваши знания

1. **В норме концентрация холестерина в плазме крови взрослого человека составляет:**
   - А. 50±10 мг/дл.
   - Б. 100±20 мг/дл.
   - В. 200±40 мг/дл.
   - Г. 400 ± 50 мг/дл.
   - Д. 5,2±1,3 ммоль/л.
2. **Какая величина наиболее точно соответствует общему содержанию холестерина в организме взрослого человека?**
   - А. 10 г.
   - Б. 60 г.
   - В. 90 г.
   - Г. 140 г.
   - Д. 210 г.

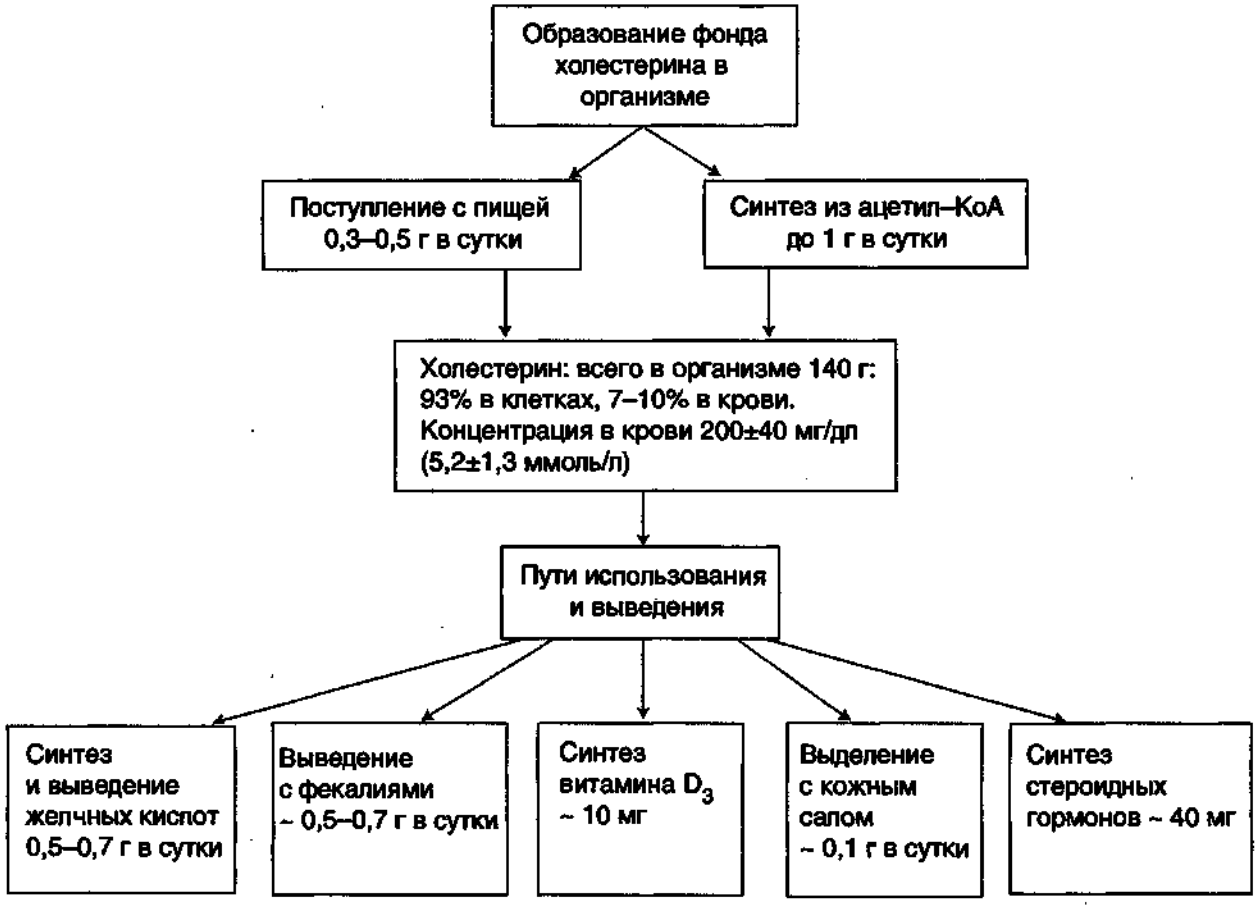



**Рис. 8.22.** Фонд холестерина в организме и пути его использования и выведения.

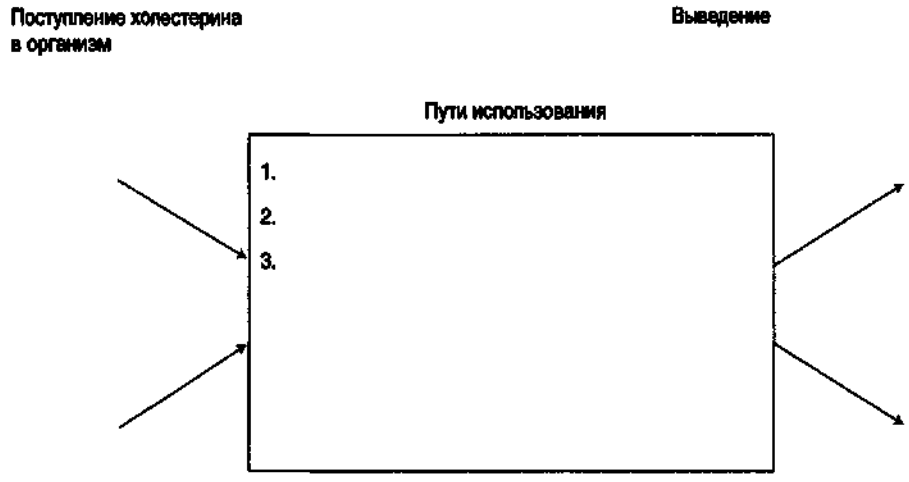



**Рис. 8.23.** Процессы, обеспечивающие гомеостаз холестерина в организме.

**3. Какая величина наиболее точно соответствует содержанию холестерина в крови взрослого человека?**
А. 10 г.
Б. 50 г.
В. 100 г.
Г. 150 г.
Д. 200 г.

**4. Выберите направления использования холестерина в печени и коре надпочечников:**
А. Печень.
Б. Кора надпочечников.
В. Оба.
Г. Ни один.
1. Синтез витамина $D_3$.
2. Синтез кортизола.
3. Построение мембран.
4. Синтез холевой кислоты.

5. Выберите наиболее правильный ответ. В организме основное количество холестерина используется на
А. Синтез желчных кислот.
Б. Построение мембран.
В. Образование кортикостероидов.
Г. Синтез витамина $D_3$.
Д. Образование половых гормонов.

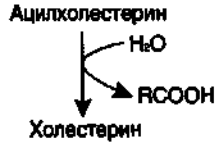
6.
А. Эфиры холестерина.
Б. Свободный холестерин.
В. Оба.
Г. Ни один.
1. Входит в состав липопротеинов крови.
2. Структурный компонент мембран.
3. Является резервной формой холестерина.
4. В больших количествах присутствует в ядерной мембране клеток.

---

# ТЕМА 8.13. ПОПОЛНЕНИЕ ЗАПАСОВ ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ ИЗ ПИЩИ И ЗА СЧЕТ ЭНДОГЕННОГО СИНТЕЗА

1. Из пищи усваивается холестерин, поступающий только с продуктами животного происхождения. В желудочно-кишечном тракте человека β-ситостерол – стероид, широко распространенный в растениях, практически не всасывается.

2. Эфиры холестерина, поступающие в организм с пищей, гидролизуются **холестеролэстеразой** панкреатического или кишечного сока.




Продукты гидролиза всасываются эпителием кишечника в виде **смешанных мицелл.**

3. Экзогенный или синтезированный клетками кишечника холестерин частично превраща

ется в эфиры. Этот процесс включает две стадии:

- активацию жирной кислоты под действием **ацил-КоА-синтетазы**;
- перенос ацильного остатка ацил-КоА на НО-группу холестерина, который катализирует **ацилхолестеролацилтрансфераза** (АХАТ).

4. В клетках слизистой оболочки кишечника эфиры холестерина, свободный холестерин, ресинтезированные ТАГ и синтезированные энтероцитами аполипопротеины В-48, А-I и А-II упаковываются в хиломикроны, которые первоначально поступают в лимфу, а затем – в кровь.

5. В кровотоке хиломикроны контактируют с ЛВП и получают от них белки: апоС-II – активатор липопротеинлипазы и апоЕ – лиганд к рецепторам липопротеинов на мембране клеток печени. В обратном направлении из хиломикронов в ЛВП поступают апоА-I и апоА-II. В результате этого обмена хиломикроны превращаются в зрелые частицы, способные связываться с липопротеинлипазой. Входящие в состав хиломикронов ТАГ расщепляются под действием липопротеинлипазы, прикрепленной к стенкам капилляров, и из хиломикронов образуются остаточные хиломикроны.

6. Остаточные хиломикроны удаляются из кровяного русла печенью по механизму эндоцитоза с помощью ЛНП-рецепторов, лигандами которых служат апоВ и апоЕ, а затем расщепляются лизосомальными ферментами. Холестерин, освобождающийся из остаточных хиломикронов и других липопротеинов, включается в общий фонд этого стероида в организме, снижая при этом синтез в печени эндогенного холестерина и ЛНП-рецепторов.

7. Тканями, в которых идет значимый для организма синтез холестерина, являются печень, кишечник, кора надпочечников, кожа и репродуктивные органы: яичники, семенники и плацента. Около 80% этого стероида образуется в печени, которая использует его не только для собственных нужд, но и транспортируется в другие органы и ткани в составе липопротеинов.

8. В процессе синтеза холестерина можно условно выделить три этапа.

**Образование мевалоната из 3 остатков ацетил-КоА.** Ацетил-КоА доставляется в цитоплазму в виде цитрата. Начальная последовательность реакций сходна с реакциями синтеза кетоновых тел, которые в отличие от синтеза холестерина протекают в митохондриях. В цитозоле каждая молекула ГМГ-КоА восстанавливается ГМГ-КоА-редуктазой в мевалонат с использованием 2 молекул $NADPH+H^+$. Эта реакция является основной регуляторной и лимитирует скорость данного метаболического пути (рис. 8.24).

**Образование сквалена 6 молекулами мевалоната.** В ходе этого этапа из молекул мевалоната (с затратой 3 молекул АТР на 1 молекулу мевалоната) образуются фосфорилированные 5-углеродные изопреноидные производные – изопентенилпирофосфаты,

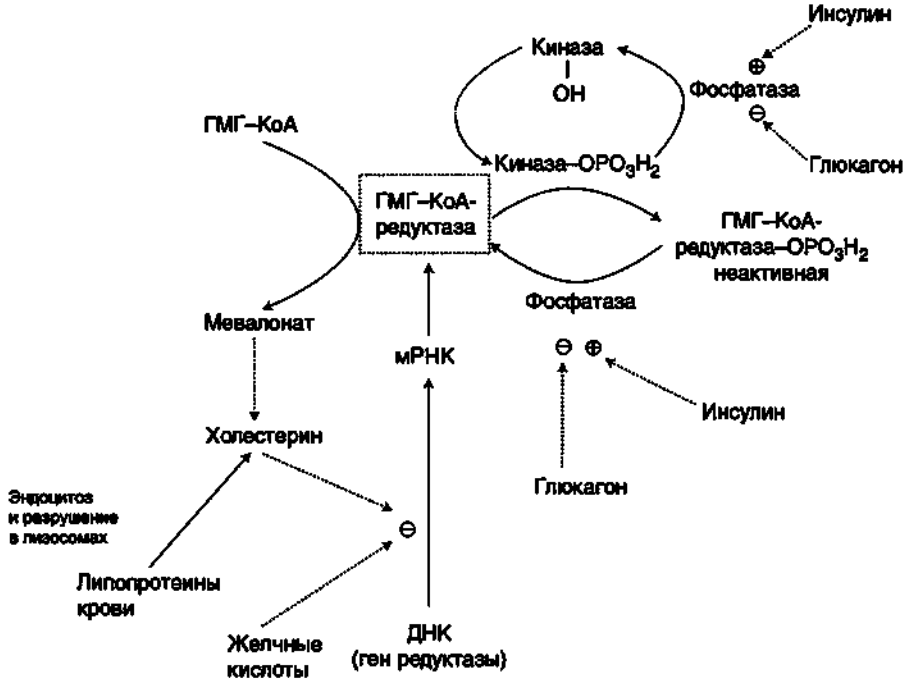



**Рис. 8.24.** Регуляция активности ГМГ-КоА-редуктазы в печени.

конденсация которых приводит к образованию 30-углеродного соединения – сквалена.

**Сквален превращается в холестерин.** Сквален циклизуется с образованием полициклического ядра ланостерина, модификация которого, сопровождающаяся потерей 3 углеродных атомов, ведет к образованию холестерина.

9. Все промежуточные реакции синтеза холестерина до образования сквалена протекают в цитозоле клеток. Сквален и последующие метаболиты в водных средах нерастворимы и образуются в мембранном слое эндоплазматического ретикулума с участием ферментов микросомального окисления.

10. Ключевой регуляторной реакцией синтеза холестерина является превращение ГМГ-КоА в мевалонат. Эту реакцию катализирует **ГМГ-КоА-редуктаза**, активность которой в тканях может варьировать в широких пределах. Она регулируется:

- по механизму **фосфорилирования-дефосфорилирования**, зависящему от соотношения гормонов инсулин/глюкагон (см. рис. 8.24). В фосфорилированной форме ГМГ-КоА-редуктаза полностью не активна;
- **изменением количества фермента**, которое контролируется на уровне экспрессии гена. Холестерин, некоторые его оксипроизводные (25-оксихолестерин, 24,25-эпоксихолестерин), кортикостероиды являются низкомолекулярными корепрессорами транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы. В промоторной части гена обнаружены участки, к которым присоединяются белки, связанные с холестерином или его оксипроизводными и блокирующие синтез фермента. Активаторами синтеза ГМГ-КоА-редуктазы являются эстрогены.

11. Аллостерическое ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы холестерином не установлено, хотя синтез холестерина подавляется холестерином ЛНП, поступающим в клетки через ЛНП-рецепторы, и мевалоновой кислотой. В течение дня синтез холестерина и активность ГМГ-КоА-редуктазы варьируют. Холестерин пищи снижает синтез холестерина в печени, но не влияет на биосинтез холестерина в кишечнике.

## 8.13.1. Задания

1. Напишите реакции синтеза и гидролиза линолеил-холестерина, которые постоянно происходят в клетках коры надпочечников. Укажите ферменты и остальных участников этих реакций. В каких условиях в клетках преимущественно протекает образование эфиров холестерина, а в каких – его гидролиз?
2. Выучите и напишите последовательность реакций синтеза холестерина из ацетил-КоА до образования мевалоната, укажите ферменты.
3. Рассчитайте количество молекул ацетил-КоА, АТР и NADPH, которое необходимо для синтеза 1 молекулы холестерина. Для проведения расчета используйте рис. 8.25.

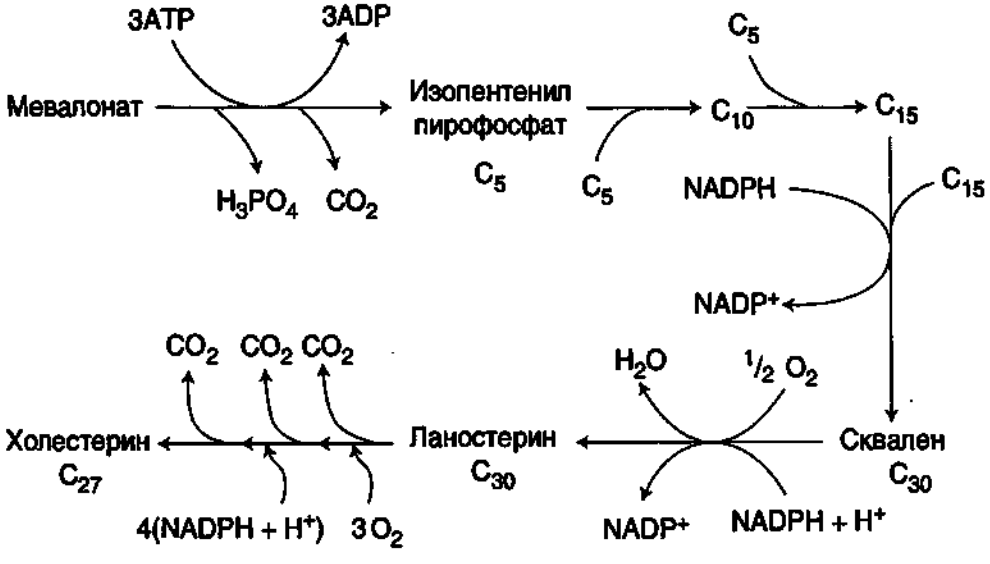



**Рис. 8.25.** Образование холестерина из мевалоната.

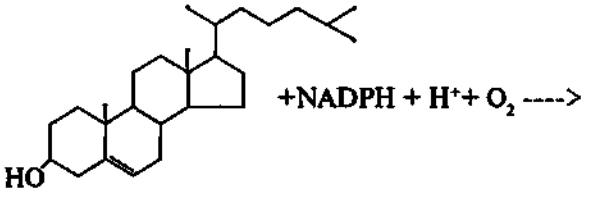
## 8.13.2. Проверьте ваши знания

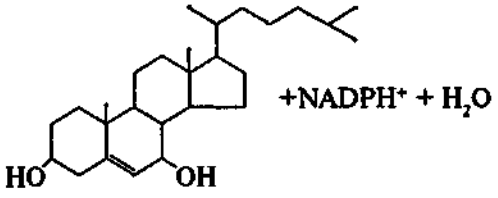
1. **В какой форме холестерин пищи поступает в кровоток? В составе:**
   А. Хиломикронов.
   Б. Смешанных мицелл.
   В. ЛОНП.
   Г. Комплекса с альбумином.
   Д. Остаточных хиломикронов.
2. **Используя цифры, изобразите последовательность событий в ходе поступления экзогенного холестерина из кишечника в печень:**
   1. Транспорт кровью.
   2. Действие липопротеинлипазы.
   3. Захват остаточных хиломикронов рецепторами печени.
   4. Гидролиз эфиров холестерина пищи.
   5. Образование смешанных мицелл.
   6. Всасывание.
   7. Образование хиломикронов.
   8. Эмульгирование липидов пищи.
   9. Ресинтез эфиров холестерина.
3. **Выберите первый специфический продукт, образующийся в процессе синтеза холестерина:**
   А. Сквален.
   Б. ГМГ-КоА.
   В. Ацетоацетил-КоА.
   Г. Мевалоновая кислота.
   Д. Ланостерин.
4. **Синтез холестерина в печени регулируется на стадии образования:**
   А. Ацетил-КоА.
   Б. ГМГ-КоА.
   В. Мевалоновой кислоты.
   Г. Сквалена.
   Д. Ланостерина.
5. **Выберите компоненты, которые участвуют в реакции превращения ГМГ-КоА в мевалонат:**
   А. ГМГ-КоА.
   Б. NADPH.
   В. ГМГ-КоА-редуктаза.
   Г. NADH.
   Д. ГМГ-КоА-синтаза.
6. **Составьте схему синтеза холестерина в печени, расположив перечисленные соединения в соответствующем порядке:**
   1. Холестерин.
   2. Мевалоновая кислота.
   3. Изопентенилпирофосфат.
   4. Ацетил-КоА.
   5. Сквален.
   6. ГМГ-КоА.
   7. Ацетоацетил-КоА.
   8. Ланостерин.
   9. NADPH.
7. **Выберите величину, наиболее точно отражающую количество холестерина, образующегося в печени.**
   А. 10%.
   Б. 30%.
   В. 60%.
   Г. 80%.
   Д. 90%.
8. а) **напишите реакцию, лимитирующую скорость синтеза холестерина. Укажите фермент, кофермент и класс фермента;**
   б) **Выберите механизмы, которые используются в организме для изменения ее активности:**
   А. Аллостерическая регуляция.
   Б. Диссоциация олигомера на регуляторные и каталитические протомеры.
   В. Фосфорилирование и дефосфорилирование.
   Г. Частичный протеолиз.
   Д. Изменение количества фермента.
9. Объясните, какое соотношение гормонов инсулин/глюкагон будет стимулировать синтез холестерина и почему.

# ТЕМА 8.14. БИОСИНТЕЗ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ИХ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ. БИОХИМИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

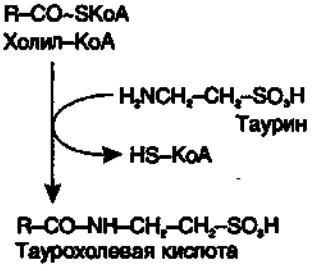
1. Ежесуточно в печени человека около 0,5 г холестерина окисляется в желчные кислоты. Окисление протекает в мембранах эндоплазматического ретикулума печени с участием группы **гидроксилаз, катализирующих введение -OH-группы в 7α-, 12α-положение** и последующим укорочением бокового радикала.

2. Все ферменты, участвующие в этих реакциях, являются изоформами цитохрома P450 и катализируют реакции с участием $O_2$ и NADPH. Суммарное уравнение реакции гидроксилирования холестерина в 7α-положение, с которого начинается образование желчных кислот, может быть представлено следующим образом:




3. Образующиеся в печени **холевая** и **хенодезоксихолевая кислоты** называются **первичными желчными кислотами**. Они этерифицируются глицином и таурином, давая парные или конъюгированные желчные кислоты, и в такой форме секретируются в желчь. В процессе конъюгации желчные кислоты активируются и образуют производные с HSKoA. Например:




4. Ключевым, **регуляторным ферментом** синтеза желчных кислот **является 7α-гидроксилаза**, активность которой может регулироваться:

- **фосфорилированием-дефосфорилированием**, причем в противоположность ГМГ-КоА-редуктазе фосфорилированная форма 7α-гидроксилазы активна;
- **изменением количества фермента**, причем холестерин индуцирует транскрипцию гена, а желчные кислоты репрессируют.

Активаторами синтеза фермента являются гормоны щитовидной железы – $T_3$ и $T_4$, а корепрессорами – эстрогены. Это обстоятельство объясняет, почему желчнокаменная болезнь встречается у женщин в 3–4 раза чаще, чем у мужчин.

5. **В кишечнике** под действием ферментов микрофлоры кишечника **конъюгированные желчные кислоты** теряют таурин, глицин, OH-группу в 7α-положении и превращаются во вторичные желчные кислоты: **дезоксихолевую и литохолевую.**

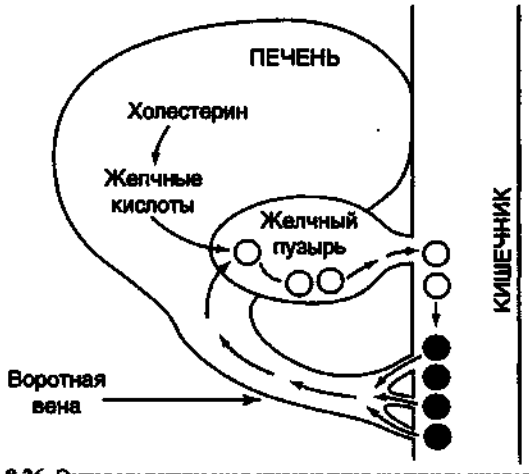



**Рис. 8.26.** Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Светлые кружки – мицеллы желчи; темные кружки – смешанные мицеллы желчи и продуктов гидролиза ТАГ.

6. У человека примерно 95% желчных кислот, поступающих в кишечник, повторно всасывается стенкой кишечника и через кровь снова возвращается в печень, участвуя, таким образом, **в энтерогепатической циркуляции** (рис. 8.26).

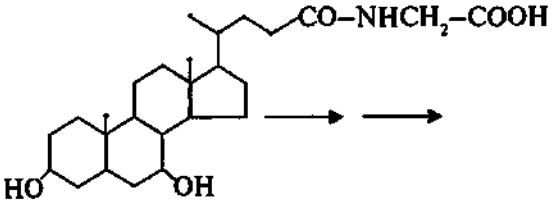
7. Снижение синтеза желчных кислот или увеличение образования холестерина приводит к относительному **избытку холестерина в мицеллах желчи** и образованию холестериновых камней в желчном пузыре или протоках, т.е. к развитию **желчнокаменной болезни.**

8. В норме количество желчных кислот и холестерина, удаляющихся в составе мицелл желчи через кишечник, за сутки составляет 1,0–1,3 г, т.е. более 90% от количества холестерина, которое поступает с пищей и синтезируется в тканях. Так поддерживается гомеостаз холестерина в организме человека.

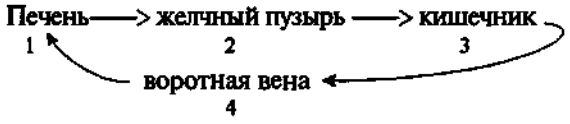
---

## 8.14.1. Задания

1. Закрепите полученные сведения, написав в виде схемы процесс превращения холестерина в холевую кислоту, и формулами – реакцию конъюгации холевой кислоты глицином.
2. Продолжите схему превращения гликохенодезоксихолевой кислоты во вторичную желчную кислоту под действием ферментов микрофлоры кишечника. Назовите образующуюся желчную кислоту.




3. Назовите производные холестерина, которые проходят путь:




Выберите положения, правильно характеризующие этот путь:

А. Обеспечивает выведение холестерина и желчных кислот из организма.
Б. На этапе 2——>3 выводится 50% производных холестерина.
В. Избыточное поступление холестерина на этапе 1——>2 может вызвать желчнокаменную болезнь.
Г. Способствует усвоению экзогенных липидов.
Д. Нарушение этапа 3——>4 вызывает гиповитаминоз А, Д, Е, К и дифицит полиненасыщенных жирных кислот.

## 8.14.2. Проверьте ваши знания

1.

А. Холестерин.
Б. Холевая кислота.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Синтезируется в печени.
2. Входит в хиломикроны.
3. Является субстратом холестеролэстеразы.
4. Субстрат реакции, приводящей к образованию дезоксихолевой кислоты.

2. **Выберите положения, правильно характеризующие свойства 7α-гидроксилазы:**

А. Катализирует начальную реакцию превращения холестерина в желчные кислоты.
Б. Активен в дефосфорилированной форме.
В. Индуцируется холестерином.
Г. Окисляет холестерин с участием $O_2$ и NADPH.
Д. Обеспечивает введение ОН-группы в положение 12 полициклического ядра.

3. **В результате снижения в печени активности 7α-гидроксилазы:**

А. Уменьшится количество желчных кислот в организме.
Б. Снизится активность ТАГ-липазы.
В. Уменьшится количество холестерина в липопротеинах.
Г. Нарушится переваривание и всасывание жиров.
Д. Возрастет вероятность развития желчнокаменной болезни и атеросклероза.

# ТЕМА 8.15. ЛИПОПРОТЕИНЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ТРАНСПОРТЕ ХОЛЕСТЕРИНА

1. В транспорте по крови и в распределении по органам холестерина и его эфиров участвуют все липопротеины. Так, хиломикроны транспортируют холестерин по маршруту:

Кишечник ——>кровь——>печень

Следует только добавить, что хиломикроны и остаточные хиломикроны в кровеносном русле контактируют с другими липопротеинами, получая холестерин от ЛНП и эфиры холестерина от $ЛВП_2$.

2. **ЛОНП образуются в печени** с участием апоВ-100. **Хиломикроны и ЛОНП являются короткоживущими частицами, полупериод жизни которых составляет 0,5–2 ч.** В кровь секретируются незрелые ЛОНП, которые, получая от ЛВП апоСII и апоЕ, **становятся зрелыми, способными взаимодействовать с липопротеинлипазой.** Последняя гидролизует ТАГ в составе липопротеинов и превращает **ЛОНП в ЛПП.** ЛПП поглощаются печенью путем рецепторопосредованного эндоцитоза либо ТАГ этих частиц **подвергается дальнейшему гидролизу липопротеинлипазой различных тканей или ТАГ-липазой синусоидов печени, образуя ЛНП.** Превращения ЛОНП в кровотоке можно представить следующим образом:

**ЛОНП** ——> **ЛПП** ——> **ЛНП**
↓
Печень

3. **ЛНП транспортирует эфиры холестерина либо в печень** (около 50%), **либо в периферические ткани** с помощью ЛНП-рецепторов по механизму рецептор-зависимого эндоцитоза. Белки, ТАГ, фосфолипиды и эфиры холестерина расщепляются в лизосомах, образующиеся холестерин и другие компоненты используются для нужд клетки.

4. **ЛНП-рецепторы** «узнают» на липопротеинах белки апоЕ и/или апоВ и в печени **обеспечивают эндоцитоз ЛОНП, ЛПП, остаточных хиломикронов** и **ЛНП.** Они обладают высоким сродством к липопротеинам и узкой субстратной специфичностью.

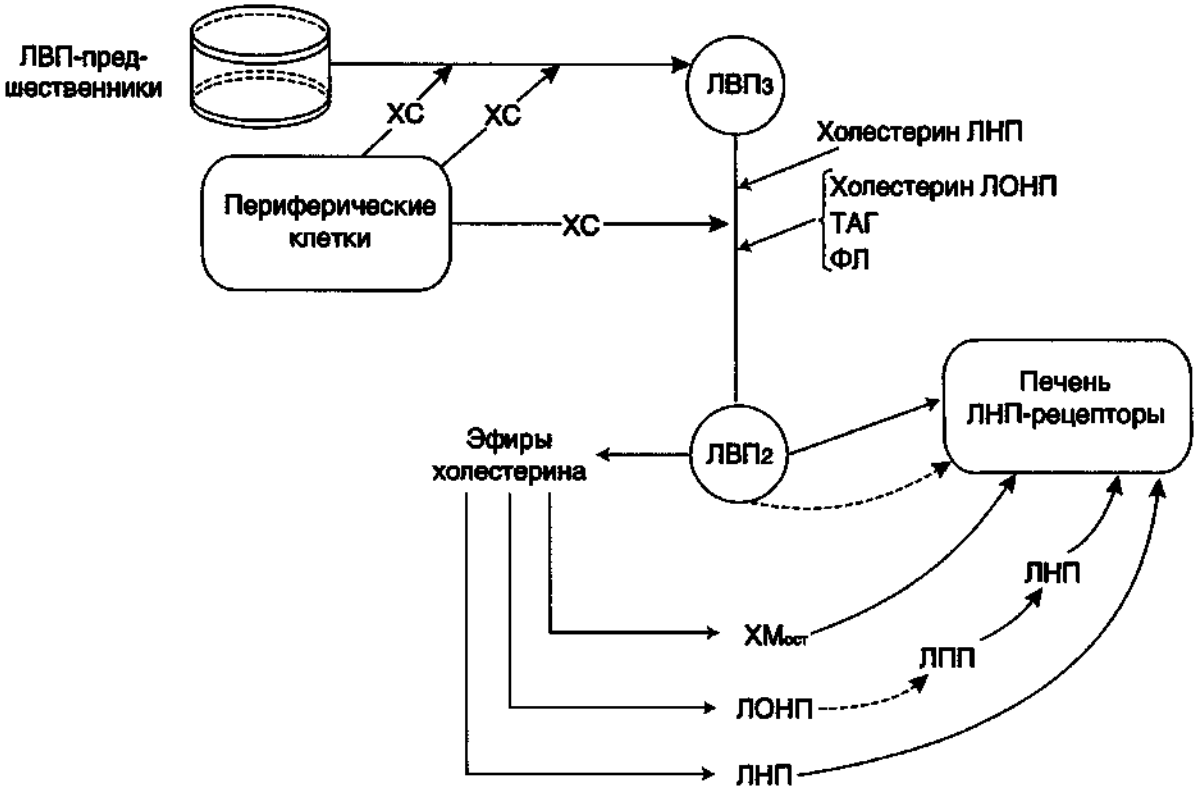



**Рис. 8.27.** Значение ЛВП в перераспределении холестерина между липопротеинами, периферическими тканями и печенью – «обратный транспорт холестерина из ткани в печень».

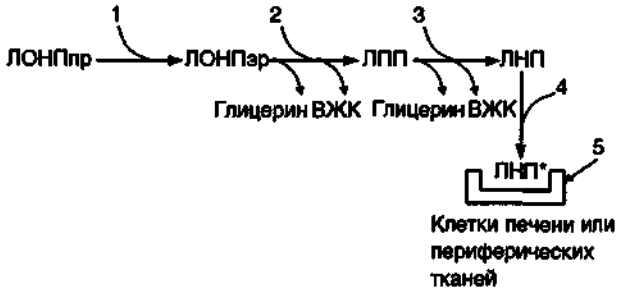
Часть ЛНП может модифицироваться в кровотоке или окисляться, такие измененные ЛНП захватываются «скавенджер»-рецепторами. «Скавенджер»-рецепторы и ЛНП-рецептороподобный белок имеют широкую специфичность и, кроме липопротеинов, могут связывать многие другие лиганды.

5. **В печени синтезируется фракция ЛВП** с низким содержанием холестерина. В кровотоке эти частицы перераспределяют аполипопротеины и холестерин между липопротеинами, циркулирующими в крови, а также между липопротеинами и тканями организма. В процессе перераспределения холестерина существенная роль принадлежит ферменту ЛВП – **лецитинхолестеролацилтрансферазе** (ЛХАТ), которая **катализирует превращение холестерина в эфиры холестерина**. АпоА-1 – основной белок ЛВП, является активатором этого фермента. ЛВП с помощью ЛХАТ освобождают различные липопротеины и периферические ткани от избытка свободного холестерина, который, превращаясь в эфиры холестерина, накапливается в ядре частиц и ускоряет их превращение в $ЛВП_3$ – зрелые частицы. В процессе контактного взаимодействия различных липопротеинов с $ЛВП_2$ эфиры холестерина поступают в остаточные хиломикроны, ЛОНП, ЛПП, ЛНП. Затем в составе этих частиц и самих $ЛВП_2$ эфиры холестерина транспортируются в печень. ЛВП, освобождая ткани и кровь от избытка холестерина, оказывают антиатерогенное действие на организм (рис. 8.27).

6. **ЛНП и ЛВП являются долгоживущими липопротеинами, полупериод жизни которых составляет около 2,5 сут.**

## 8.15.1. Задания

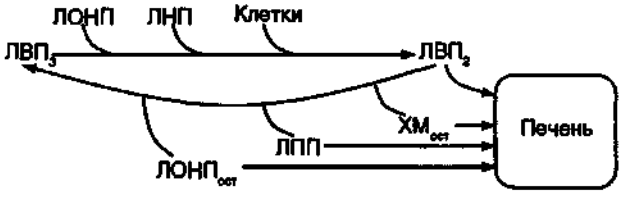
1. Ответьте на следующие вопросы:
   1) как ЛОНП-предшественники превращаются в зрелые частицы и что изменяется в их структуре?
   2) каким образом ЛПП могут превратиться в ЛНП?
   3) каким образом ЛОНП превращаются в ЛПП?
   4) контактный перенос каких соединений от компонента 4 из схемы, приведенной ниже обогащает ЛНП холестерином?
2. Используя информацию о функциях липопротеинов, дополните схему маршрута ЛОНП и образующихся частиц компонентами, с которыми они контактируют, подобрав к цифрам соответствующие буквы:




ЛОНПпр – незрелые ЛОНП-предшественники.
ЛОНПзр – зрелые ЛОНП.
ЛНП* – ЛНП, обогащенные холестерином.
ВЖК – высшие жирные кислоты.

   А. Липопротеинлипаза.
   Б. $ЛВП_3$.
   В. ТАГ-липаза гепатоцитов.
   Г. ЛНП-рецептор.
   Д. $ЛВП_2$.

3. В кровотоке возможны взаимопревращения $ЛВП_3$ в $ЛВП_2$, и наоборот.




   а) какие вещества поступают из липопротеинов и клеток в $ЛВП_3$ в результате контактного переноса?
   б) за счет переноса каких веществ из $ЛВП_2$ на акцепторные частицы возможно обратное превращение $ЛВП_2$ в $ЛВП_3$?
4. Укажите группу фосфолипидов, которая служит донором жирной кислоты, в реакции, катализируемой ЛХАТ; напишите реакцию, катализируемую ЛХАТ, продуктом которой является линолеилхолестерин.

## 8.15.2. Проверьте ваши знания

1. **К перечисленным маршрутам транспорта основного количества холестерина подберите соответствующие липопротеины:**

| | |
|---|---|
| А. $ЛВП_3$. | |
| Б. ЛНП. | 1. Из кишечника в кровь. |
| В. ЛОНП. | 2. Из кровотока в ткани. |
| Г. ХМ. | 3. Из тканей в кровоток. |
| Д. $ЛВП_2$. | |

**2. ЛВП:**

А. Транспортируют холестерин из печени в периферические ткани.

Б. Переносят холестерин из периферических тканей в печень.

В. Стимулируют синтез АХАТ.

Г. Осуществляют транспорт холестерина из хиломикронов в ЛОНП.

Д. Обеспечивают хиломикроны и ЛОНП апоЕ и апоС-II.

**3.** Выберите правильные утверждения о свойствах и функциях липопротеинов крови:

А. Хиломикроны синтезируются в жировой ткани и транспортируют ТАГ в кровь.

Б. ЛВП образуются из ЛНП в кровотоке под действием липопротеинлипазы.

В. ЛОНП являются предшественниками ЛНП.

Г. ЛВП конкурируют с ЛОНП за связывание с рецепторами на поверхности клеток.

Д. $ЛВП_2$ путем контактного переноса отдают эфиры холестерина другим липопротеинам крови.

**4.**

А. ЛНП.

Б. ЛВП.

В. Оба.

Г. Ни один.

1. Содержат аполипопротеины.
2. Транспортируют холестерин в периферические ткани.
3. Содержат активную ЛХАТ.
4. Исчезают из кровотока через 4–5 ч после приема пищи.

**5. Подберите пары:**

А. Хиломикроны.

Б. ЛПП.

В. ЛНП.

Г. $ЛВП_3$.

Д. $ЛВП_2$.

1. Концентрация в крови повышается через 4–6 ч после приема пищи.
2. Являются субстратом липопротеинлипазы.
3. Полупериод жизни составляет 0,5–2 ч.

---

# ТЕМА 8.16. ТИПЫ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

1. У сравнительно небольшого числа людей обнаруживаются наследственные дефекты в метаболизме липопротеинов, приводящие к развитию дислипопротеинемий. Одним из наиболее серьезных видов патологии такого типа является **семейная гиперхолестеринемия, вызванная мутациями в ЛНП-рецепторе**. Описано более 300 мутаций в структуре этого гена. Особенно тяжелые последствия вызывают крупные делеции в разных участках гена, нарушающие синтез и созревание белка рецептора и сопровождающиеся нарушением катаболизма ЛНП. Степень риска развития раннего атеросклероза у таких индивидуумов возрастает в 10–20 раз по сравнению со здоровыми лицами. Сходное течение болезни наблюдается у пациентов, имеющих мутантный белок апоВ-100 (табл. 8.8). Однако при множестве приобретенных заболеваний – сахарном диабете, гипотиреоидизме, болезнях почек – наблюдаются аномалии в составе липопротеинов, близкие к тем, что отмечаются при наследственной патологии.

2. Наиболее частым нарушением липидного обмена является атеросклероз. Атеросклероз представляет собой патологическое утолщение внутренней, а частично и средней оболочки артерий за счет формирования склерозированных бляшек, заполненных эфирами холестерина. Повышение концентрации холестерина в крови является основным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза, следствием которого может быть ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, облитерация артерий конечностей и т.п. В развитии атеросклероза играет роль не только общее увеличение содержания холестерина в крови, но и изменение соотношения ЛНП и ЛВП.

3. Для выяснения предрасположенности к развитию атеросклероза определяют общее содержание холестерина в сыворотке крови и в составе ЛВП, рассчитывают коэффициент атерогенности по формуле:

$$К = \frac{ХС_{общ} - ХС_{лвп}}{ХС_{лвп}} \text{ или } К = \frac{ХС_{лнп} + ХС_{лонп}}{ХС_{лвп}},$$

**Таблица 8.8. Типы дислипопротеинемий**

| Название дислипопротеинемии | Дефект | Характеристика изменений липидного обмена |
|---|---|---|
| | Гиполипопротеинемии | |
| Семейный дефицит α-липопротеинов, болезнь Тенджера | Снижение содержания или отсутствие ЛВП | Отсутствие апоС-II в составе хиломикронов и ЛОНП, низкий уровень ЛНП, атеросклероз в пожилом возрасте |
| | Гиперлипопротеинемии | |
| Тип I (семейный дефицит липопротеинлипазы) | а) дефект в структуре липопротеинлипазы; б) дефицит апоС-II | Накопление в сыворотке крови хиломикронов и ЛОНП, низкий уровень ЛНП и ЛВП, нет риска атеросклероза |
| Тип II (семейная гиперхолестеринемия) | Тип IIа: дефект ЛНП-рецепторов или мутация в апоВ-100 (область связывания лиганда) Тип IIб: те же дефекты + повышение концентрации ЛОНП | Повышение концентрации ЛНП, гиперхолестеринемия, сопровождающаяся ранним атеросклерозом и коронарными нарушениями |
| Тип III (семейная дислипопротеинемия, болезни, связанные с нарушением удаления остаточных липопротеинов) | Дефект в структуре апоЕ. АпоЕ представлен изоформами: $E_2$, $E_3$ и $E_4$. $E_2$-изоформа не реагирует с рецептором. Дефект в структуре апоВ | Повышение концентрации остаточных хиломикронов, ЛОНП и ЛНП, гиперхолестеринемия сопровождается ксантомами, атеросклерозом периферических коронарных артерий |
| Тип IV (семейная гипертриацилглицеринемия) | Сверхпродукция ЛОНП, вызванная гиперинсулинемией | Повышение концентрации ЛОНП, ЛНП, связанное с инсулинонезависимой формой сахарного диабета, ожирением, алкоголизмом, приемом стероидных гормонов, сопровождается коронарными болезнями |
| Тип V | – | Повышение содержания хиломикронов и ЛОНП, сопровождается понижением концентрации ЛНП и ЛВП, у некоторых пациентов повышен риск болезней сердца |

где ХС – общая концентрация холестерина в сыворотке крови; $ХС_{лвп}$, $ХС_{лнп}$, $ХС_{лонп}$ – количество холестерина в составе ЛВП, ЛНП и ЛОНП соответственно.

Показатель дает представление о том, во сколько раз количество холестерина ЛОНП и ЛНП, обеспечивающих приток стероида в ткани, больше, чем количество холестерина в ЛВП, которые освобождают ткани от избытка холестерина и транспортируют его в печень. Учитывая, что ЛОНП являются короткоживущими частицами, натощак этот коэффициент рассчитывают как соотношение холестерина в долгоживущих частицах ЛНП и ЛВП:

$$К = \frac{ХС_{лнп}}{ХС_{лвп}}.$$

4. Развитие атеросклероза вызывает не простое увеличение фракции ЛНП, а повышение содержания в этой фракции множественно модифицированных ЛНП (ммЛНП). У этих частиц обнаруживаются нарушения в структуре белковых, углеводных и липидных компонентов, вызванные отщеплением концевой сиаловой кислоты от олигосахаридных цепей (десиалированием) гликопротеинов, гликозилированием белковой части, перекисным окислением жирных кислот, частичным

протеолизом и другими изменениями. Часто ммЛНП образуют аутоиммунные комплексы с антителами. Такие ммЛНП поглощаются моноцитами крови и макрофагами с помощью «скавенджер»-рецепторов и поступают в интиму сосудов через промежутки между клетками эндотелия. ЛНП разрушаются в эндолизосомах макрофагов, и Хс накапливается в цитозоле в виде эфиров холестерина, приводя к образованию сначала пенистых клеток, а затем и атеросклеротических бляшек. В табл. 8.9 даны величины холестеринового коэффициента атерогенности у здоровых людей разных возрастных групп и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – наиболее частым осложнением атеросклероза.

**Таблица 8.9.** Холестериновый коэффициент атерогенности для различных групп населения

| Возраст | Холестериновый коэффициент |
|---|---|
| Здоровые: | |
| 20–30 лет | 2,0–2,8 |
| старше 30 лет | 3,0–3,5 |
| Больные ишемической болезнью сердца (осложнение атеросклероза) | 4,0–7,0 |

5. Все мероприятия по лечению гиперхолестеринемий направлены на снижение содержания холе-стерина в крови. Лечение атеросклероза начинают с диетотерапии и лечебной физкультуры, а при выраженной гиперхолестеринемии проводят лекарственную терапию и применяют следующие препараты:

- статины (ловастатин, правастатин, мевинолин и др.), ингибирующие синтез холестерина в печени, по механизму конкурентного ингибирования;
- секвестранты желчных кислот – анионообменные смолы (холестирамин и колестипол), усиливающие выведение желчных кислот из организма;
- пробукол, витамин Е и др., тормозящие ПОЛ;
- полиен, эйконол, максепа, содержащие ω-3 жирные кислоты. Из этих веществ в эндотелии сосудов синтезируется простациклин $PGI_3$, тормозящий агрегацию тромбоцитов, свертывание крови, обладаюший вазодилатационными и гипотоническими свойствами;
- никотиновую кислоту и ее производные, которые снижают секрецию ЛОНП из печени и повышают уровень ЛВП;
- фибраты, активируюшие липопротеинлипазу и угнетающие образование ЛОНП;
- тироксин и эстрадиол, стимулирующие синтез рецепторов ЛНП и желчных кислот в печени;
- небольшие дозы этанола, увеличиваюшие уровень ЛВП.

В наиболее тяжелых случаях применяют сорбционные методы.

## 8.16.1. Задания

1. Заполните табл. 8.10, выбрав типы гиперлипопротеинемий, которые чаще всего сопровождаются развитием атеросклероза, и укажите вызывающие их причины

**Таблица 8.10.** Типы гиперлипопротеинемий, вызывающих атеросклероз

| Гиперлипидемия | Молекулярный дефект |
|---|---|
| | |

2. В результате мутации в гене белок апоА-1 потерял способность активировать ЛХАТ в составе ЛВП.
   1) напишите схему реакции, которую катализирует ЛХАТ.
   2) ответьте на следующие вопросы:
      а) как снижение скорости этой реакции отразится на функции ЛВП?
      б) изменится ли в этом случае скорость поступления эфиров холестерина из тканей в печень (↑,↓,→)?
3. При анализе крови, взятой у пациента натошак, обнаружено, что концентрация ТАГ 0,8 г/дл, концентрация хиломикронов выше нормы в 2 раза, сыворотка имеет молочный цвет.
   а) при каком типе гиперлипопротеинемии увеличивается содержание жиров в сыворотке крови?
   б) какие нарушения в метаболизме ХМ наблюдаются при этой патологии?
4. Заполните табл. 8.11, выбрав препараты, которые используются в лекарственной терапии атеросклероза, и укажите механизм их действия на липидный обмен.

**Таблица 8.11.** Препараты, используемые при лечении атеросклероза

| Препарат | Механизм действия |
|---|---|
| | |

## 8.16.2. **Проверьте ваши знания**

**1. Причиной гиперхолестеринемии может быть:**

А. Снижение активности липопротеинлипазы.
Б. Ожирение, вызванное избыточным потреблением углеводов.
В. Стойкая гиперглюкоземия, сопровождающаяся гликозилированием белков.
Г. Уменьшение числа ЛНП-рецепторов.
Д. Снижение активности ЛХАТ.

**2. Причиной семейной гиперхолестеринемии может быть:**

А. Недостаточность липопротеинлипазы.
Б. Снижение активности ЛХАТ.
В. Снижение количества ЛНП-рецепторов.
Г. Гликозилирование апопротеинов.
Д. Уменьшение концентрации ЛВП в плазме крови.

**3. У пациента со сниженной активностью липопротеинлипазы можно ожидать:**

А. Увеличения содержания только хиломикронов плазмы крови.
Б. Увеличения плазменных хиломикронов и ЛОНП.
В. Увеличения концентрации ЛНП.
Г. Увеличения концентрации ЛВП и ЛНП.
Д. Увеличения концентрации только ЛВП.

**4. У пациента, страдающего наследственной недостаточностью апоВ-100, отмечается повышенный уровень ЛНП в плазме крови в результате:**

А. Неспособности ЛНП взаимодействовать с ЛНП-рецепторами.
Б. Генетического дефекта, который привел к повышенному синтезу ЛНП.
В. Низкой активности липопротеинлипазы.
Г. Неспособности ЛНП активировать транспорт холестерина в ЛВП.
Д. Нарушения эндоцитоза ЛНП при образовании комплекса ЛНП – ЛНП-рецептор.

**5. В табл. 8.12 показано содержание в крови холестерина ЛНП, ЛОНП и ЛВП у некоторых млекопитающих. Укажите вид млекопитающих, у которых вероятность развития атеросклероза наибольшая.**

А. Человек.
Б. Свинья.
В. Лошадь.
Г. Кошка.
Д. Дельфин.

**6. Мероприятия, способные снизить концентрацию холестерина при гиперлипопротеинемии II, гетерозиготного, типа:**

**Таблица 8.12.** Содержание липопротеинов в крови некоторых млекопитающих

| Вид млекопитающего | Концентрация в крови ЛНП и ЛОНП, ммоль/л | Концентрация в крови ЛВП, ммоль/л |
|---|---|---|
| Человек | 4,0 | 1,4 |
| Свинья | 1,6 | 1,0 |
| Лошадь | 1,0 | 1,7 |
| Кошка | 0,6 | 2,0 |
| Дельфин | 0,2 | 2,4 |

А. Диетотерапия.
Б. Назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.
В. Введение в рацион препаратов, содержащих ω-3 жирные кислоты.
Г. Использование ингибиторов ЛХАТ.
Д. Назначение секвестрантов желчных кислот.

# РАЗДЕЛ 9. **ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ**


9.1. Белковое питание. Азотистый баланс
9.2. Переваривание белков
9.3. Трансаминирование аминокислот
9.4. Дезаминирование аминокислот
9.5. Обмен аммиака: источники, связывание в тканях, транспорт
9.6. Орнитиновый цикл. Биологическая роль синтеза мочевины
9.7. Гипераммониемии
9.8. Пути обмена безазотистого остатка аминокислот. Кето- и гликогенные аминокислоты
9.9. Биосинтез заменимых аминокислот
9.10. Обмен одноуглеродных фрагментов
9.11. Метаболизм метионина. Реакции трансметилирования
9.12. Особенности метаболизма фенилаланина и тирозина в разных тканях
9.13. Биогенные амины: синтез, инактивация, биологическая роль

# ТЕМА 9.1. БЕЛКОВОЕ ПИТАНИЕ. АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС

В организме человека содержится примерно 15 кг белков. Количество свободных аминокислот составляет около 35 г. Ежесуточно в организме распадается до аминокислот почти 400 г белков и столько же синтезируется.

1. Основным источником аминокислот для человека являются пищевые белки. **Суточная норма** потребления белков составляет около 100 г.

2. Все 20 аминокислот, которые встречаются в белках организма, можно разделить на 4 группы:

**заменимые аминокислоты – Ала, Асп, Асн, Глу, Глн, Про, Гли, Сер** – синтезируются в необходимых количествах в организме;

**незаменимые аминокислоты – Вал, Лей, Иле, Мет, Фен, Три, Лиз, Тре** – не могут синтезироваться в организме;

**частично заменимые аминокислоты – Гис, Арг** – синтезируются в организме очень медленно, в количествах, не покрывающих потребностей организма, особенно в детском возрасте;

**условно заменимые аминокислоты – Цис, Тир** – синтезируются из незаменимых аминокислот Мет и Фен соответственно.

3. Отсутствие в пищевых белках незаменимых аминокислот (даже одной) нарушает синтез белков, поскольку в состав практически всех белков входит полный набор аминокислот. **Полноценность белкового питания** зависит от аминокислотного состава белков и **определяется наличием незаменимых аминокислот**. Синтез и обновление белков в разных тканях происходят с разной скоростью. Так, белок соединительной ткани коллаген обновляется полностью за 300 дней, а белки системы свертывания крови - от нескольких минут до нескольких дней.

4. Большая часть **свободных аминокислот** используется для **синтеза собственных белков организма** (рис. 9.1).

- **Из аминокислот синтезируется** большое количество **биологически активных молекул**. Так, большинство **гормонов** являются веществами белковой природы.
- **Аминокислоты подвергаются дезаминированию**; безазотистые остатки используются для синтеза глюкозы или окисляются до $CO_2$ и $H_2O$.
- **Азот аминокислот выводится** из организма почками в виде мочевины или аммонийных солей.
- **Аминокислоты и белки содержат около 95% всего азота организма.**

5. **Азотистый баланс — разница между количеством азота, поступающим с пищей, и количеством азота, выделяемого почками** в виде мочевины и азотистых солей. Он является показателем состояния белкового и аминокислотного обмена.

6. **Азотистый баланс** может быть:

- **положительным** — у детей, у выздоравливающих больных после тяжелой болезни, при обильном белковом питании;
- **отрицательным** — при тяжелых заболеваниях, при голодании, при старении;
- **равным нулю (азотистое равновесие)** — у здоровых взрослых людей при нормальном питании.

## 9.1.1. Задания

1. Вспомните формулы аминокислот, участвующих в синтезе белков, и их свойства, заполните таблицу:

| № | Аминокислота | Формула | Свойства радикала | Группа по возможности синтеза в организме |
|---|---|---|---|---|
| 1 … 20 | Аланин | | Гидрофобная | Заменимая |

2. Перечислите биологически активные вещества, которые синтезируются из аминокислот в организме (используйте рис. 9.1).
3. Перечислите, какие пути обмена аминокислот:
   А. Усиливаются при белковом голодании.
   Б. Тормозятся при белковом голодании.
   В. Активируются при обильном белковом питании (см. рис. 9.1).
4. Объясните, какие по составу белки необходимы для полноценного белкового питания.
5. Укажите, как меняется с возрастом человека его азотистый баланс.

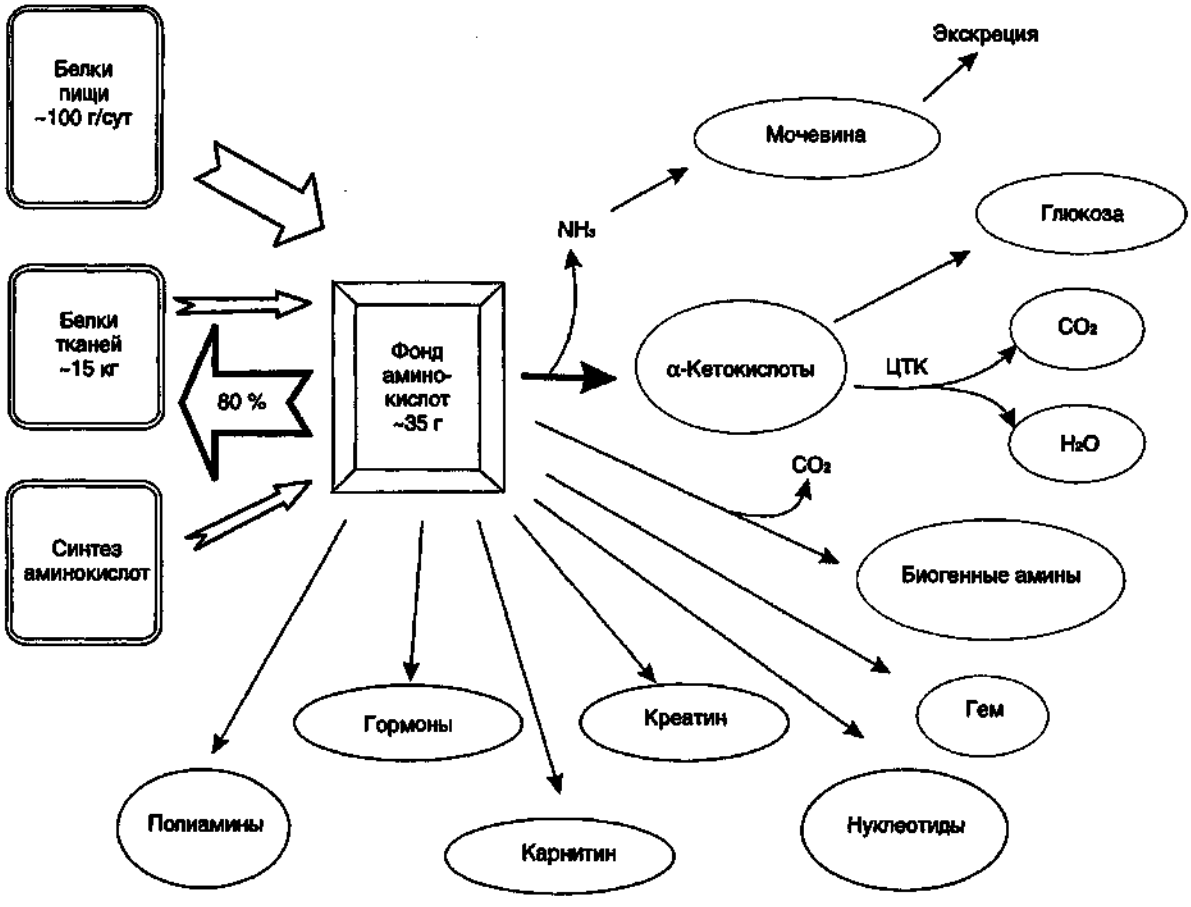



**Рис. 9.1.** Источники и пути использования аминокислот.

## 9.1.2. Проверьте ваши знания

**1. Пищевая ценность белка зависит от:**

А. Присутствия всех 20 аминокислот.
Б. Аминокислотного состава.
В. Порядка чередования аминокислот.
Г. Наличия всех незаменимых аминокислот.
Д. Возможности расщепления в желудочно-кишечном тракте.

**2. Биологическая роль аминокислот в организме определяется их использованием в синтезе:**

А. Гема.
Б. Белков.
В. Биогенных аминов и гормонов – производных аминокислот (адреналин, тироксин).
Г. Жирных кислот и жира.
Д. Глюкозы.

**3. Укажите, какие пептиды необходимы для полноценного белкового питания:**

А. Гис – Вал – Три – Тре – Фен – Сер – Асп – Асн – Мет – Три.
Б. Ала – Вал – Мет – Лей – Фен – Сер – Иле – Три – Лиз – Тре.
В. Глу – Про – Три – Лиз – Мет – Вал – Лей – Гли – Асп – Глн.
Г. Тре – Мет – Вал – Лей – Иле – Три – Фен – Глн – Лиз – Про.
Д. Гис – Ала – Цис – Мет – Тир – Лей – Фен – Сер – Лиз – Арг.

**4. Из перечисленных ниже физиологических состояний выберите те, при которых наблюдается:**

А. Старение.
Б. Взрослый человек, нормальное питание.
В. Длительное тяжелое заболевание.
Г. Период роста.
Д. Голодание.

1. Положительный азотистый баланс.
2. Отрицательный азотистый баланс.
3. Азотистое равновесие.

# ТЕМА 9.2. **ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ**

1. **При переваривании происходит гидролиз пищевых белков до свободных аминокислот.** Процесс переваривания начинается **в желудке** и продолжается **в тонкой кишке** под действием **ферментов пептидгидролаз** (пептидаз).

2. В зависимости от места расположения в пептиде гидролизуемой связи все **пептидазы делятся на:**

- **эндопептидазы,** которые действуют на пептидные связи, удаленные от концов пептидной цепи (**пепсин, трипсин, химотрипсин, эластаза**);
- **экзопептидазы,** которые действуют на пептидные связи, образованные N- и С-концевыми аминокислотами (**аминопептидаза, карбоксипептидазы А и В**).

3. Ферменты, участвующие в переваривании белков, обладают относительной субстратной специфичностью, которая обусловлена тем, что пептидазы быстрее гидролизуют пептидные связи между определенными аминокислотами, что позволяет за более короткое время расщепить белковую молекулу (табл. 9.1).

4. **Желудочные и панкреатические пептидазы вырабатываются в неактивной форме** (проферменты), секретируются к месту действия, где активируются путем **частичного протеолиза** (отщепление пептида различной длины с N-конца молекулы профермента). **Место синтеза проферментов** (слизистая оболочка желудка, поджелудочная железа) и **место их активации** (полость желудка, тонкой кишки) **пространственно разделены.** Такой **механизм образования активных ферментов необходим для защиты секреторных клеток желудка и поджелудочной железы от самопереваривания.**

5. **Преждевременная активация** проферментов в секреторных клетках происходит при:

- **язве желудка** – пепсиноген превращается в пепсин в клетках слизистой оболочки желудка;
- **остром панкреатите** – трипсиноген превращается в трипсин в клетках поджелудочной железы и активирует остальные панкреатические пептидазы.

6. **Переваривание белков в желудке** происходит под действием **пепсина. Профермент пепсиноген вырабатывается главными клетками** и при поступлении пищи секретируется в полость желудка.

7. **Пепсиноген активируется двумя способами:**

- HCl – медленно;
- аутокаталитически – быстро, уже имеющимся пепсином.

**Таблица 9.1.** Характеристика протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта

| Место синтеза | Место действия | pH | Активация протеиназ | | | Специфичность действия |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | профермент | активатор | активный фермент | |
| Слизистая оболочка желудка | Полость желудка | 1,5 – 2,0 | Пепсиноген<br>Пепсиноген | HCl – медленно<br>Пепсин – быстро | **Пепсин**<br>**Пепсин** | -Х – Тир-<br>-Х – Фен-<br>-Лей – Глу- |
| Поджелудочная железа | Полость тонкой кишки | 7,0 – 8,0 | Трипсиноген | Энтеропептидаза | **Трипсин** | -Арг – Х-<br>-Лиз – Х- |
| | | | Химотрипсиноген | Трипсин | **Химотрипсин** | -Три – Х-<br>-Фен – Х-<br>-Тир – Х- |
| | | | Проэластаза | Трипсин | **Эластаза** | -Гли – Ала- |
| | | | Прокарбоксипептидазы А, В | Трипсин | **Карбоксипептидазы А, В** | -X-NH-CH-COOH<br>\|<br>R |
| Тонкая кишка | Пристеночный слой | 7,0 – 8,0 | **Аминопептидазы**<br>**Ди- и трипептидазы** | | | $H_2N$-CH-CO-X-<br>\|<br>R<br>Ди- и трипептиды |

Примечание. Х – любая аминокислота.

8. **Желудочный сок содержит соляную кислоту**, которая вырабатывается обкладочными клетками желудка и выполняет следующие **функции**:

- оказывает бактерицидное действие;
- денатурирует белки пищи;
- создает оптимум pH для пепсина;
- активирует пепсиноген путем частичного протеолиза;

**pH желудочного сока** в норме **1,5–2,0**.

9. **HCl и пепсин способны разрушать клетки эпителия желудка.** В норме этого не происходит, так как существуют защитные факторы слизистой оболочки желудка, основными из которых являются:

- образование слизи на поверхности;
- секреция эпителиальными клетками ионов $HCO_3^-$, создающих в пристеночном слое среду с pH 5,0–6,0;
- наличие на наружной поверхности мембран клеток слизистой оболочки гетерополисахаридов, которые не являются субстратами пептидгидролаз;
- быстрая регенерация поврежденного эпителия.

10. **Пепсин гидролизует** связи, образованные аминогруппой ароматических аминокислот (см. табл. 9.1):

↓ ↓ ↓

**Х-Фен-, Х-Тир-** и связь **-Лей-Глу-**

11. **Переваривание белков в кишечнике** происходит под действием:

- ферментов поджелудочной железы – трипсина, химотрипсина, эластазы, карбоксипептидаз;
- ферментов тонкой кишки – аминопептидазы, дипептидазы, трипептидазы.

12. **Активная форма трипсина** образуется в кишечнике при участии **энтеропептидазы** (рис. 9.2). Энтеропептидаза отщепляет от N-конца трипсиногена гексапептид, что приводит к изменению конформации и формированию активного центра трипсина.

13. Остальные **протеазы панкреатического сока** (химотрипсиноген, прокарбоксипептидаза, проэластаза) **активируются трипсином.** Активация панкреатических пептидаз в кишечнике происходит по каскадному механизму.

14. **Кишечные пептидазы** синтезируются в энтероцитах сразу в **активной форме.**

15. Ферменты, участвующие в переваривании белков в кишечнике, **обладают специфичностью** к определенным аминокислотам в белке.

**Трипсин** гидролизует преимущественно пептидные связи, образованные катионогенными аминокислотами:

↓ ↓

-Арг-Х-, -Лиз-Х-

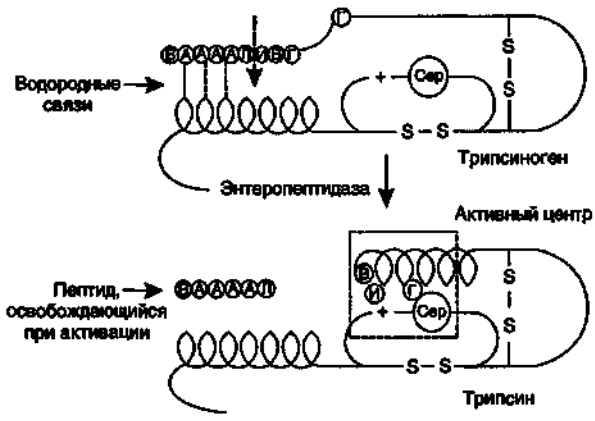



**Рис. 9.2.** Механизм активации трипсиногена.
Пунктирная стрелка – место гидролиза. Буквами обозначены аминокислоты.

**Химотрипсин** – пептидные связи ароматических аминокислот:

↓ ↓ ↓

-Фен-Х-, -Тир-Х-, -Три-Х-

↓

**Эластаза** – связь **-Гли-Ала-**

**Карбоксипептидазы** отщепляют С-концевые аминокислоты:

карбоксипептидаза А – гидрофобные аминокислоты;

↓ ↓

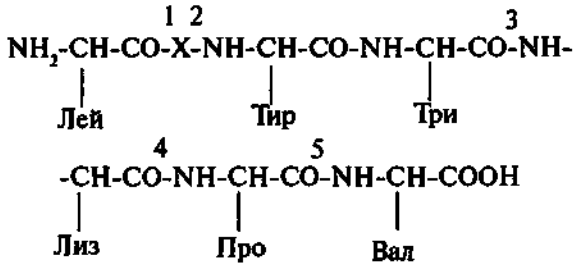
карбоксипептидаза В – -Лиз. -Арг.

- **Аминопептидаза** отщепляет N-концевые аминокислоты.
- **Дипептидаза** гидролизует дипептиды из 2 любых аминокислот.
- **Трипептидаза** гидролизует трипептиды.

16. **Конечным результатом** переваривания белков **является образование свободных аминокислот**, поступающих в клетки слизистой оболочки кишечника путем **активного транспорта** за счет градиента концентрации натрия (симпорт). Свободные аминокислоты в отличие от белков пищи лишены видовой специфичности и не обладают антигенными свойствами.

## 9.2.1. Задания

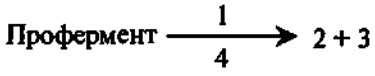
**1.** а) перепишите в тетрадь пептид, радикалы аминокислот напишите формулами. Укажите, какие связи в данном пептиде будут расщепляться приведенными ниже протеазами:



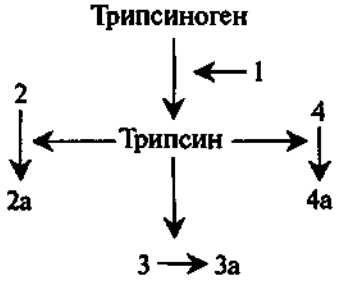

А. Пепсин.
Б. Трипсин.
В. Химотрипсин.
Г. Карбоксипептидаза.
Д. Аминопептидаза.

б) распределите перечисленные выше ферменты на 2 группы:
1) эндопептидазы,
2) экзопептидазы.

2. Объясните, какое значение имеет образование протеаз в виде проферментов.
3. Составьте общую схему активации протеолитических ферментов, подставив вместо цифр соответствующие компоненты. Назовите механизм активации ферментов.
   А. Активный фермент.
   Б. Короткий пептид.
   В. Фермент-активатор.
   Г. $H_2O$.




4. Назовите активаторы пепсиногена и особенности их действия.
5. Назовите активаторы трипсиногена, химотрипсиногена, прокарбоксипептидазы, объясните механизм активации этих ферментов.
6. Перенесите схему каскадного механизма активации ферментов в тетрадь, замените цифры на названия соответствующих проферментов (цифры без буквы а) и ферментов (цифры с буквой а).




7. При острых панкреатитах, а также в результате травмы поджелудочной железы происходит активация проферментов в клетках поджелудочной железы.
   А. Какие ферменты могут активироваться в этих случаях?
   Б. Какие последствия может вызвать такая активация?
   В. Как можно уменьшить разрушительное действие панкреатических пептидаз? Вспомните и назовите лекарственные препараты, которые используются при остром панкреатите, механизм их действия (см. раздел 2).

## 9.2.2. Проверьте ваши знания

**1. К какой группе относится:**
   А. Эндопептидазы.
   Б. Экзопептидазы.
   1. Трипсин.
   2. Пепсин.
   3. Аминопептидаза.
   4. Химотрипсин.
   5. Карбоксипептидаза.

**2. Соляная кислота желудочного сока:**
   А. Денатурирует белки пищи.
   Б. Создает оптимум pH для пепсина.
   В. Активирует пепсин аллостерическим путем.
   Г. Обеспечивает всасывание белков.
   Д. Вызывает частичный протеолиз пепсиногена.

**3. Выберите механизмы, защищающие секреторные клетки от действия пептидаз:**
   А. Образование слизи, содержащей гетерополисахариды.
   Б. Активация фермента только в полости желудка или кишечника.
   В. Секреция эпителиальными клетками желудка ионов $HCO_3^-$.
   Г. Быстрая регенерация поврежденного эпителия.
   Д. Синтез ферментов в активной форме.

**4. Протеолитические ферменты синтезируются в:**
   А. Химотрипсин.
   Б. Аминопептидаза.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Активной форме.
   2. Неактивной форме.
   3. Поджелудочной железе.
   4. Желудке.

**5. Выберите механизм образования активных протеолитических ферментов из проферментов:**
   А. Изменение вторичной структуры фермента.
   Б. Образование новых связей в молекуле фермента.
   В. Изменение первичной структуры.
   Г. Изменение третичной структуры.
   Д. Отщепление пептида с N-конца.

6.

А. Пепсин.
Б. Химотрипсин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Относится к классу гидролаз.
2. Гидролизует пептидную связь, образованную аминогруппой ароматических аминокислот.
3. Гидролизует пептидную связь, образованную карбоксильной группой ароматических аминокислот.
4. Является экзопептидазой.

**7. Биологическое значение переваривания белков:**

А. Источник аминокислот, необходимых для синтеза собственных белков организма.
Б. Источник незаменимых аминокислот.
В. Образование продуктов, лишенных антигенной специфичности.
Г. Образование продуктов, которые легко всасываются в клетки слизистой оболочки кишечника.
Д. Источник аминокислот, необходимых для синтеза биологически активных соединений.

---

# ТЕМА 9.3. ТРАНСАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ

1. Промежуточный обмен аминокислот чаще всего начинается с отщепления α-аминогруппы от аминокислоты. Это происходит двумя путями: трансаминирования и дезаминирования.

2. **Трансаминирование – реакция переноса аминогруппы с аминокислоты** (донора) **на α-кетокислоту** (акцептор), в результате чего образуются новая кетокислота и новая аминокислота. **Реакция обратима.**

3. Реакция трансаминирования происходит с участием **ферментов аминотрансфераз** (трансаминаз), которые локализованы в цитозоле и митохондриях клеток. Коферментом является производное **витамина $B_6$ пиридоксальфосфат.**

4. Трансаминированию подвергаются все аминокислоты, кроме **лизина** и **треонина.**

5. **Аминотрансферазы обладают субстратной специфичностью** к разным аминокислотам. В тканях человека обнаружено более 10 разных аминотрансфераз. Наиболее распространенными являются:

- аспартатаминотрансфераза (АСТ), по обратной реакции **глутаматоксалоацетаттрансаминаза** (ГОТ);
- аланинаминотрансфераза (АЛТ), по обратной реакции **глутаматпируваттрансаминаза** (ГПТ).

6. Название каждой трансаминазы включает названия субстратов:

- сначала идет название донора аминогруппы (аминокислоты);
- затем идет название акцептора аминогруппы (α-кетокислоты).

Например, фермент, катализирующий реакцию:

Глутамат + Оксалоацетат ⇄
⇄ α-Кетоглутарат + Аспартат,

называется **«глутаматоксалоацетатаминотрансфераза»**. По субстратам обратной реакции этот фермент называется **«аспартатаминотрансфераза»**. Название второго субстрата – **α-кетоглутарата** – из названия фермента обычно исключается, так как это **основной акцептор аминогрупп в организме.**

7. Основными донорами аминогрупп в реакциях трансаминирования **являются глутамат, аспартат** и **аланин.**

8. **Реакции трансаминирования** играют большую **роль в обмене аминокислот.**

- Путем трансаминирования из соответствующих α-кетокислот **синтезируются заменимые аминокислоты,** если их в данный момент в ткани недостаточно. Таким образом происходит **перераспределение аминного азота** в органах и тканях.
- **Трансаминирование – один из начальных этапов катаболизма аминокислот, первая стадия непрямого дезаминирования.** Образующиеся α-кетокислоты могут затем окисляться в цикле трикарбоновых кислот и использоваться для глюконеогенеза.

9. Трансаминирование происходит во многих тканях, наиболее активно – в печени.

10. **Активность АСТ равна 8–40 ЕД в плазме крови здоровых людей, активность АЛТ – 5–30 ЕД.**

В клинике широко используется определение активности некоторых аминотрансфераз в плазме крови, особенно часто АСТ и АЛТ. При заболеваниях печени и сердца активность ферментов увеличивается до 400 ЕД и более.

## 9.3.1. **Задания**

1. Запишите реакцию трансаминирования в общем виде в тетрадь. Назовите фермент, кофермент.
2. Вспомните локализацию трансаминаз в клетке.
3. Напишите формулами и выучите реакции трансаминирования между следующими парами аминокислот и α-кетокислот:
   а) Глу + Пируват →
   б) Глу + Оксалоацетат →
   в) Асп + α- Кетоглутарат →
   Укажите:
   а) названия продуктов, образующихся в реакциях;
   б) полное название ферментов по прямой и обратной реакциям;
   в) название кофермента, напишите его формулу.
4. Напишите реакцию образования аспарагиновой кислоты из аланина.

## 9.3.2. **Проверьте ваши знания**

1. **Реакции трансаминирования используются в:**
   А. Синтезе заменимых аминокислот.
   Б. Начальном этапе катаболизма аминокислот.
   В. Перераспределении аминного азота в организме.
   Г. Синтезе незаменимых аминокислот.
   Д. Образовании аминокислот в клетках.
2. **Напишите реакцию, катализируемую ферментом АЛТ. Дайте полное название фермента, укажите кофермент.**
3. **Трансаминазы:**
   А. Взаимодействуют с 2 субстратами.
   Б. Используют пиридоксальфосфат как кофермент.
   В. Используют АТР как источник энергии.
   Г. Локализованы в цитозоле и митохондриях клеток.
   Д. Катализируют необратимую реакцию.

# ТЕМА 9.4. **ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ**

1. **Катаболизм аминокислот ускоряется при:**
- поступлении с **пищей больших количеств белка**, так как аминокислоты не могут запасаться в организме;
- **голодании**, так как распадаются белки тканей;
- **сахарном диабете** и других длительно протекающих тяжелых заболеваниях.

2. **Катаболизм аминокислот** чаще всего **начинается с реакции дезаминирования** – удаления α-аминогруппы (рис. 9.3). (В отличие от трансаминирования при дезаминировании общее количество аминокислот уменьшается.)

3. **α-Аминогруппа отщепляется в виде аммиака. Аммиак** – токсичное соединение, поэтому в клетках **подвергается обезвреживанию** (тема 9.7).

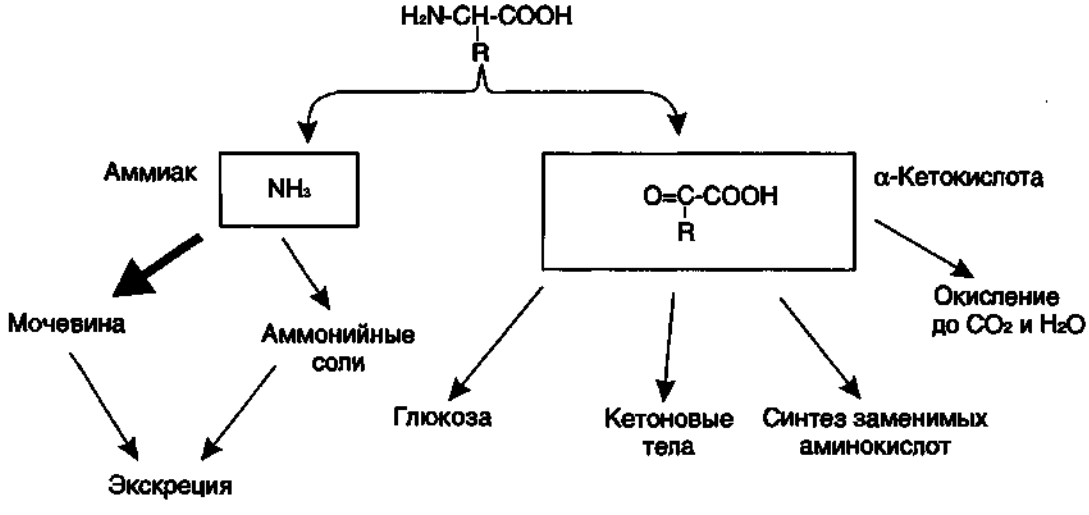



**Рис. 9.3.** Пути превращения продуктов реакции дезаминирования аминокислот.

4. **Безазотистый остаток представляет собой α-кетокислоту**, которая включается:

- в реакции трансаминирования для **синтеза заменимых аминокислот**;
- **в анаплеротические реакции** для восполнения убыли метаболитов ОПК, используемых для синтеза других соединений;
- в глюконеогенез;
- в кетогенез;
- в реакции окисления до $CO_2$ и $H_2O$.

5. Дезаминированию подвергаются все аминокислоты, **кроме лизина**.

**Реакции дезаминирования:**

а) окислительное — для Глу;

б) неокислительное — для Сер, Тре, Гис и Цис;

в) непрямое — для остальных аминокислот (табл. 9.2).

7. **Окислительное дезаминирование глутамата** происходит в присутствии **кофермента** $NAD^+$. Реакция происходит **в митохондриях** многих тканей, наиболее активно **в печени. Прямому окислительному дезаминированию** подвергается **только глутамат.**

8. Прямому неокислительному дезаминированию подвергаются:

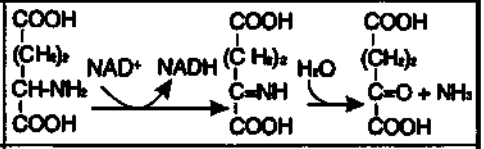
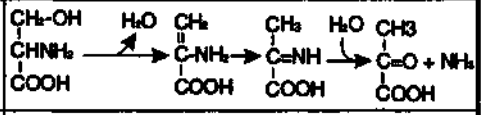
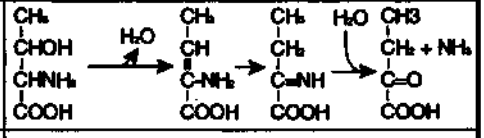
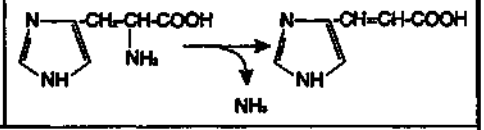
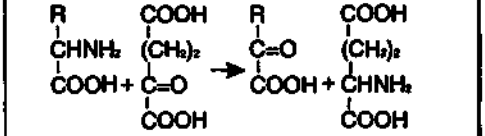
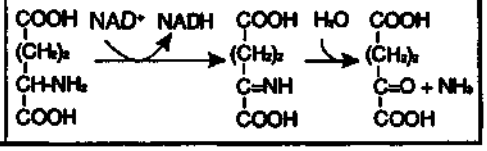
- **серин и треонин** — дезаминирование происходит с отщеплением воды;
- **гистидин** дезаминируется внутримолекулярным способом;
- **цистеин** дезаминируется с выделением $H_2S$ и использованием $H_2O$.

9. **Большинство аминокислот подвергается в клетке непрямому дезаминированию**, которое включает две стадии:

- трансаминирование с α-кетоглутаратом, образование Глу в цитозоле клетки;
- окислительное дезаминирование Глу в митохондриях.

**Центральную роль в непрямом дезаминировании играют глутамат и α-кетоглутарат.**

**Таблица 9.2.** Реакции дезаминирования аминокислот

| Вид реакции | Аминокислота | Ферменты, коферменты | Реакции |
|---|---|---|---|
| Окислительное дезаминирование | Глу | Глутаматдегидрогеназа, $NAD^+$ |  |
| Неокислительное дезаминирование | Сер | Сериндегидратаза |  |
| | Тре | Треониндегидратаза |  |
| | Гис | Гистидаза |  |
| Непрямое дезаминирование аминокислот | | | |
| Трансаминирование с α-кетоглутаратом, образование Глу | Большинство аминокислот | Трансаминаза, фосфопиридоксаль |  |
| Прямое окислительное дезаминирование Глу | | Глутаматдегидрогеназа, $NAD^+$ |  |

## 9.4.1. Задания

1. Напишите реакцию, с которой начинается катаболизм многих аминокислот. Назовите основные продукты этой реакции и пути их дальнейших превращений.
2. Назовите основные виды дезаминирования аминокислот. Перечислите, какие аминокислоты подвергаются:
   А. Прямому дезаминированию.
   Б. Непрямому дезаминированию.

   Напишите и выучите эти реакции.
3. Какая α-кетокислота необходима для осуществления непрямого дезаминирования?

## 9.4.2. Проверьте ваши знания

1. **Напишите реакции дезаминирования следующих аминокислот:** а) Глу; б) Сер; в) Асп; г) Гис. **Назовите вид дезаминирования.**

   **Укажите ферменты и коферменты, реакции, связанные с синтезом АТР.**
2. **Назовите вид дезаминирования аминокислот:**
   А. Ала.
   Б. Гис.
   В. Тре.
   Г. Глу.
   Д. Фен.
   1. Прямое окислительное.
   2. Прямое неокислительное.
   3. Непрямое.
3. **Для непрямого дезаминирования необходимы коферменты, включающие витамины:**
   А. $B_1$.
   Б. $B_6$.
   В. PP.
   Г. С.
   Д. Н.
4. Напишите реакции дезаминирования Вал, протекающие в мышцах.
5. **Центральная роль глутаминовой кислоты в промежуточном обмене аминокислот определяется тем, что глутамат:**
   А. Участвует в трансаминировании как универсальный донор аминогрупп.
   Б. Легко образуется из α-кетоглутарата – универсального акцептора аминогрупп.
   В. Дезаминируется NAD-зависимой глутаматдегидрогеназой.
   Г. Является заменимой аминокислотой.
   Д. Подвергается непрямому дезаминированию.

---

# ТЕМА 9.5. ОБМЕН АММИАКА: ИСТОЧНИКИ, СВЯЗЫВАНИЕ В ТКАНЯХ, ТРАНСПОРТ

1. **Основным источником аммиака является катаболизм аминокислот**, однако аммиак может образовываться при распаде других азотсодержащих соединений (биогенных аминов, нуклеотидов) в тканях (рис. 9.4).

2. **Часть аммиака образуется в кишечнике** в результате деятельности микрофлоры кишечника (**гниение белков**) и всасывается в кровь воротной вены. Концентрация аммиака в крови воротной вены существенно выше, чем в общем кровотоке.

3. Катаболизм аминокислот и, следовательно, образование аммиака происходят во всех тканях. Концентрация аммиака в крови очень мала, так как он является токсичным веществом и быстро обезвреживается в клетках. **Содержание аммиака в крови в норме 0,4–0,7 мг/л, или 25–40 мкмоль/л.**

4. Токсичность аммиака связана с его действием на центральную нервную систему.

5. **Причины токсичности аммиака:**

- Аммиак сдвигает реакцию, катализируемую **глутаматдегидрогеназой**, в сторону образования глутамата.

$$\alpha\text{-Кетоглутарат} + NADH + H^+ + NH_3 \longrightarrow \text{Глутамат} + NAD^+$$

**Снижение концентрации α-кетоглутарата** вызывает угнетение обмена аминокислот (**трансаминирования**) и гипоэнергетическое состояние (**угнетение ЦТК**).

- Аммиак **усиливает синтез глутамина** из глутамата в нервной ткани:

$$\text{Глутамат} + NH_3 + ATP \longrightarrow \text{Глутамин} + ADP + H_3PO_4$$

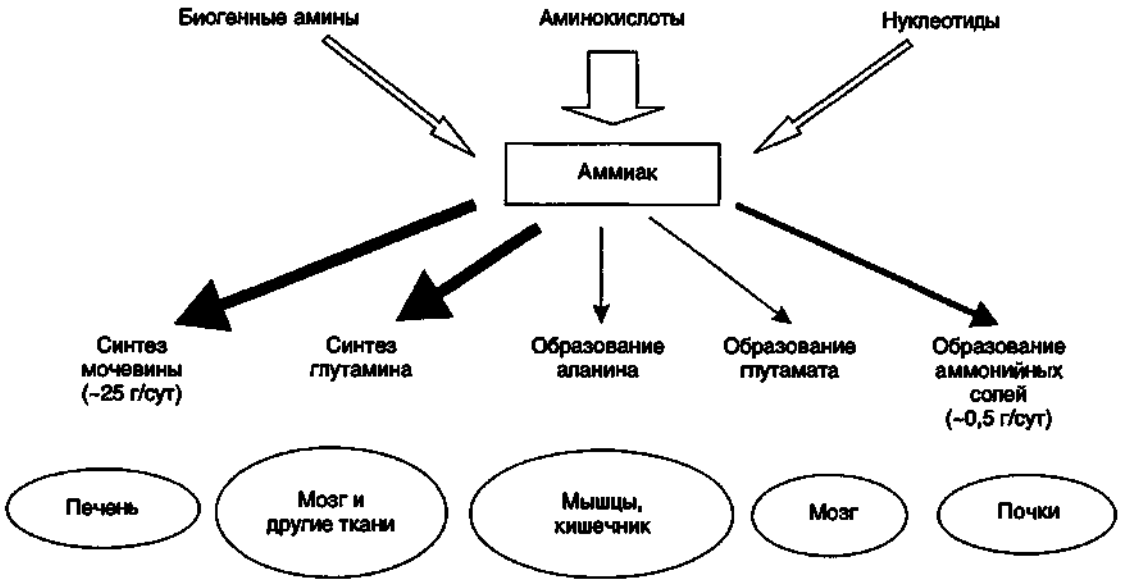


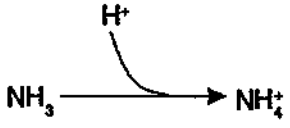

**Рис. 9.4.** Источники и способы обезвреживания аммиака в разных тканях.

Накопление глутамина в нервных клетках приводит к повышению осмотического давления и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. **Снижение концентрации глутамата** нарушает обмен нейромедиаторов, в частности **синтез γ-аминомасляной кислоты (ГАМК)** – основного тормозного медиатора:

$$\text{Глутамат} \longrightarrow \text{ГАМК} + CO_2$$

Это нарушает проведение нервного импульса и вызывает судороги.

- Аммиак в крови и цитозоле образует ион $NH_4^+$:




**Накопление $NH_4^+$ нарушает трансмембранный перенос** ионов, в частности **одновалентных катионов** $Na^+$ **и** $K^+$, что также влияет на проведение нервных импульсов.

6. Образовавшийся в клетках аммиак **связывается (обезвреживается)** и выводится почками в виде **конечных продуктов азотистого обмена**:

- **мочевины – синтезируется в печени;**
- **аммонийных солей – образуются в почках.**

Существует несколько способов обезвреживания и выведения аммиака в разных тканях (см. рис. 9.4).

7. **Основной реакцией** обезвреживания аммиака почти **во всех тканях является синтез глутамина** под действием **глутаминсинтетазы**:

$$\text{Глутамат} + NH_3 + ATP \longrightarrow \text{Глутамин} + ADP + H_3PO_4$$

**Глутаминсинтетаза** обладает высоким сродством к аммиаку, и благодаря этой реакции в крови и тканях **поддерживается низкая концентрация** $NH_3$.

8. **Глутамин является транспортной формой аммиака**, так как представляет собой нейтральную аминокислоту, способную легко проникать через клеточные мембраны **путем облегченной диффузии** (в отличие от глутаминовой кислоты, требующей механизмов активного транспорта). Из многих органов глутамин поступает в кровь, в наибольшем количестве – из **мышц** и **мозга** (рис. 9.5).

9. Образовавшийся в тканях **глутамин транспортируется в почки и кишечник**. В клетках кишечника от Глн **отщепляется амидная группа** в виде $NH_3$, образовавшийся глутамат трансаминируется с образованием аланина.

$$\text{Глутамин} + H_2O \longrightarrow \text{Глутамат} + NH_3$$

$$\text{Глутамат} + \text{Пируват} \longrightarrow \alpha\text{-Кетоглутарат} + \text{Аланин}$$

$$\text{Глутамин} + H_2O + \text{Пируват} \longrightarrow \alpha\text{-Кетоглутарат} + NH_3 + \text{Аланин}$$

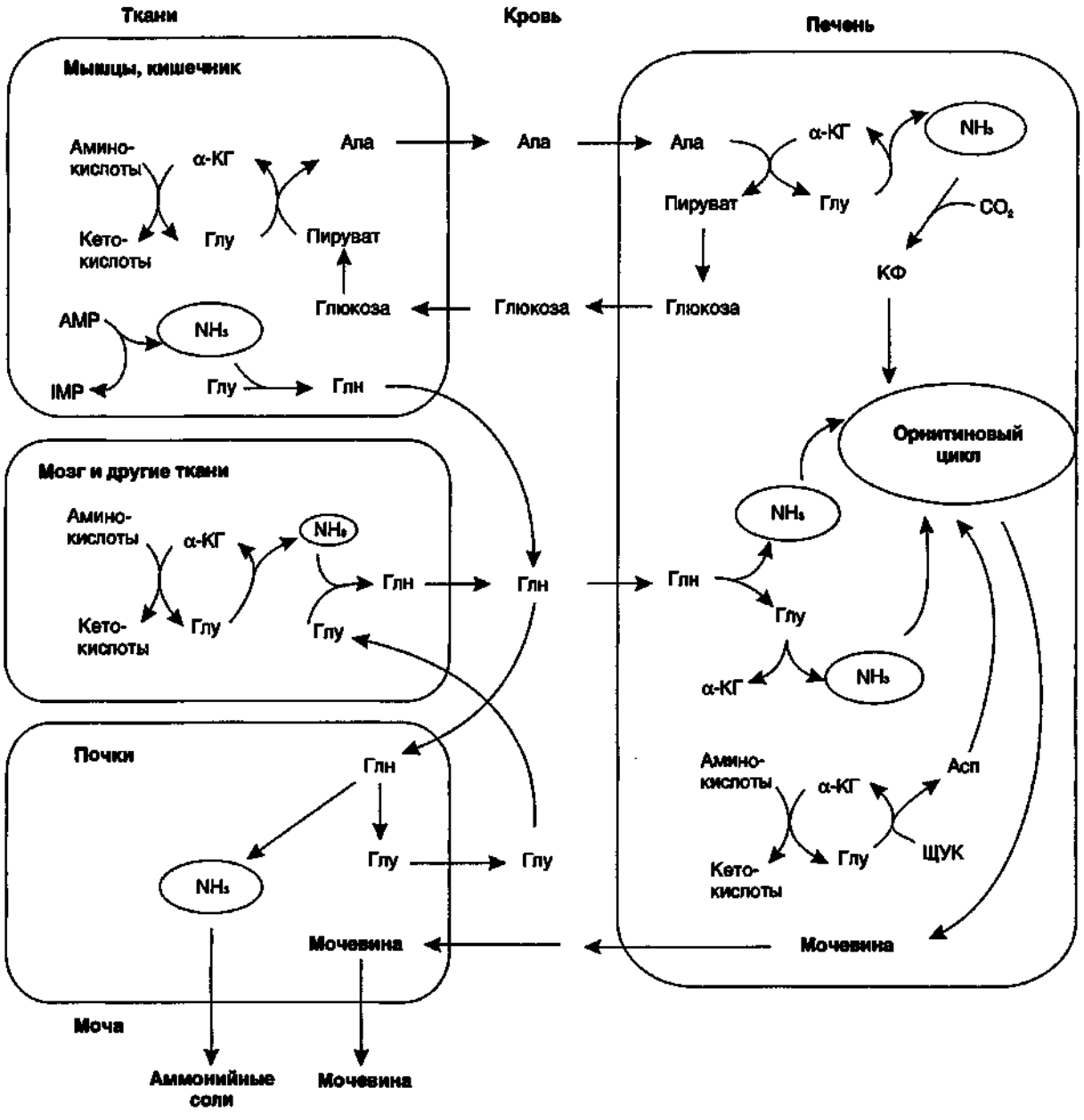


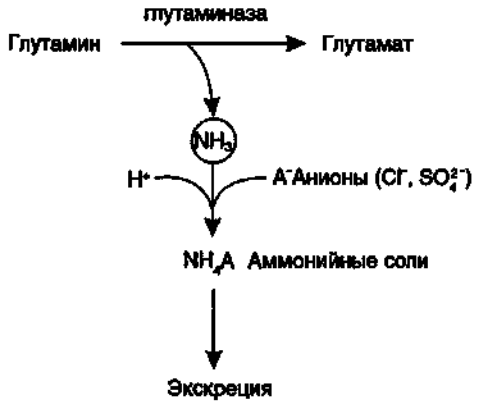

**Рис. 9.5.** Пути обмена азота аминокислот и аммиака.

Первая реакция катализируется **глутаминазой**, вторая – АЛТ. В энтероцитах **амидная группа глутамина превращается в аммиак**, а **аминогруппа глутамина – в аминогруппу аланина**.

10. В почках глутамин также подвергается действию **глутаминазы** и расщепляется на аммиак и глутамат, который реабсорбируется и возвращается в клетки тканей. **Глутаминаза почек активируется при ацидозе**, полученный аммиак используется для нейтрализации кислых продуктов и образования аммонийных солей, которые экскретируются с мочой.

**Экскреция солей аммония** в норме составляет около **0,5 г/сут**.

Эта реакция **защищает организм от потери** с мочой **ионов $Na^+$ и $K^+$**, которые также могут использоваться для выведения избытка анионов.




11. Еще одной реакцией обезвреживания аммиака в мозге и некоторых других органах является **восстановительное аминирование α-кетоглутарата** под действием глутаматдегидрогеназы, катализирующей обратимую реакцию. Однако этот путь обезвреживания аммиака в тканях используется слабо, хотя, если учитывать последующее образование глутамина, является выгодным для клеток, так как способствует **обезвреживанию сразу 2 молекул $NH_3$**:




12. Из мышц и некоторых других тканей **избыток азота выводится в виде аланина**. Образование аланина в этих органах можно представить следующей схемой:




Аминогруппы разных аминокислот посредством реакций трансаминирования переносятся на пируват, источником которого служат безазотистые остатки аминокислот, а также глюкоза. Особенно **много аланина выделяют мышцы** в силу их большой массы, а также потому, что работающие мышцы часть энергии получают за счет распада аминокислот. Образовавшийся **аланин поступает в печень, где подвергается непрямому дезаминированию**. Полученный аммиак обезвреживается, а **пируват включается в глюконеогенез. Глюкоза из печени поступает в ткани** и там в процессе гликолиза окисляется до пирувата. Образование аланина в мышцах, его перенос в печень и перенос глюкозы, синтезированной в печени в обратном направлении составляют **глюкозо-аланиновый цикл** (см. рис. 9.5).

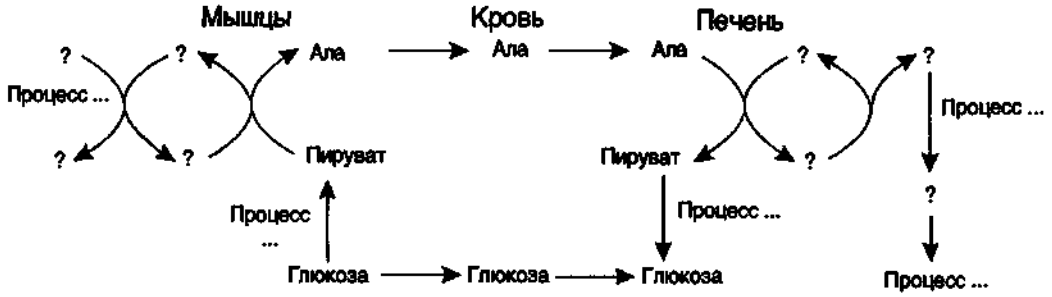
13. **В печени** аммиак обезвреживается путем связывания с $CO_2$ и **образования карбамоилфосфата**. Реакцию катализирует **карбамоилфосфатсинтетаза** I, которая использует 2 моль АТР. Фермент локализован в митохондриях гепатоцитов. Продукт реакции — **карбамоилфосфат — используется** затем в орнитиновом цикле Кребса–Гензелейта **для синтеза мочевины.**

14. Основная часть **аммиака для карбамоилфосфатсинтетазы** I поставляется **из кишечника**. Кроме того, аммиак может **образоваться** и в самих **гепатоцитах** путем **дезаминирования аминокислот, а также гидролиза глутамина.**

## 9.5.1. Задания

1. Запишите и запомните, чему равна концентрация аммиака в крови в норме.
2. Перечислите конечные продукты азотистого обмена.
3. На каких клетках прежде всего сказывается токсическое действие $NH_3$? Перечислите механизмы токсического действия аммиака.
4. Перечислите способы обезвреживания аммиака в организме: 1... 2... 3...
5. Запишите формулами основную реакцию обезвреживания аммиака. Назовите фермент, укажите условия его работы.
6. Напишите формулами реакцию обезвреживания аммиака, характерную только для печени. Укажите фермент, условия реакции. Какова дальнейшая судьба продукта реакции?
7. Составьте схему глюкозо-аланинового цикла, дополнив недостающие компоненты и назвав процессы:

Объясните, в чем заключается функция этого цикла. Назовите, какой еще цикл функционирует между этими тканями (см. раздел 6).




## 9.5.2. Проверьте ваши знания

**1. Источником аммиака в организме является:**

А. Дезаминирование аминокислот.
Б. Катаболизм пуриновых нуклеотидов.
В. Инактивация биогенных аминов.
Г. Процессы гниения белков в кишечнике.
Д. Распад мочевины.

**2. Выберите конечные продукты азотистого обмена:**

А. Глутамин.
Б. Карнитин.
В. Мочевина.
Г. Аланин.
Д. Аммонийные соли.

**3. Сравните реакции обезвреживания аммиака в печени и мышцах:**

А. Мышцы.
Б. Печень.
В. Обе ткани.
Г. Ни одна.

1. Синтез карбамоилфосфата.
2. Синтез глутамина.
3. Образование аммонийных солей.
4. Синтез аланина в больших количествах.

**4. Напишите реакцию обезвреживания аммиака в мозге. Назовите фермент. Какова судьба продукта реакции?**

**5. Сравните ферменты:**

А. Карбамоилфосфатсинтетаза I.
Б. Глутаминаза.
В. Глутаминсинтетаза.
Г. Глутаматдегидрогеназа.
Д. АЛТ (ГПТ).

1. Используется для обезвреживания аммиака в печени.
2. Используется для дезаминирования аланина в печени.
3. Необходим для расщепления глутамина в почках.

**6. В составе каких метаболитов может оказаться меченый $^{15}N$ аминогруппы аланина, поступившего с пищей:**

А. Глутамат.
Б. Аспартат.
В. Орнитин.
Г. Мочевина.
Д. Аргинин.

---

# ТЕМА 9.6. ОРНИТИНОВЫЙ ЦИКЛ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СИНТЕЗА МОЧЕВИНЫ

1. **Мочевина** - основной конечный продукт азотистого обмена, в составе которого из организма выводится избыток азота. **Экскреция мочевины в норме составляет около 25 г/сут.** Синтезируется только в печени.

2. Катаболизм аминокислот и образование аммиака происходят во многих тканях. Для **транспорта азота из тканей в печень** используется 3 соединения: **глутамин, аланин** и **аммиак.**

3. **Орнитиновый цикл** в печени выполняет 2 функции:

- **превращение азота аминокислот в мочевину,** которая экскретируется и **предотвращает накопление** токсичных продуктов, главным образом **аммиака;**

- **синтез аргинина** и пополнение его фонда в организме.

4. **Полный набор ферментов орнитинового цикла есть только в гепатоцитах.**

5. **В последней реакции цикла**, которая происходит только в печени, под действием аргиназы **аргинин распадается на мочевину и орнитин.** Орнитин вновь поступает в митохондрии и повторно включается в цикл синтеза мочевины.

6. Молекула мочевины содержит 2 атома азота:

- **первый атом N*** (рис. 9.6) поступает в цикл в виде **аммиака**, образующегося в митохондриях. Реакция катализируется митохондриальной карбамоилфосфатсинтетазой I (цитоплазматическая карбамоилфосфатсинтетаза II участвует в синтезе пиримидинов).
- **второй атом N**** (см. рис. 9.6) **вводится в мочевину из аспарагиновой кислоты.**

7. **Аммиак**, используемый карбамоилфосфатсинтетазой I, **поставляется в печень** главным образом из кишечника **с кровью воротной вены.** Роль других источников, в том числе окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты, существенно меньше.

8. **Аспарагиновая кислота**, необходимая для синтеза аргининосукцината, **образуется** в печени с использованием **аминогруппы аланина**, который поступает главным образом **из мышц и клеток кишечника.** Образующийся в орнитиновом цикле фумарат в результате 2 реакций превращается в оксалоацетат, из которого путем трансаминирования образуется аспартат (рис. 9.7). Таким образом, с орнитиновым циклом сопряжен **цикл регенерации аспартата из фумарата.** Пируват, образующийся в этом цикле из аланина, используется для глюконеогенеза.

Еще один **источник аспартата для орнитинового цикла — трансаминирование** глутамата с оксалоацетатом (см. рис 9.6).

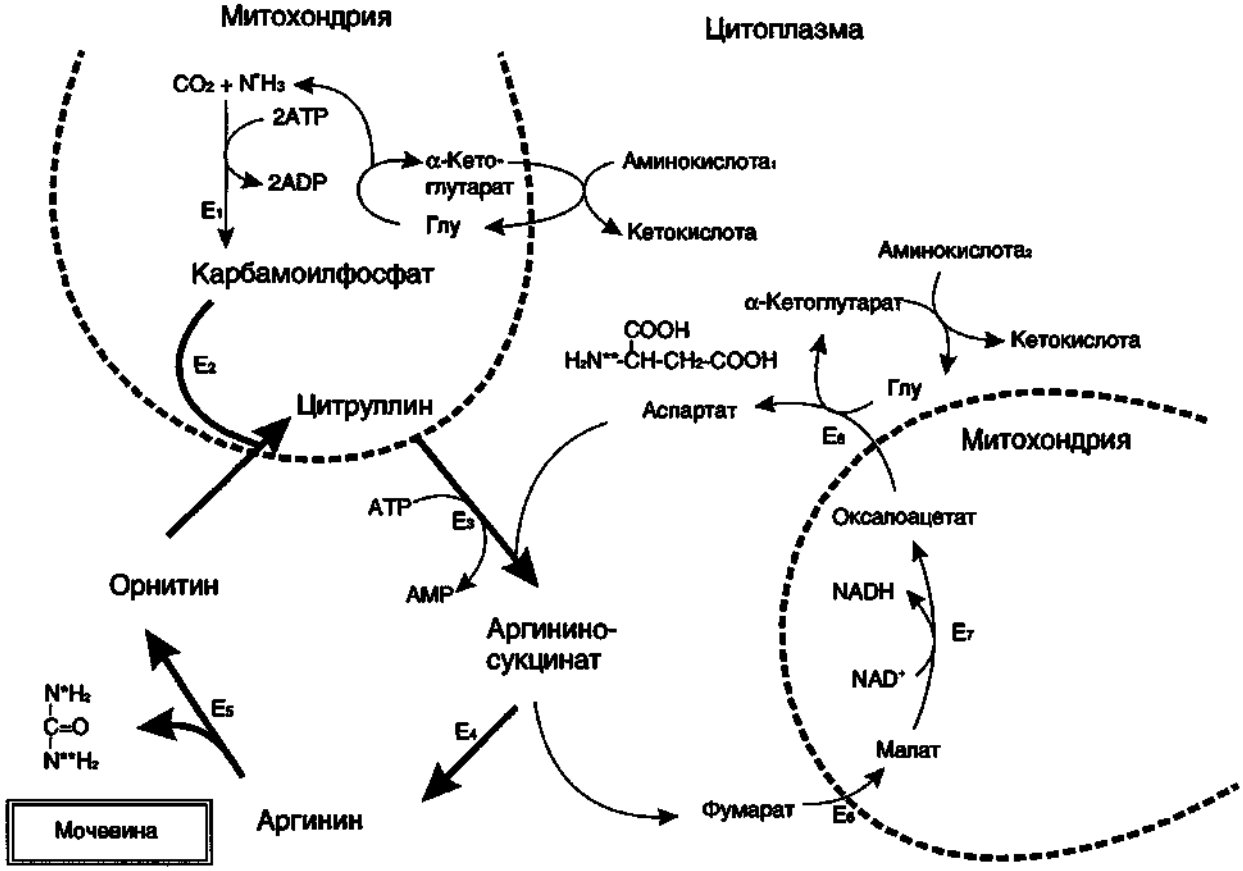



**Рис. 9.6. Пути азота аминокислот в орнитиновый цикл Кребса–Гензелейта.**
$E_1$ – карбамоилфосфатсинтетаза I; $E_2$ – орнитинкарбамоилтрансфераза; $E_3$ – аргининосукцинатсинтетаза; $E_4$ – аргининосукцинатлиаза; $E_5$ – аргиназа; $E_6$ – фумараза; $E_7$ – малатдегидрогеназа; $E_8$ – аспартатаминотрансфераза.

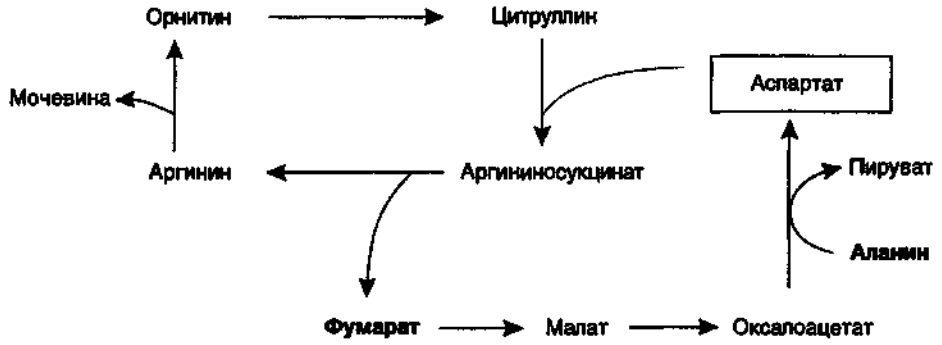



**Рис. 9.7.** Цикл регенерации аспартата, сопряженный с орнитиновым циклом.

9. **В орнитиновом цикле расходуются 4 макроэргические связи** 3 молекул АТР на каждый оборот цикла. Однако процесс превращения аминокислот в безазотистые остатки и мочевину **обеспечивает сам себя энергией:**

- **при регенерации аспартата из фумарата** на стадии дегидрирования малата **образуется NADH**, который может обеспечить синтез 3 макроэргических связей;
- **при окислительном дезаминировании глутамата** в разных органах также **образуется NADH**, который может обеспечить образование 3 макроэргических связей.

10. **Затраты энергии** происходят и **при трансмембранном переносе веществ, связанном с синтезом и экскрецией мочевины.** Первые 2 реакции орнитинового цикла происходят в митохондриях, а последующие 3 – в цитозоле. **Цитруллин**, образующийся в митохондрии, **должен быть перенесен в цитозоль**, а **орнитин**, образующийся в цитозоле, **должен быть перенесен в митохондрию** (см. рис. 9.6). Кроме того, в почках **перенос мочевины из крови в мочу** происходит за счет градиента ионов натрия, создаваемого $K^+$, $Na^+$-АТРазой.

11. Отдельные ферменты орнитинового цикла обнаруживаются не только в печени, но и в других клетках. В энтероцитах, например, имеется 2 первых фермента и, следовательно, может синтезироваться цитруллин. В почках обнаружены 3-й и 4-й ферменты цикла. Цитруллин, образовавшийся в энтероцитах, может поступать в почки и превращаться там в аргинин, который переносится в печень и гидролизуется аргиназой. Активность этих находящихся в разных органах ферментов значительно ниже, чем в печени.

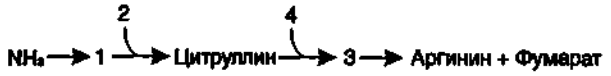
## 9.6.1. Задания

1. Запишите реакции орнитинового цикла, укажите названия ферментов, их локализацию в клетке.
2. Напишите суммарное уравнение синтеза мочевины.
3. Проследите путь азота аланина в мочевину, составив схему:

   Ала→. . .→. . .→. . .→. . .→. . .→. . .→Мочевина.
4. Назовите источники атомов азота мочевины: 1... 2...
5. Сколько молей АТР требуется для синтеза 1 моль мочевины? Напишите формулами реакции, идущие с затратой АТР, укажите ферменты.
6. Напишите схему регенерации аспартата. Укажите возможные источники азота аспартата: 1... 2...

## 9.6.2. Проверьте ваши знания

1. **а) дополните цепь реакций, подставив вместо цифр названия метаболитов:**




   **б) назовите ферменты, которые участвуют в этих реакциях.**
2. **Какие из перечисленных ферментов локализованы в митохондриях?**
   А. Карбамоилфосфатсинтетаза I.
   Б. Аргиназа.
   В. Орнитинкарбамоилтрансфераза.
   Г. Аргининосукцинатлиаза.
   Д. Аргининосукцинатсинтетаза.
3. **а) выберите ферменты, которые нуждаются в источнике энергии:**
   А. Орнитинкарбамоилтрансфераза.
   Б. Карбамоилфосфатсинтетаза I.
   В. Аргининосукцинатсинтетаза.
   Г. Аргиназа.
   Д. Аргининосукцинатлиаза.

   **б) напишите формулами реакции, которые катализируют выбранные вами ферменты.**
4. **В составе каких метаболитов орнитинового цикла может оказаться меченый $^{15}N$ аминогруппы серина, поступившего с пищей?**

# ТЕМА 9.7. **ГИПЕРАММОНИЕМИИ**

1. Заболевания печени (гепатиты, цирроз и др.) или наследственный дефект ферментов обезвреживания аммиака могут вызвать повышение содержания аммиака в крови – **гипераммониемию**, что оказывает токсическое действие на организм.

2. Известно **5 наследственных заболеваний**, обусловленных **дефектом 5 ферментов орнитинового цикла** (табл. 9.3). Нарушение орнитинового цикла наблюдается при гепатите и некоторых других вирусных заболеваниях, например вирус гриппа ингибирует карбамоилфосфатсинтетазу I.

3. Все нарушения орнитинового цикла приводят к значительному **повышению в крови** концентрации аммиака, глутамина и аланина.

4. **Симптомы гипераммониемии:** тошнота, рвота, головокружение, судороги, потеря сознания, отек мозга (в тяжелых случаях). Симптомы гипераммониемии являются проявлением ее действия **на центральную нервную систему**.

5. **Для снижения концентрации $NH_3$ в крови** и облегчения состояния больных рекомендуется:
- **малобелковая диета**;
- **введение метаболитов орнитинового цикла (аргинина, цитруллина, глутамата)** (рис. 9.8).

Так, при дефекте орнитинкарбамоилтрансферазы введение больших доз цитруллина стимулирует синтез мочевины из карбамоилфосфата и аспартата. При дефекте аргининосукцинатлиазы введение больших доз аргинина стимулирует регенерацию орнитина и выведение азота в составе цитруллина и аргининосукцината (см. рис. 9.8).

## 9.7.1. **Задания**

1. Назовите возможные причины гипераммониемии:
   1...  2...  3...
2. Объясните механизм действия больших доз аргинина при наследственном дефекте аргининосукцинатлиазы.

**Таблица 9.3.** Наследственные нарушения орнитинового цикла и основные их проявления

| Заболевание | Дефект фермента | Тип наследования | Клинические проявления | Метаболиты | | Лечение |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | кровь | моча | |
| Гипераммониемия типа I | Карбамоилфосфатсинтетаза I | Аутосомно-рецессивный | В течение 24–48 ч после рождения кома, смерть | Глн ↑ Ала ↑ | Оротат | Гемодиализ, малобелковая диета, бензоат, фенилацетат |
| Гипераммониемия типа II | Орнитинкарбамоилтрансфераза | Сцепленный с Х-хромосомой | Гипотония, снижение толерантности к белкам | Глн ↑ Ала ↑ | Оротат | Малобелковая диета, фенилацетат, глутамат, цитруллин |
| Цитруллинемия | Аргининосукцинатсинтетаза | Аутосомно-рецессивный | Тяжелая гипераммониемия у новорожденных, у взрослых после белковой нагрузки | Цитруллин ↑ | Цитруллин ↑ | Малобелковая диета, аргинин, глутамат |
| Аргининосукцинатурия | Аргининосукцинатлиаза | Аутосомно-рецессивный | Гипераммониемия, атаксия, судороги, выпадение волос | Аргининосукцинат↑ | Аргининосукцинат, Глн, Ала, Лиз | Малобелковая диета, аргинин |
| Гипераргининемия | Аргиназа | Аутосомно-рецессивный | Гипераргининемия | Арг↑ | Арг, Лиз, орнитин | Малобелковая диета |

Примечание. ↑ – повышение содержания.

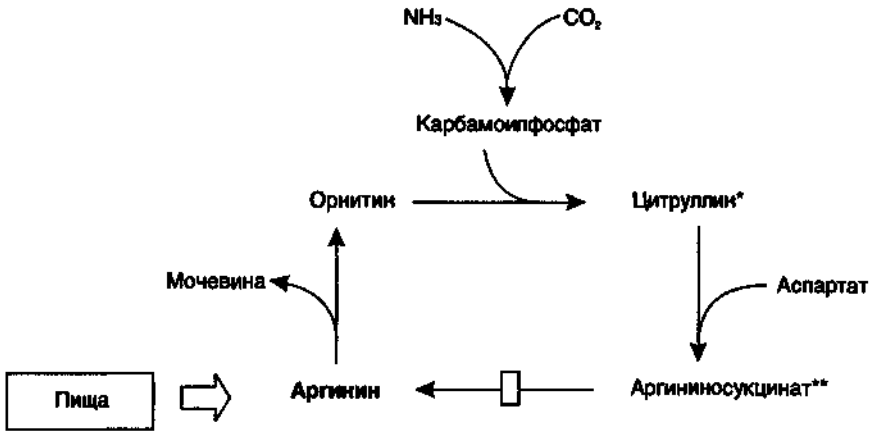



**Рис. 9.8.** Влияние аргинина, вводимого с пищей, на выведение аммиака при дефекте аргининосукцинатлиазы. Звездочками отмечены продукты, в составе которых выводится аммиак.

## 9.7.2. Проверьте ваши знания

1. Кошкам, голодавшим в течение 12 ч, дали аминокислотную смесь, содержащую все аминокислоты, за исключением аргинина. Через 2 ч содержание аммиака у животных в крови возросло до 140 мкг/л и появились клинические симптомы гипераммониемии (кома, судороги). В контрольной группе животных, получавших полную смесь аминокислот, симптомов не наблюдалось.
   а) почему отсутствие аргинина привело к гипераммониемии?
   б) напишите реакцию, скорость которой снижается в отсутствие аргинина. Назовите фермент.
   в) можно ли аргинин заменить орнитином?

2. **При энзимопатиях ферментов орнитинового цикла нарушен синтез ферментов:**
   А. Орнитинкарбамоилтрансфераза.
   Б. Аргининосукцинатлиаза.
   В. Карбамоилфосфатсинтетаза I.
   Г. Аргиназа.
   Д. Аргининосукцинатсинтетаза.
   1. Гипераммониемия I.
   2. Цитруллинемия.
   3. Гипераргининемия.

3. **При нарушениях орнитинового цикла в крови повышается содержание:**
   А. Аланина.
   Б. Орнитина.
   В. Глутамата.
   Г. Глутамина.
   Д. Аммиака.

# ТЕМА 9.8. ПУТИ ОБМЕНА БЕЗАЗОТИСТОГО ОСТАТКА АМИНОКИСЛОТ. КЕТО- И ГЛИКОГЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

1. В результате катаболизма всех аминокислот образуется 6 веществ, вступающих в общий путь катаболизма (рис. 9.9): пируват, ацетил-КоА, α-кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат.

2. Аминокислоты, которые превращаются в пируват и промежуточные продукты ЦТК (α-кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат), могут превращаться в итоге в оксалоацетат и **использоваться в процессе глюконеогенеза.** Эти аминокислоты образуют группу **гликогенных аминокислот.**

3. **Образование глюкозы из аминокислот стимулирует гормон кортизол,** который индуцирует синтез ферментов глюконеогенеза в печени.

4. **Кетогенные аминокислоты** – Лиз, Лей, Иле, Три, Фен, Тир – в процессе катаболизма **превращаются в ацетоацетат или ацетил-КоА** и могут быть **источником кетоновых тел.**

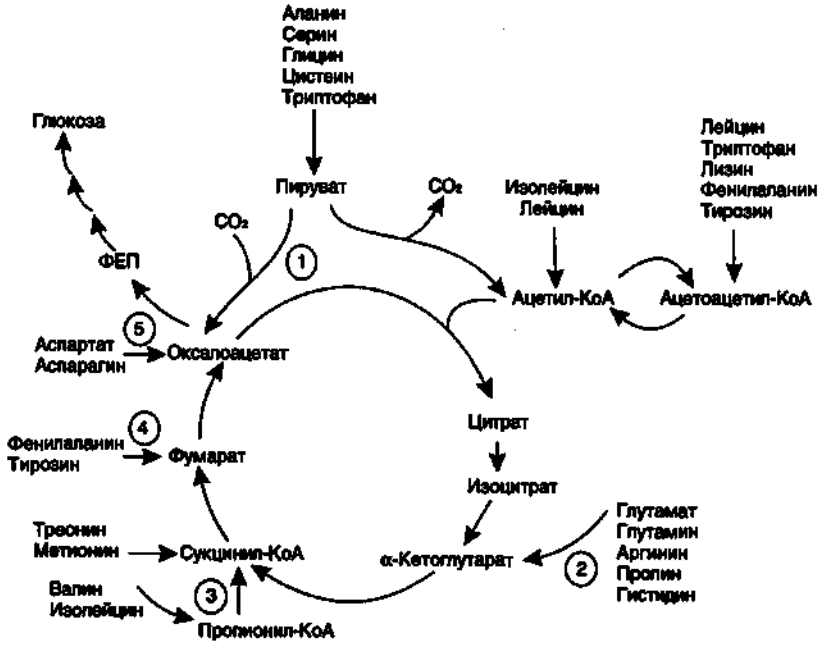



**Рис. 9.9.** Пути использования безазотистого остатка аминокислот. Цифры в кружке – номер реакции.

5. **Ряд аминокислот используется и для синтеза глюкозы, и для синтеза кетоновых тел,** так как превращаются сразу в 2 продукта – определенный метаболит ОПК и ацетил-КоА (Иле) или ацетоацетат (Три, Фен, Тир). Такие **аминокислоты** называют **смешанными, или гликокетогенными** (см. рис. 9.9).

6. Полное окисление безазотистых остатков аминокислот до углекислого газа и воды реального значения не имеет. **Основным путем их использования является глюконеогенез.** Этот процесс усиливается при голодании и сахарном диабете.

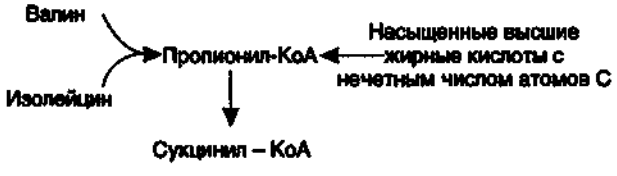
7. Безазотистые остатки аминокислот используются для **восполнения количества метаболитов ОПК,** которое затрачивается на синтез биологически активных веществ. Такие **реакции называют анаплеротическими.** Можно выделить 5 анаплеротических реакций:

1) Аминокислоты $\xrightarrow{CO_2}$ Пируват $\longrightarrow$ Оксалоацетат

Фермент **пируваткарбоксилаза** (кофермент биотин) обнаружен в **печени и мышцах;**

2) Глутамат $\longrightarrow$ α-Кетоглутарат

Превращение происходит **во многих тканях** под действием **глутаматдегидрогеназы** или **аминотрансфераз;**




Реакции происходят во всех тканях, в которых отсутствует пируваткарбоксилаза;

4) Аминокислоты $\longrightarrow$ Фумарат

5) Аминокислоты $\longrightarrow$ Оксалоацетат

Последние 2 реакции происходят в основном в печени.

Реакции 1 и 3 (см. рис. 9.9) являются основными анаплеротическими реакциями.

## 9.8.1. Задания

1. Перечислите процессы, в которых используются безазотистые остатки аминокислот:
   1...
   2...
   3...
2. Назовите 3 группы, на которые можно разделить все аминокислоты по судьбе безазотистого остатка, перечислите аминокислоты, которые относятся к этим группам.
3. Напишите схему ОПК и выделите 6 метаболитов, которые используются для включения в процесс безазотистых остатков аминокислот.
4. Напишите схему использования безазотистого остатка:
   а) Сер; б) Лей; в) Вал; г) Фен.
5. Напишите анаплеротическую реакцию, в которой используется пируват, назовите фермент, кофермент.

## 9.8.2. Проверьте ваши знания

1. **В каких процессах используются безазотистые остатки аминокислот:**
   А. Ала.
   Б. Фен.
   В. Глу.
   Г. Лей.
   Д. Иле.
   1. Глюконеогенез.
   2. Кетогенез.
   3. Оба процесса.

2. **Через какие метаболиты включаются в ОПК безазотистые остатки аминокислот:**
   А. Пируват.
   Б. α-Кетоглутарат.
   В. Сукцинил-КоА.
   Г. Оксалоацетат.
   1. Вал.
   2. Сер.
   3. Асп.
   4. Глн.
   5. Гис.

3. **Напишите схему синтеза глюкозы из серина. Сколько молей серина потребуется для синтеза 3 моль глюкозы?**

---

# ТЕМА 9.9. БИОСИНТЕЗ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ

1. **Углеродный скелет** 8 заменимых аминокислот (**Ала, Асп, Асн, Сер, Гли, Про, Глу, Глн**) и **цистеина** может синтезироваться из глюкозы (рис. 9.10).

2. α-Аминогруппа вводится в соответствующие α-кетокислоты с помощью реакции трансаминирования. **Универсальным донором α-аминогруппы является глутамат.**

3. Непосредственно путем трансаминирования метаболитов ОПК с глутаматом синтезируются:




4. **Глутамин** синтезируется из глутамата под действием глутаминсинтетазы:

$$\text{Глутамат}+NH_3+ATP+H_2O \rightarrow \text{Глутамин}+ADP+H_3PO_4$$

5. **Аспарагин** синтезируется из аспартата и глутамина под действием аспарагинсинтетазы:

$$\text{Аспартат}+\text{Глн}+ATP+H_2O \rightarrow \text{Аспарагин}+\text{Глу}+AMP+H_4P_2O_7$$

6. **Серин** образуется из 3-фосфоглицерата – промежуточного продукта гликолиза.

7. **Глицин** синтезируется из серина в результате действия сериноксиметилтрансферазы:

$$\text{Серин}+H_4\text{-фолат} \rightarrow \text{Глицин}+5,10\text{-метилен-}H_4\text{-фолат}+H_2O$$

8. **Пролин** синтезируется из глутамата:

Глутамат → γ-Полуальдегид глутамата → → Пролин

9. **Частично заменимые аминокислоты Арг и Гис** синтезируются в небольших количествах, которые не отвечают потребностям организма. **Синтез аргинина** происходит в реакциях орнитинового цикла. **Гистидин** синтезируется из АТР и рибозы.

10. **Условно заменимые аминокислоты Тир и Цис** образуются с использованием незаменимых аминокислот:

- Фенилаланин → **Тирозин** (под действием фенилаланингидроксилазы).
- Для образования **цистеина** необходима сера, донором которой является метионин. В синтезе используются углеродный скелет и α-аминогруппа серина.

## 9.9.1. Задания

1. Перечислите аминокислоты: а) заменимые; б) частично заменимые; в) условно заменимые; г) незаменимые.

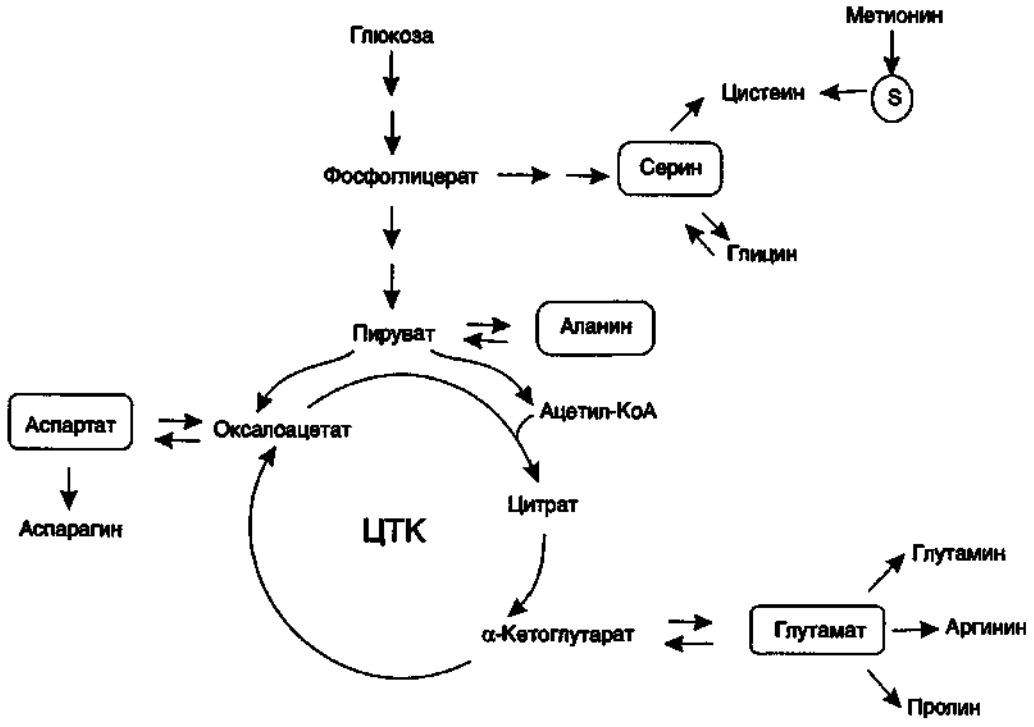



**Рис. 9.10.** Пути биосинтеза заменимых аминокислот.

2. Напишите формулами реакции синтеза: а) аланина; б) аспартата; в) глутамата. Назовите ферменты, кофермент.
3. Напишите и выучите схему синтеза серина из глюкозы, назовите ферменты.

## 9.9.2. Проверьте ваши знания

**1.**

А. Сер.
Б. Гис.
В. Цис.
Г. Про.
Д. Асн.

1. Заменимая.
2. Условно заменимая.
3. Частично заменимая.

**2. Вычислите, сколько моль аспарагиновой кислоты может образоваться из 6 моль глюкозы. Ответ объясните:**

А. Напишите схему распада глюкозы до пирувата.
Б. Напишите реакцию образования оксалоацетата из пирувата, укажите фермент, кофермент.
В. Напишите реакцию трансаминирования между глутаматом и оксалоацетатом, укажите фермент, кофермент.
Г. Расставьте стехиометрические коэффициенты.

**3. Напишите схему синтеза глутамата из глюкозы.**

**4. Составьте схему синтеза аргинина:**

$NH_3 \rightarrow 1 \rightarrow$ Цитруллин $\rightarrow 2 \rightarrow$ Аргинин

А. Назовите процесс, частью которого являются эти реакции.
Б. Назовите пропущенные вещества.
В. Укажите ферменты, участвующие в реакциях.

# ТЕМА 9.10. ОБМЕН ОДНОУГЛЕРОДНЫХ ФРАГМЕНТОВ

Кроме путей обмена, характерных для большинства аминокислот, существуют и специфические пути превращения почти всех аминокислот, входящих в состав белков. Рассмотрим обмен некоторых аминокислот, специфические пути превращения которых приводят к синтезу физиологически важных продуктов и во многом определяют физиологическое состояние человека.

1. **Серин — заменимая аминокислота, синтезируется из промежуточного продукта гликолиза** 3-фосфоглицерата с участием реакций дегидрирования, трансаминирования и гидролиза под действием фосфатазы.

2. **Основной путь катаболизма серина** — его дезаминирование с образованием пирувата.

3. **Серин принимает участие в синтезе:**
- фосфолипидов (фосфатидилсеринов, сфингомиелинов);
- аминокислот (глицина, цистеина) и др.

4. **Глицин образуется из серина** под действием сериноксиметилтрансферазы. **Коферментом** этого фермента является **тетрагидрофолиевая кислота ($H_4$-фолат).**

5. **$H_4$-фолат образуется из фолиевой кислоты (фолата)** с участием фолатредуктазы в печени. **Коферментом фолатредуктазы является NADPH.**

6. **Глицин является предшественником** порфиринов (гема), пуриновых оснований, коферментов, глутатиона и др.

7. **Катаболизм глицина** происходит также с **участием $H_4$-фолата**, который присоединяет одноуглеродный фрагмент глицина.

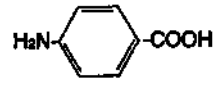
8. **$H_4$-фолат** играет роль **промежуточного переносчика одноуглеродных групп:**
- **метильной** $-CH_3$;
- **метиленовой** $-CH_2^-$;
- **метенильной** $-CH=$;
- **формильной** $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H$

Эти одноуглеродные фрагменты используются для синтеза ряда соединений (рис. 9.11).

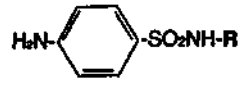
9. **Фолиевая кислота является витамином** для человека и большинства млекопитающих (**витамин $B_C$**). Этот витамин **широко распространен** в пищевых продуктах и синтезируется бактериями кишечника. **Гиповитаминоз** у человека возникает достаточно редко:
- при **неправильном питании** — недостаточном потреблении овощей, фруктов и мясных продуктов;
- при **нарушении всасывания фолиевой кислоты в кишечнике;**
- при гепатите, циррозе печени — в результате **снижения активности фолатредуктазы.**

10. Гиповитаминоз фолиевой кислоты приводит к развитию **мегалобластной анемии.**

11. Многие патогенные **микроорганизмы** способны **синтезировать фолиевую кислоту** из парааминобензойной кислоты, которая является составной частью фолата. Сульфаниламидные лекарственные препараты являются структурными аналогами п-аминобензойной кислоты:

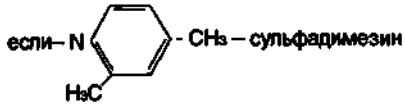



п-Аминобензойная кислота




Общая формула сульфаниламида,

где R: если H – стрептоцид,
если $COCH_3$ – альбуцид,




**Сульфаниламиды являются антивитаминами.**

Они оказывают антибактериальное действие, так как являются конкурентными ингибиторами ферментов синтеза фолиевой кислоты у бактерий и могут использоваться как псевдосубстраты, в результате чего синтезируется соединение, не выполняющее функции фолиевой кислоты. В любом случае бактерии перестают размножаться.

## 9.10.1. Задания

1. Напишите формулу фолиевой кислоты и укажите компоненты, из которых она состоит.
2. Напишите и выучите реакцию образования глицина из серина. Назовите фермент, кофермент.
3. Напишите, какие производные образуются из метилен-$H_4$-фолата.
4. Используя рис. 9.1, выпишите соединения, для синтеза которых необходимы одноуглеродные фрагменты.
5. Объясните, почему первым проявлением гиповитаминоза фолиевой кислоты является мегалобластная анемия.

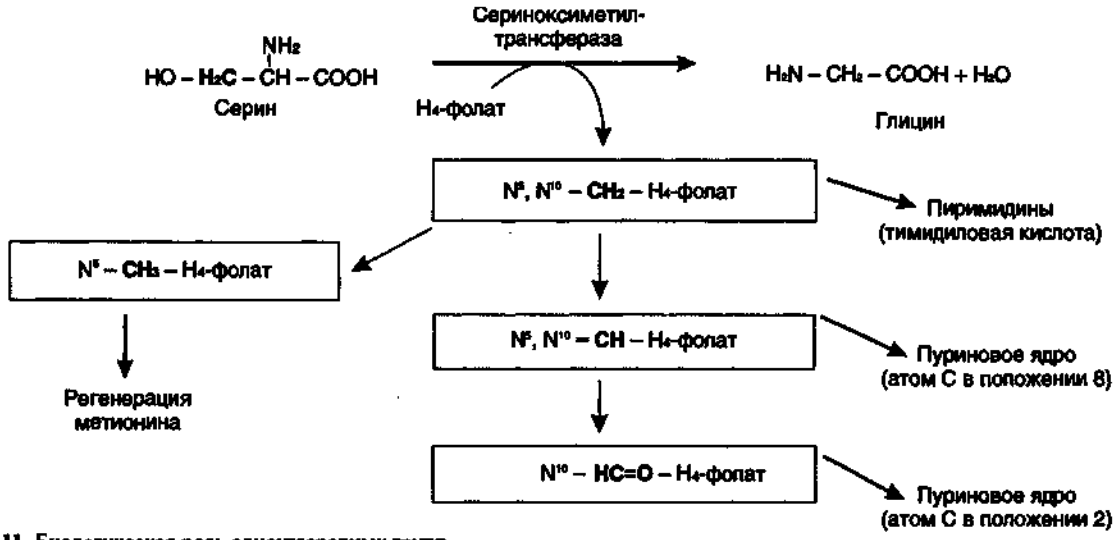



**Рис. 9.11.** Биологическая роль одноуглеродных групп.

## 9.10.2. Проверьте ваши знания

1. **В синтезе серина из 3-фосфоглицерата участвуют:**
   А. Фосфорилаза.
   Б. Дегидрогеназа.
   В. Аминотрансфераза.
   Г. Метилтрансфераза.
   Д. Фосфатаза.
2. **Глицин является предшественником:**
   А. Порфиринов.
   Б. Пуриновых оснований.
   В. Холестерина.
   Г. Глутатиона.
   Д. Креатина.
3. **Перечислите соединения, синтез которых будет нарушен при гиповитаминозе фолиевой кислоты:**
   1...
   2...
   3...
4. **Антибактериальная активность сульфаниламидных препаратов основана на том, что они являются:**
   А. Конкурентными ингибиторами ферментов синтеза фолата.
   Б. Аллостерическими ингибиторами.
   В. Псевдосубстратами.
   Г. Корепрессорами синтеза ферментов образования фолата.
   Д. Индукторами синтеза белков.
5. **Как повлияет на антибактериальное действие сульфаниламидов добавление п-аминобензойной кислоты?**

---

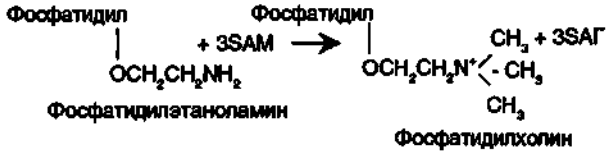
# ТЕМА 9.11. МЕТАБОЛИЗМ МЕТИОНИНА. РЕАКЦИИ ТРАНСМЕТИЛИРОВАНИЯ

1. **Метионин – незаменимая аминокислота**, необходимая для синтеза белков. Метионил-тРНК$^{Met}$ участвует в инициации процесса трансляции. Как и многие другие аминокислоты, метионин подвергается транс- и дезаминированию.

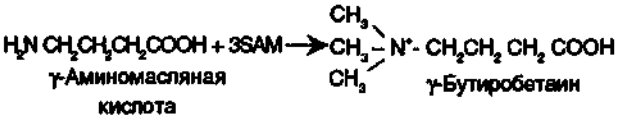
2. Особая **роль метионина** заключается в том, что **метильная группа** этой аминокислоты **используется** для синтеза целого ряда соединений **в реакциях трансметилирования**. Основным **донором метильной группы является S-аденозилметионин (SAM) – активная форма метионина**, который присутствует во всех типах клеток и синтезируется из метионина и АТР под действием фермента метионин-аденозилтрансферазы. Структура $-S^+-CH_3$ в SAM является нестабильной группировкой и определяет высокую активность метильной группы (отсюда название «активированный» метионин).

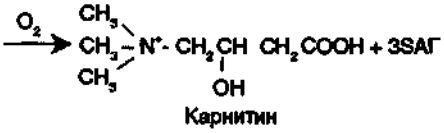
3. Примеры реакций трансметилирования:

- **Синтез фосфатидилхолина:**




• **Синтез карнитина** — переносчика ацильной группы через мембрану митохондрий:




• **Синтез адреналина.**

• **Синтез креатина.**

4. В реакциях **трансметилирования SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин** (SAГ), который гидролитически расщепляется с образованием аденозина и гомоцистеина. Последний может снова превращаться в метионин с участием метил-$H_4$-фолата и витамина $B_{12}$. **Регенерация метионина** тесно связана с обменом серина и глицина и взаимопревращениями производных $H_4$-фолата (рис. 9.12).

5. Метионин и серин необходимы для синтеза условно заменимой аминокислоты цистеина, причем метионин является донором атома серы.

## 9.11.1. Задания

1. Напишите и выучите реакцию активации метионина.
2. Обратите внимание на процессы, в которых участвует $-CH_3$-группа метионина и какие аминокислоты и витамины необходимы для регенерации метионина (см. рис. 9.12).
3. Напишите реакции синтеза адреналина и креатина. Укажите ферменты и ткани, в которых эти реакции происходят.
4. Животному ввели метионин с меченой ($^{14}C$) метильной группой. Через некоторое время метка была обнаружена во фракции мембран. В составе каких соединений может быть найдена метка?

а) вспомните, какие соединения входят в состав мембран (см. раздел 4);

б) напишите реакцию образования одного из этих веществ, для синтеза которого необходим SAM.

## 9.11.2. Проверьте ваши знания

1. **Роль метионина в обмене веществ:**
   - А. Источник метильной группы в реакциях синтеза биологически активных веществ.
   - Б. Инициатор процесса трансляции.
   - В. Донор $CH_3$-группы при обезвреживании соединений.
   - Г. Источник серы для синтеза цистеина.
   - Д. Предшественник гомоцистеина.

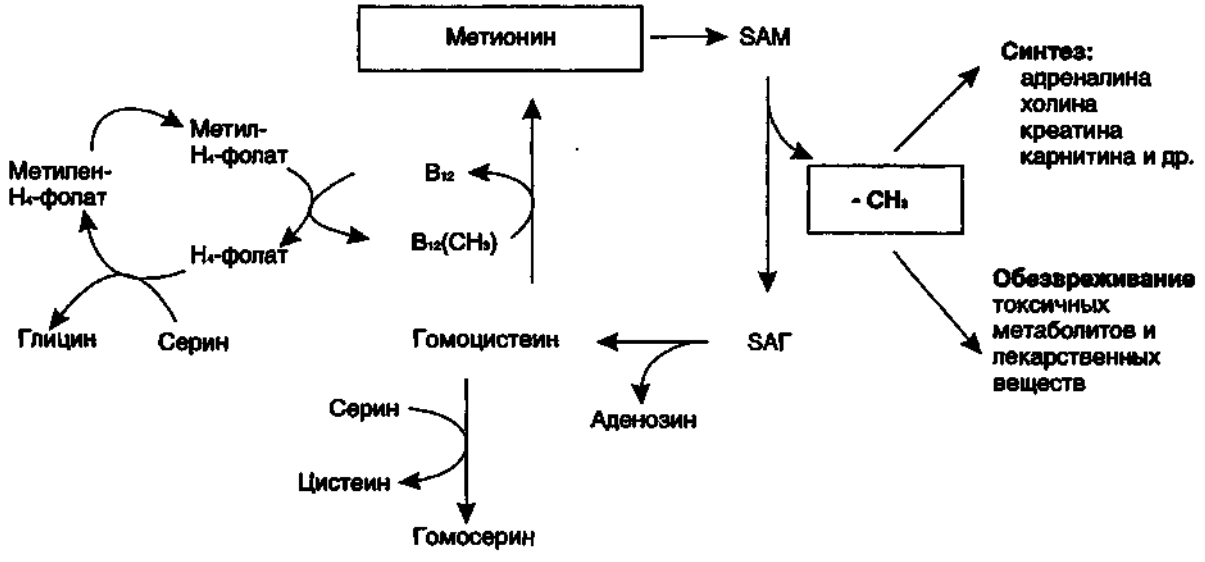



**Рис. 9.12.** Метаболизм метионина.

**2. Для регенерации метионина необходимы витамины:**

А. $B_1$.

Б. $B_2$.

В. $B_{12}$.

Г. Пантотеновая кислота.

Д. Фолиевая кислота.

3. Почему именно SAM, а не метионин является донором метильной группы для синтеза и обезвреживания многих соединений?

4. Животным ввели метионин с меченой ($^{14}C$) метильной группой. Через некоторое время метка была обнаружена в креатине. Напишите реакции, в результате которых это произошло.

---

# ТЕМА 9.12. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА В РАЗНЫХ ТКАНЯХ

1. **Фенилаланин – незаменимая аминокислота,** так как в клетках животных **не синтезируется бензольное кольцо.**

2. **Основной путь метаболизма фенилаланина** начинается с его **гидроксилирования,** в результате которого **образуется тирозин.** Эта реакция катализируется специфической монооксигеназой – **фенилаланингидроксилазой, коферментом** которой является **тетрагидробиоптерин** (ТГБП) (рис. 9.13). **Для регенерации** последнего **используется NADPH+H⁺.**

3. **Тирозин** – условно заменимая кислота. Синтезируется только из фенилаланина. Примерно 90% фенилаланина превращается в тирозин.

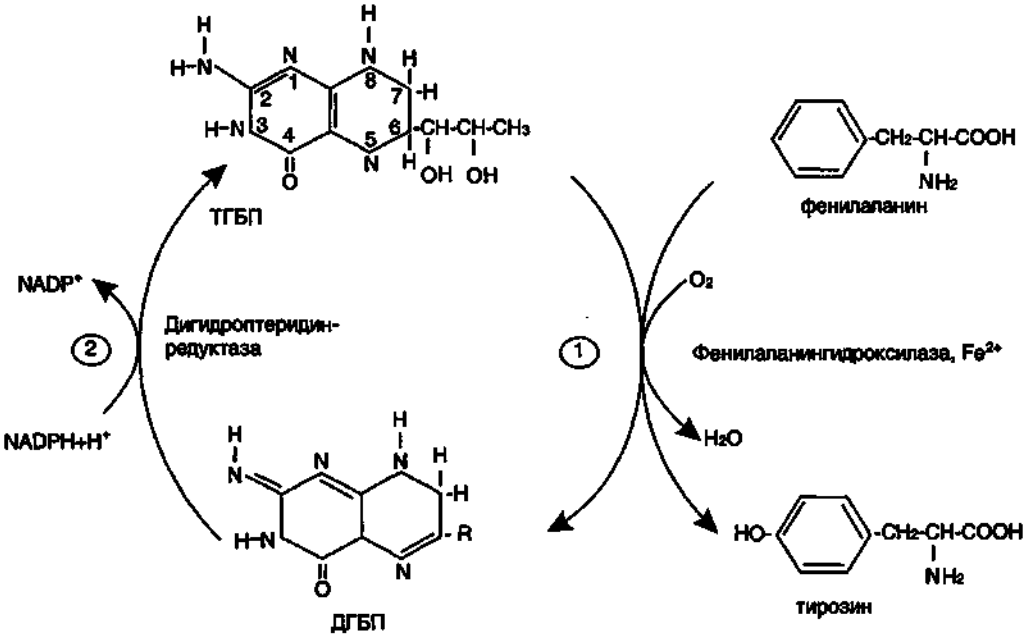



**Рис. 9.13.** Реакция гидроксилирования фенилаланина и регенерация тетрагидробиоптерина.
Здесь и на рис. 9.14: ДГБП – дигидробиоптирин, ТГБП – тетрагидробиоптерин.

4. **Катаболизм Фен и Тир происходит в печени.** В результате ряда реакций образуется фумарат и ацетоацетат (рис. 9.14). Фумарат используется для синтеза глюкозы (глюконеогенез) или окисляется. Ацетоацетат – кетоновое тело, которое окисляется до конечных продуктов с выделением энергии. Следовательно, Фен и Тир относятся к смешанным (гликокетогенным) аминокислотам по судьбе безазотистого остатка.

5. **Превращение гомогентизиновой кислоты** в фумарилацетоацетат сопровождается **расщеплением ароматического кольца диоксигеназой.**

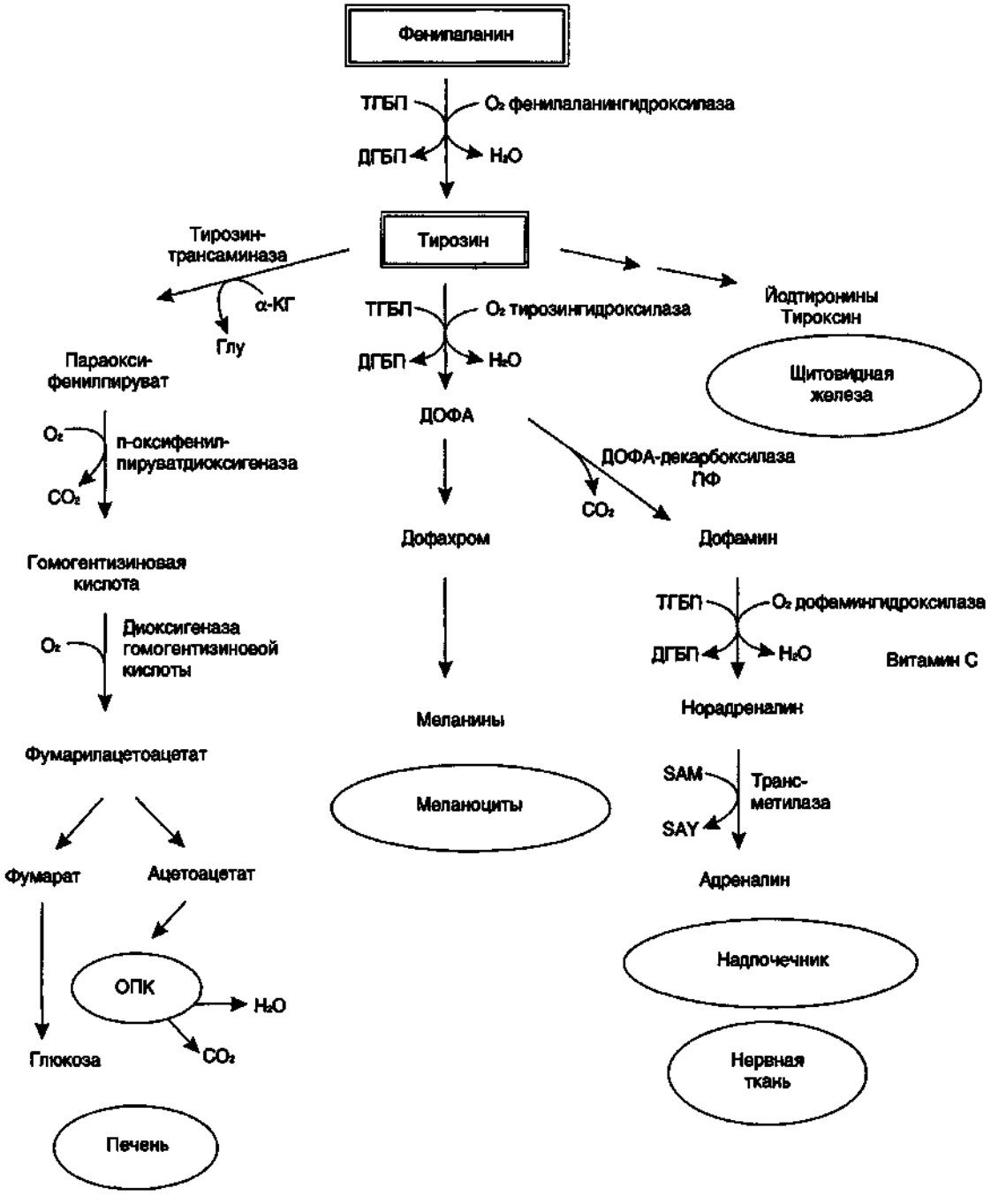
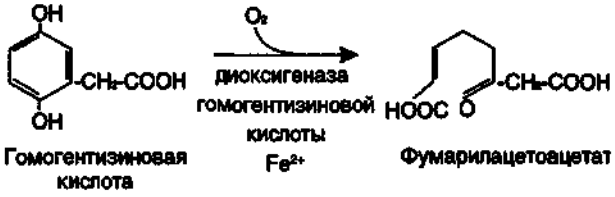



**Рис. 9.14.** Пути превращения фенилаланина и тирозина в разных тканях.




Гомогентизиновая кислота — Фумарилацетоацетат

Почти все процессы расщепления ароматических колец в биологических системах катализируются диоксигеназами.

Для катализа диоксигеназам необходимы **кофакторы $Fe^{2+}$** или **гем** (для некоторых $Cu^{+}$), а для многих **витамин С**.

6. В мозговом веществе надпочечников и нервной ткани **тирозин является предшественником катехоламинов** (дофамина, норадреналина, адреналина; см. рис. 9.14).

7. Тирозин под действием специфической монооксигеназы — **тирозингидроксилазы** — превращается в ДОФА. Для протекания реакции необходимы ТГБП, $O_2$ и $Fe^{2+}$ (реакция аналогична гидроксилированию фенилаланина; см. рис. 9.13). **Тирозингидроксилаза** найдена только **в надпочечниках и катехоламинергических нейронах** (преимущественно в их нервных окончаниях). **Физиологическая роль тирозингидроксилазы** чрезвычайно велика, так как этот **фермент является регуляторным** и определяет **скорость синтеза катехоламинов**. Одна из функций последних — регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы.

8. **Активность тирозингидроксилазы** значительно **изменяется в результате:**

- **аллостерической регуляции** по принципу отрицательной обратной связи **норадреналином;**
- **фосфорилирования-дефосфорилирования;** в результате **фосфорилирования** с участием **цАМР-зависимой протеинкиназы** снижается $K_м$ для кофермента ТГБП и сродство фермента к норадреналину, в результате чего происходит **активация тирозингидроксилазы;**
- **количество фермента регулируется** на уровне транскрипции.

9. **В щитовидной железе тирозин** является **предшественником гормонов йодтиронинов** (в частности, тироксина).

10. **В меланоцитах** — пигментных клетках кожи, сетчатки глаз — **тирозин является предшественником пигментов меланинов** (см. рис. 9.14).

## 9.12.1. Задания

1. Напишите формулами и выучите реакции катаболизма Фен в печени. Укажите ферменты и коферменты.
2. Обратите внимание на то, что реакция превращения Фен в Тир является основным путем метаболизма Фен и единственным путем для синтеза Тир в организме.
3. Напишите формулами и выучите реакции синтеза катехоламинов. Укажите ферменты. Запишите название тканей, в которых сиитезируются катехоламины. Обратите внимание на роль метионина в образовании адреналина.
4. Выпишите регуляторную реакцию синтеза катехоламинов. Укажите фермент, кофермент и компоненты, необходимые для протекания этой реакции.

## 9.12.2. Проверьте ваши знания

1. **Укажите, где синтезируются:**
   - А. Печень.
   - Б. Почки.
   - В. Надпочечники.
   - Г. Меланоциты.
   - Д. Щитовидная железа.

   1. Меланины.
   2. Йодтиронины.
   3. Адреналин.
   4. Гомогентизиновая кислота.
2. **В синтезе Тир участвует:**
   - А. Пиридоксальфосфат.
   - Б. Тетрагидрофолиевая кислота.
   - В. NADPH.
   - Г. NADH.
   - Д. Тетрагидробиоптерин.
3. **Катаболизм Фен начинается с реакции:**
   - А. Декарбоксилирования.
   - Б. Трансметилирования.
   - В. Дегидрирования.
   - Г. Гидроксилирования.
   - Д. Трансаминирования.
4. **Дополните схему недостающими компонентами:**

   Фен → 1 → 2 → 3 → 4 → Адреналин
5. **Сравните ферменты:**
   - А. Фенилаланинтрансаминаза.
   - Б. Фенилаланингидроксилаза.
   - В. Тирозингидроксилаза.
   - Г. Дофамингидроксилаза.
   - Д. ДОФА-декарбоксилаза.

   1. Необходим для синтеза Тир.
   2. Участвует в образовании ДОФА.
   3. Катализирует синтез дофамина.
6. **Вспомнив процесс глюконеогенеза, дополните схему:**

   Тир → . . . → ЩУК → . . . → Глюкоза.

# 9.13. БИОГЕННЫЕ АМИНЫ: СИНТЕЗ, ИНАКТИВАЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

1. Некоторые **аминокислоты** и их производные **могут подвергаться декарбоксилированию** – отщеплению α-карбоксильной группы. **Продуктами** реакции **являются $CO_2$ и биогенные амины** (табл. 9.4).




2. В образовании биогенных аминов участвуют **ферменты декарбоксилазы, коферментом которых является пиридоксальфосфат (кроме гистидиндекарбоксилазы).**

3. Биогенные амины являются биологически активными веществами, выполняют функцию нейромедиаторов (серотонин, дофамин, ГАМК), гормонов (норадреналин, адреналин), регуляторных факторов местного действия (гистамин).

4. Гистамин образуется путем декарбоксилирования из гистидина в тучных клетках соединительной ткани, образует комплекс с белками и сохраняется в секреторных гранулах, секретируется в кровь при повреждении ткани (удар, ожог, воздействие эндо- и экзогенных веществ).

5. Гистамин:
- стимулирует секрецию желудочного сока, слюны (пищеварительный гормон);
- вызывает – расширение сосудов, покраснение кожи, отечность ткани;
- участвует в развитии аллергической реакции;
- повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки, снижает артериальное давление (но увеличивает внутричерепное давление, вызывает головную боль);
- сокращает гладкую мускулатуру легких, вызывает удушье;
- выполняет роль нейромедиатора.

6. **В печени** превращение гистидина катализирует фермент **гистидаза**. Наследственный дефект гистидазы вызывает накопление гистидина в организме и развитие **гистидинемии**, которая проявляется задержкой в умственном и физическом развитии детей. **Ферменты гистидаза и уроканиназа** (рис. 9.15) **являются гепатоспецифическими**, поэтому их определение используется в клинике для диагностики поражений печени.

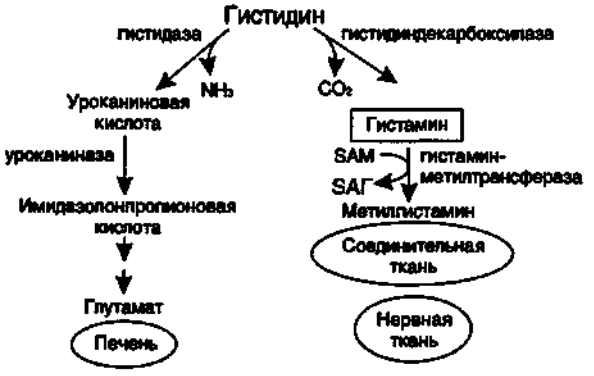



**Рис. 9.15. Обмен гистидина в разных тканях.**

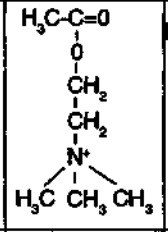
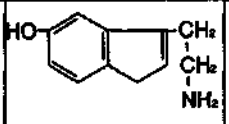
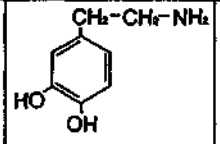
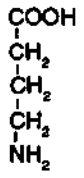
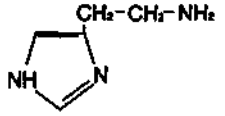
7. **В нервных клетках декарбоксилирование глутамата** (отщепляется α-карбоксильная группа) приводит к **образованию ГАМК**, которая является **основным тормозным медиатором.** При инактивации ГАМК трансаминируется и превращается в сукцинат, следовательно, ее обмен связан с ЦТК. ГАМК в виде препаратов гаммалона или аминалона применяют **при нарушениях мозгового кровообращения, умственной отсталости, эндогенных депрессиях и травмах головного мозга.**

8. Биогенный амин **ацетилхолин** синтезируется в нервной ткани. Предшественником его является серин:




Нарушение образования ацетилхолина в синапсах может вызвать **миастению** – мышечную слабость.

**Таблица 9.4.** Биологическая роль и предшественники некоторых биогенных аминов

| Аминокислоты | Серин | Триптофан | Тирозин | Глутаминовая кислота | Гистидин |
|---|---|---|---|---|---|
| Продукты декарбоксилирования | Этаноламин | Триптамин | | γ-Аминомасляная кислота | Гистамин |
| Биологически активные вещества | Ацетилхолин | Серотонин | Дофамин | ГАМК | Гистамин |
| Формула |  |  |  |  |  |
| Физиологическая роль | Возбуждающий медиатор вегетативной нервной системы | Возбуждающий медиатор средних отделов мозга | Медиатор среднего отдела мозга | Тормозной медиатор высших отделов мозга | Медиатор воспаления, аллергических реакций, пищеварительный гормон |

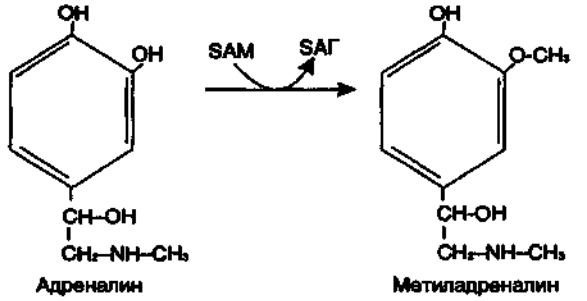
9. **Серотонин — нейромедиатор проводящих путей**, образуется в гипоталамусе из аминокислоты **триптофана**:



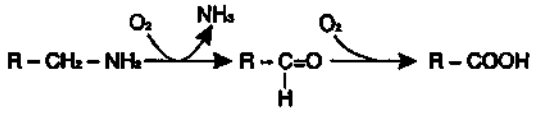

10. К биогенным аминам относятся и **катехоламины** (дофамин, норадреналин и адреналин). **Дофамин**, в частности, является **медиатором среднего отдела мозга. Норадреналин** — тормозной **медиатор синаптической нервной системы и разных отделов головного мозга**, но может выполнять функцию возбуждающего медиатора в **гипоталамусе. Адреналин** — **гормон** интенсивной физической работы, который синтезируется при стрессе и регулирует основной обмен, а также усиливает сокращение сердечной мышцы.

11. **Инактивация биогенных аминов** происходит путем:

- **метилирования с участием SAM под действием метилтрансфераз — гистамина, адреналина, норадреналина.**




- **окисления ферментами моноаминоксидазами (МАО)** с коферментом FAD — **дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК.** При окислении биогенных аминов происходит дезаминирование и образование альдегида, а затем кислоты, которые выводятся почками:




12. Нарушение синтеза некоторых биогенных аминов может вызывать различные заболевания. **Недостаточность дофамина** в черной субстанции мозга **приводит к болезни Паркинсона.** Это одна из самых распространенных неврологических болезней (частота встречаемости 1:200 среди людей старше 60 лет). При этом заболевании снижена активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы. Заболевание сопровождается 3 основными симптомами: акинезией (скованность движений), ригидностью (напряжение мышц), тремором (непроизвольное дрожание). Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому для лечения паркинсонизма используются следующие принципы:

- **заместительная терапия** препаратами — предшественниками дофамина (производными ДОФА): леводопой, мадопаром, накомом и др.;
- **подавление инактивации дофамина** ингибиторами МАО: депренилом, ниаламидом, пиразидолом и др.

**Депрессивные состояния** часто связаны со снижением в нервных клетках содержания дофамина и норадреналина.

Гиперсекреция дофамина в височной доле мозга наблюдается при **шизофрении.**

## 9.13.1. Задания

1. Напишите формулами реакцию образования гистамина, укажите фермент. В каких клетках она происходит? Назовите способ инактивации гистамина, напишите реакцию.
2. Напишите формулами реакцию образования ГАМК, укажите аминокислоту-предшественник, фермент, кофермент. Какова биологическая роль ГАМК?
3. Напишите реакцию инактивации ГАМК, укажите фермент, кофермент.
4. Напишите реакции синтеза и инактивации дофамина, укажите ферменты, коферменты в реакциях.
5. Напишите 2 возможные реакции инактивации норадреналина, укажите ферменты, коферменты.
6. Объясните механизм действия лекарственных препаратов – ингибиторов МАО.
7. Назовите лекарственный препарат, применяющийся при лечении миастении. (раздел «Ферменты»).На чем основано его действие?

## 9.13.2. Проверьте ваши знания

1. **Назовите аминокислоты – предшественники биогенных аминов:**
   А. Триптофан.
   Б. Серин.
   В. Глутамат.
   Г. Тирозин.
   1. Ацетилхолин.
   2. ГАМК.
   3. Серотонин.
   4. Дофамин.
   5. Норадреналин.
2. **Выберите витамины, необходимые для синтеза и инактивации биогенных аминов:**
   А. Синтез.
   Б. Инактивация.
   В. Оба процесса.
   Г. Ни один.
   1. Пантотеновая кислота.
   2. Пиридоксин.
   3. Рибофлавин.
   4. Никотиновая кислота.
3. **Назовите способы инактивации биогенных аминов:**
   А. Окисление.
   Б. Трансаминирование.
   В. Метилирование.
   Г. Декарбоксилирование.
   Д. Фосфорилирование.
4. Какие лекарственные препараты можно рекомендовать при паркинсонизме, основной причиной которого является недостаточное образование дофамина? Объясните механизм их действия.
5. Объясните, почему ГАМК в виде препаратов аминалона или гаммалона используется в клинике при лечении заболеваний, связанных с резким возбуждением коры головного мозга?

# РАЗДЕЛ 10. **ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ**

10.1. Функции нуклеотидов и их производных в организме
10.2. Биосинтез и катаболизм пуриновых рибонуклеотидов. Нарушения метаболизма, приводящие к развитию подагры
10.3. Биосинтез и катаболизм пиримидиновых рибонуклеотидов. Оротацидурия
10.4. Биосинтез дезоксирибонуклеотидов
10.5. Ферменты синтеза рибо- и дезоксирибонуклеотидов как мишени для действия противовирусных и противоопухолевых препаратов

# ТЕМА 10.1. ФУНКЦИИ НУКЛЕОТИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ОРГАНИЗМЕ

**Нуклеотиды и их производные** выполняют многообразные функции в организме, участвуя:

- в синтезе нуклеиновых кислот и нуклеотидных коферментов;
- в реакциях запасания и использования энергии;
- в образовании активных форм сахаров, азотистых оснований, сульфатов и метионина;
- в трансдукции сигналов в клетку, являясь вторичными вестниками действия на клетку гормонов, факторов роста, нейромедиаторов и других регуляторных молекул.

## 10.1.1. Задания

Систематизируйте знания о функциях нуклеотидов. Для этого перенесите в тетрадь и заполните табл. 10.1. В ходе этой работы, пользуясь учебником «Биологическая химия», вспомните значение нуклеотидов в трансдукции сигналов, синтез нуклеиновых кислот и белков, регуляцию дыхания, образование углеводов, сложных липидов, аминокислот и обезвреживание веществ.

**Таблица 10.1.** Функции нуклеотидов и их производных

| Нуклеотиды и их производные | Функции |
|---|---|
| ATP, GTP | |
| ATP, GTP, UTP, CTP | |
| dATP, dGTP, dCTP, dTTP | |
| NAD, NADP, FAD, HSKoA | |
| S-аденозилметионин | |
| cAMP, cGMP | |
| UDP-Глк, UDP-Гал, GDP-манноза, UDP-N-ацетил-Глк-амин, CMP-ацетилнейраминовая кислота | |
| CDP-холин, CDP-этаноламин | |
| ATP/ADP | |
| UDP-глюкуроновая кислота, фосфоаденозилфосфосульфат | |

## 10.1.2. Проверьте ваши знания

1. **Выберите положения, правильно характеризующие функции ATP в организме:**
   А. Продукт окислительного фосфорилирования.
   Б. Источник энергии при связывании аа-тРНК с рибосомой.
   В. Субстрат аденилатциклазы.
   Г. Донор фосфата в реакциях, катализируемых протеинкиназами.
   Д. Источник энергии для транспорта веществ путем облегченной диффузии.
2. 
   А. NAD.
   Б. NADP.
   В. NADPH.
   Г. HSKoA.
   Д. FAD.
   1. Участвует в реакциях, катализируемых трансферазами и лигазами.
   2. Прочно связан с белковой частью фермента, встроенного во внутреннюю мембрану митохондрий.
   3. Кофермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
3. **Сопоставьте свойства и функции нуклеотидов и их производных:**
   А. cAMP.
   Б. ATP.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Является регулятором метаболических процессов.
   2. Расходуется в процессе работы ряда ионных каналов.
   3. Субстрат фосфодиэстеразы.
   4. Транспортируется в митохондрии с помощью транслоказ.

# ТЕМА 10.2. БИОСИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ ПУРИНОВЫХ РИБОНУКЛЕОТИДОВ. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ПОДАГРЫ

1. Последовательность реакций, которая ведет к образованию пуриновых нуклеотидов, начинается с синтеза **5-фосфорибозил-1-дифосфата** – ФРДФ (он же пирофосфат – ФРПФ), являющегося общим предшественником фосфорибозы в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов.

2. Перенос амидной группы Глн на ФРДФ с образованием 5-фосфорибозил-1-амина катализирует регуляторный фермент синтеза пуриновых нуклеотидов **ФРДФ-амидотрансфераза**.

3. В синтезе пуриновых нуклеотидов не образуется свободное азотистое основание, а пуриновое кольцо формируется на остатке рибозо-5-фосфата при участии молекулы **глицина, амидного азота Глн, α-$NH_2$-группы Асп, $CO_2$** и одноуглеродных производных: **метенил- и формил-$H_4$-фолата** (см. раздел 9).

4. Синтезируется первый пуриновый нуклеотид – **инозиновая кислота (IMP)**, которая двумя последовательными реакциями может превращаться в AMP или в GMP (рис. 10.1).

5. Печень является основным местом образования пуриновых нуклеотидов. Она снабжает пуринами ткани, не способные к их синтезу: эритроциты, полиморфно-ядерные лейкоциты и частично мозг.

6. Синтез нуклеозиддифосфатов (NDP) и нуклеозидтрифосфатов (NTP) происходит при участии ATP и ферментов: **нуклеозидмонофосфат** (NMP)- и **NDP-киназ**. Например, AMP-киназа (миокиназа) катализирует реакцию:

$$AMP + ATP \Leftrightarrow 2\,ADP$$

GMP-киназа катализирует: $GMP + ATP \longrightarrow GDP + ADP$

NDP-киназа превращает NDP в NTP:

$$NDP + ATP \longrightarrow NTP + ADP$$

7. **AMP, GMP и IMP ингибируют** ключевые реакции своего синтеза по **механизму отрицательной обратной связи** (см. рис. 10.1). Первые 2 фермента отвечают за скорость синтеза пуриновых нуклеотидов по основному пути, и их ингибирование происходит лишь при одновременном повышении концентрации AMP и GMP.

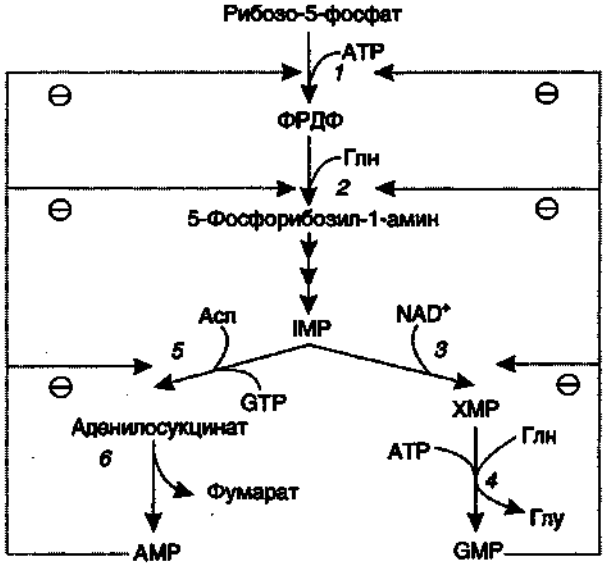



**Рис. 10.1.** Синтез пуриновых нуклеотидов и его регуляция.
XMP – ксантозин-5′-монофосфат.
*1* – ФРДФ-синтетаза; *2* – ФРДФ-амидотрансфераза; *3* – IMP-дегидрогеназа; *4* – GMP-синтетаза; *5* – аденилосукцинатсинтетаза; *6* – аденилосукциназа.

8. Скорость синтеза ФРДФ зависит от 2 факторов: доступности рибозо-5-фосфата и активности ФРДФ-синтетазы, регуляция активности которой имеет большее физиологическое значение, чем регуляция активности ФРДФ-амидотрансферазы.

**Аденилосукцинатсинтетаза** и **IMP-дегидрогеназа** являются **регуляторными ферментами** на пути превращения IMP в AMP и GMP. AMP снижает превращение IMP в аденилосукцинат, а GMP – превращение IMP в XMP, поэтому от них зависит сбалансированное содержание адениловых и гуаниловых нуклеотидов. Превращение IMP в аденилосукцинат в ходе синтеза AMP требует GTP, а превращение XMP в GMP – ATP. Перекрестная регуляция между путями использования IMP служит для того, чтобы снизить синтез одного пуринового нуклеотида при дефиците другого.

9. **Пуриновые нуклеотиды синтезируются «запасным путем» из азотистых оснований и нуклеозидов.** Этот

путь имеет вспомогательное значение, давая от 10 до 20% общего количества нуклеотидов. При этом используются азотистые основания, образующиеся в процессе катаболизма нуклеиновых кислот (**«путь спасения»**). Два фермента катализируют эти реакции:

а) **аденинфосфорибозилтрансфераза**, отвечающая за образование AMP из аденина и ФРДФ:

Аденин + ФРДФ ——————> AMP + $H_4P_2O_7$

б) **гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза**, которая использует в качестве субстратов гипоксантин и гуанин:

Гуанин + ФРДФ ——————> GMP

Гипоксантин + ФРДФ ——————> IMP

В результате совместного действия этих ферментов снижается выход конечного продукта обмена пуринов – мочевой кислоты.

10. **Другой «запасной путь»** включает фосфорилирование пуриновых нуклеозидов с помощью ATP. Так, **аденозинкиназа** катализирует фосфорилирование аденозина до AMP или дезоксиаденозина до dAMP:

Аденозин + ATP——→ AMP + ADP

11. Катаболизм пуриновых нуклеотидов приводит к образованию **мочевой кислоты**. Мононуклеотиды теряют фосфатный остаток гидролитически под действием фосфатаз или нуклеотидаз с образованием нуклеозидов. Дальнейшие **превращения аденозина** и **гуанозина в мочевую кислоту** показаны на рис. 10.2.

12. Последним ферментом, участвующим в превращении азотистых оснований в мочевую кислоту, является **ксантиноксидаза**. Она окисляет гипоксантин в ксантин и ксантин в мочевую кислоту с участием молекулярного кислорода. У человека мочевая кислота является конечным продуктом обмена и выводится из организма с мочой.

13. Полиморфизм ферментов, участвующих в синтезе пуриновых нуклеотидов de novo, сопровождается образованием белков с низкой ферментативной активностью или нечувствительных к действию аллостерических эффекторов. При этом нарушается регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов по механизму отрицательной обратной связи. Избыточно синтезирующиеся нуклеотиды подвергаются катаболизму, и образование мочевой кислоты повышается. Тот же результат получается при снижении активности «путей спасения» пуринов. Аденин, гуанин и гипоксантин не используются повторно, превращаются в мочевую кислоту, и возникает **гиперурикемия**. В норме содержание мочевой кислоты в сыворотке крови составляет 0,15–0,47 ммоль/л, в суточной моче – 400–600 мг. Следствием гиперурикемии (состояния организма, при котором содержание мочевой кислоты в сыворотке крови превышает уровень растворимости) является кристаллизация уратов в мягких тканях и связках, вызывающая воспалительный процесс, которой называется **подагрой**.

14. Наследственное нарушение пути реутилизации пуринов вызывает развитие у мальчиков **синдрома Леша–Нихена**, при котором отмечается резкое **снижение активности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы** или она полностью отсутствует. Эта патология сопровождается 3–6-кратной гиперпродукцией уратов, образованием камней в почках, умственной отсталостью, агрессивным поведением и нанесением себе увечий.

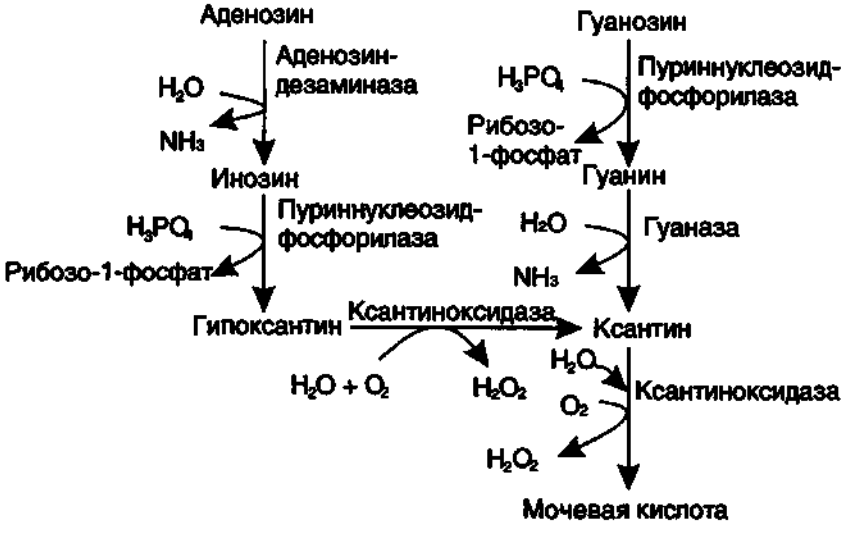



**Рис. 10.2. Образование мочевой кислоты из пуриновых нуклеозидов.**

15. Основным препаратом, который используется для лечения гиперурикемии, является **аллопуринол** – структурный аналог пурина. Ксантиноксидаза окисляет его в оксипуринол, который прочно связывается с активным центром фермента. При этом продукты катаболизма пуринов выделяются в виде гипоксантина, растворимость которого выше, чем мочевой кислоты.

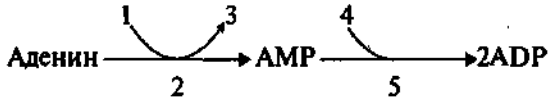
## 10.2.1. Задания

1. Напишите формулами 2 начальные реакции синтеза пуриновых нуклеотидов (до образования 5-фосфорибозил-1-амина).
2. Нарисуйте пуриновое кольцо и покажите происхождение в нем отдельных атомов.
3. Напишите реакции, в ходе которых IMP превращается в GMP и AMP.
4. Используя рис. 10.1, заполните табл. 10.2, указав названия регуляторных ферментов синтеза пуриновых нуклеотидов и их ингибиторы.

**Таблица 10.2. Регуляторные ферменты синтеза пуриновых нуклеотидов и их ингибиторы**

| Названия ферментов | Ингибиторы |
|---|---|
| | |
| | |
| | |
| | |

5. Напишите реакцию, в ходе которой происходит образование IMP из гипоксантина в одну стадию формулами. Укажите название и класс фермента.
6. Эритроциты не способны синтезировать нуклеотиды de novo и образуют их из азотистых оснований или нуклеозидов. Дополните схему превращения аденина в ADP недостающими компонентами, подобрав к цифрам буквы:

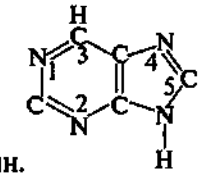



А. ATP.
Б. ФРДФ.
В. $H_4P_2O_7$.
Г. AMP-киназа.
Д. Аденинфосфорибозилтрансфераза.

7. Запомните ферменты, участвующие в катаболизме пуринов, научитесь писать схемы реакций, приводящие к образованию мочевой кислоты, и формулу мочевой кислоты.

## 10.2.2. Проверьте ваши знания

1. **К пронумерованным атомам пурина подберите соединения, которые используются в его синтезе:**



А. Глицин.
Б. Глутамин.
В. $CO_2$.
Г. Аспартат.
Д. Метенил-$H_4$-фолат.

2. **Реакции синтеза пуриновых рибонуклеотидов дополните недостающими компонентами, которые обозначены буквами:**

| | |
|---|---|
| 1. ФРДФ+?→5-Фосфорибозил-1-амин. | А. Глн. |
| 2. IMP + Асп + GTP → ? + Фумарат. | Б. AMP. |
| 3. Рибозо-5-фосфат + ATP → ? + AMP. | В. Глу. |
| 4. XMP + Глн + ? → GMP + Глу. | Г. ФРДФ. |
| | Д. ATP. |

**Решите задачу.**

3. Антибиотик азасерин – структурный аналог глутамина, является мощным ингибитором синтеза пуриновых нуклеотидов и применяется в химиотерапии опухолей. Зная происхождение атомов гетероциклического кольца пурина, определите, какие этапы синтеза IMP будут ингибированы при введении азасерина?

4.

А. AMP.
Б. GMP.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Образование идет через стадию окисления азотистого основания.
2. В ходе синтеза используется энергия GTP.
3. Предшественником остатка фосфорибозы в молекуле является ФРДФ.
4. В синтезе пуринового кольца используется метилен-$H_4$-фолат.

5.

а) напишите формулами реакции, катализируемые аденозиндезаминазой и пуриннуклеозидфосфорилазой.

б) подберите утверждения, правильно характеризующие ферменты:

А. Аденозиндезаминаза.
Б. Пуриннуклеозидфосфорилаза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Катализирует расщепление нуклеозидов с помощью $H_3PO_4$.
2. Участвует в метаболическом пути, приводящем к образованию мочевой кислоты.
3. Относится к классу гидролаз.
4. Катализирует обратимое превращение аденозина в инозин.

**6. Какие ферменты катаболизма пуриновых нуклеотидов катализируют следующие реакции?**

А. Ксантиноксидаза.
Б. Гуаназа.
В. Пуриннуклеозидфосфорилаза.
Г. Аденозиндезаминаза.
Д. Нуклеотидаза.

1. Образование аденозина из AMP.
2. Введение гидроксильной группы в положение $C_8$ пуринового кольца.
3. Превращение нуклеозида в азотистое основание.

**7. Выберите положения, правильно характеризующие свойства ксантиноксидазы:**

А. В рабочую часть фермента входит производное витамина PP.
Б. Одним из продуктов реакции является $H_2O_2$.
В. Фермент катализирует 2 последовательные необратимые реакции образования мочевой кислоты.
Г. Субстрат фермента гипоксантин имеет меньшую растворимость, чем мочевая кислота.
Д. Фермент обладает абсолютной специфичностью к субстрату.

---

# ТЕМА 10.3. БИОСИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ ПИРИМИДИНОВЫХ РИБОНУКЛЕОТИДОВ. ОРОТАЦИДУРИЯ

1. **Синтез UMP de novo**, включающий 6 последовательных стадий (рис. 10.3), протекает главным образом в цитозоле клеток при участии 3 ферментов, 2 из которых полифункциональны:

- первый полифункциональный фермент содержит домены, имеющие активность **карбамоилфосфатсинтетазы II** (КФС II), **аспартаттранскарбамоилазы** (АТК) и **дигидрооротазы** и катализирующие 3 первые реакции этого метаболического пути;
- митохондриальная **NAD-зависимая дигидрооротатдегидрогеназа** окисляет дигидрооротат в оротат;
- превращение азотистого основания оротата в нуклеотид и его последующее декарбоксилирование до UMP катализирует второй полифункциональный фермент, обнаруживающий **оротатфосфорибозилтрансферазную** и **оротатдекарбоксилазную** активности.

2. **NMP-** и **NDP-киназы** катализируют превращение NMP в полифосфорные производные за счет переноса фосфата ATP на NMP с образованием NDP и NTP.

3. **CTP-синтаза** превращает UTP в CTP, используя амидную группу Гln и энергию ATP для аминирования пиримидинового кольца.

4. **Аллостерически** регулируется активность 2 ферментов первого полифункционального комплекса: **КФС II ингибируется UTP и пуриннуклеотидами**, но **активируется ФРДФ**, а **АТК ингибируется CTP**, но **активируется ATP** (см. рис. 10.3). Количество обоих полифункциональных ферментов регулируется также на генетическом уровне путем репрессии и дерепрессии.

5. Подобно пуринам, пиримидиновые азотистые основания и нуклеозиды могут превращаться в нуклеотиды **«запасными путями»** в реакциях, катализируемых **пиримидинфосфорибозилтрансферазой и уридинцитидинкиназой.**

6. Синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов строго координируется: ФРДФ активирует оба синтеза, а накопление пурин- и пиримидиннуклеотидов ингибирует образование ФРДФ по механизму отрицательной обратной связи.

7. Описано редкое наследственное заболевание – оротацидурия, при котором в результате мутации в гене второго полифункционального фермента нарушается превращение оротата в UMP. С мочой выделяется до 1,5 г оротата (в 1000 раз больше, чем в норме), и развивается недостаточность пиримидиновых нуклеотидов. Для лечения оротацидурии используют уридин или цитидин в дозах от 0,5 до 1 г в сутки, которые с помощью нуклеотидкиназы превращаются в UMP или CMP в обход нарушенной реакции. UTP и CTP ингибируют регуляторные ферменты

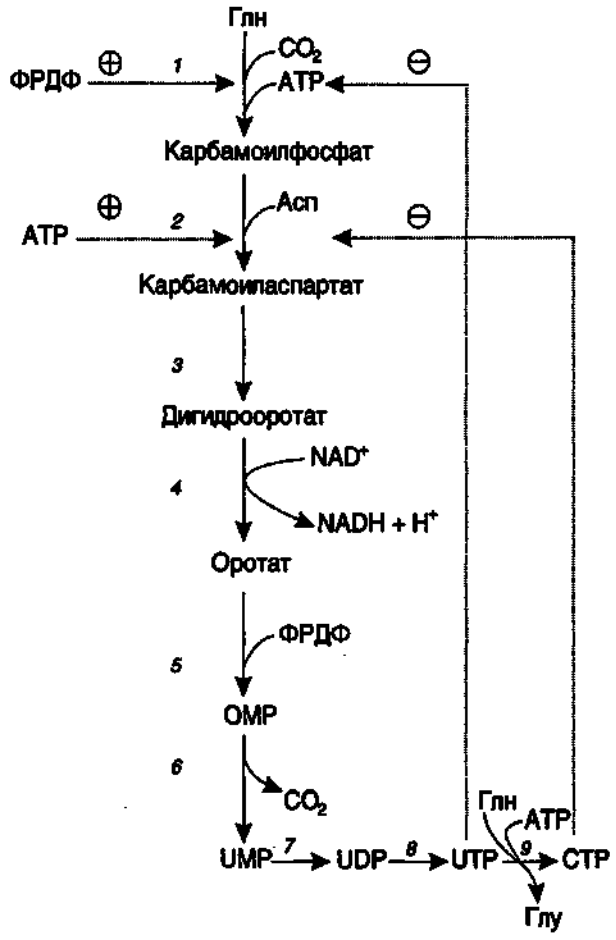
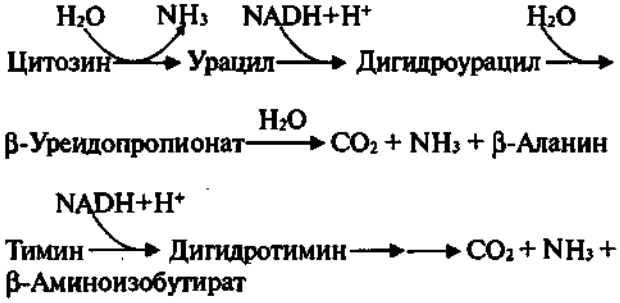



**Рис. 10.3.** Синтез пиримидиновых нуклеотидов и его регуляция. *OMP* – оротидинмонофосфат. *КФС II* катализирует реакции *1–3*, дигидрооротатдегидрогеназа – реакцию *4*, оротатфосфорибозилтрансфераза – реакции *5* и *6*, NMP-киназа – реакцию *7*, NDP-киназа – реакцию *8*, CTP-синтаза – реакцию *9*.

синтеза пиримидиновых нуклеотидов de novo и снижают синтез и выведение оротата с мочой.

8. Ферментные системы организма способны разрушать пиримидиновые основания с образованием следующих продуктов:



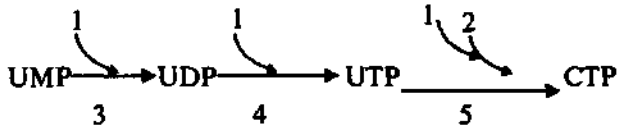

9. В отличие от конечных продуктов пуринового обмена продукты катаболизма пиримидинов хорошо растворимы в воде, причем β-аланин имеет физиологическое значение, содержится во многих тканях и в плазме крови в свободном виде или включается в состав мышечных пептидов карнозина и ансерина. Бактериальные клетки используют β-аланин для синтеза пантотеновой кислоты, которая входит в состав HSKoA.

10. β-Аминоизобутират, образующийся при распаде тимина, частично экскретируется с мочой, а частично трансаминируется, превращаясь в метилмалонил-КоА, а затем в сукцинил-КоА. В норме последний процесс не является сколько-нибудь существенным источником сукцинил-КоА.

## 10.3.1. Задания

1. Напишите формулами последовательность реакций синтеза пиримидиновых нуклеотидов до образования UMP. Укажите ферменты, катализирующие каждую из стадий процесса.
2. В изображенном вами метаболическом пути подчеркните регуляторные ферменты, укажите их активаторы и ингибиторы.

   Дополните схему превращения UMP в CTP недостающими компонентами, подобрав к цифрам буквы:




   А. NMP-киназа.
   Б. NDP-киназа.
   В. CTP-синтаза.
   Г. Глутамин.
   Д. ATP.
3. Напишите реакцию синтеза CMP с участием уридинцитидинкиназы.
4. Назовите фермент, с помощью которого можно превратить урацил в UMP в одну стадию, напишите схему реакции, катализируемой этим ферментом.

## 10.3.2. **Проверьте ваши знания**

**1. Дополните недостающими компонентами реакции синтеза пиримидиновых нуклеотидов, подобрав к цифрам буквы:**

А. ATP.
Б. UMP.
В. ФРДФ.
Г. Глн.
Д. Карбамоиласпартат.

1. $CO_2$ +? + 2ATP ——————> Карбамоилфосфат.
2. Карбамоилфосфат+Асп—> ? + $H_3PO_4$.
3. Оротат + ? ——————> OMP + $H_4P_2O_7$.
4. UMP + ?——————> UDP.
5. OMP ——————> $CO_2$ + ?

**2. Напишите схемы реакций синтеза UMP по «запасному пути» и de novo,** в которых участвуют макроэргические соединения. Назовите ферменты.

**3. Выберите положения, правильно характеризующие свойства КФС II:**

А. Фермент локализован в цитозоле клеток.
Б. Субстратами КФС II являются $CO_2$, $NH_3$ и 2 молекулы ATP.
В. Продукт реакции – карбамоилфосфат – является макроэргическим соединением.
Г. Фермент катализирует обратимую реакцию.
Д. Фермент входит в состав полифункционального фермента.

**4. Сравните свойства 2 ферментов: КФС I, участвующей в синтезе мочевины, и КФС II, вовлеченной в образование UMP de novo:**

А. КФС I.
Б. КФС II.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Локализована в митохондриях.
2. Катализирует синтез карбамоилфосфата.
3. Использует в качестве источника энергии 1 молекулу ATP.
4. Донором азота в катализируемой реакции является Глн.

**5. Подберите к перечисленным реакциям катализирующие их ферменты:**

А. Оротатфосфорибозилтрансфераза.
Б. OMP-декарбоксилаза.
В. CTP-синтаза.
Г. NMP-киназа.
Д. Уридинцитидинкиназа.

1. Осуществляет аминирование нуклеотида за счет амидной группы Глн.
2. Превращает азотистое основание в нуклеотид.
3. Катализирует фосфорилирование субстрата с образованием NDP.

**6.**

А. Продукт катаболизма пуринов.
Б. Продукт катаболизма пиримидинов.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Гипоксантин.
2. Аммиак.
3. Мочевая кислота.
4. $CO_2$.

---

# ТЕМА 10.4. **БИОСИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ**

1. Клетки, как правило, содержат в 5–10 раз больше РНК, чем ДНК. Пролиферирующие клетки для репликации генома нуждаются в дезоксинуклеозидтрифосфатах (dNTP), которые образуются путем прямого восстановления пуриновых и пиримидиновых NDP в дезоксипроизводные и последующего фосфорилирования dNDP-киназами с использованием ATP.

2. Восстановление всех рибонуклеотидов катализирует **рибонуклеотидредуктазный комплекс, который включает** собственно **рибонуклеотидредуктазу** (PHP), **белковый кофактор тиоредоксин** и систему его регенерации: фермент флавиновой природы **тиоредоксинредуктазу** и **NADPH** (рис. 10.4). Непосредственным восстановителем NDP является тиоредоксин, сульфгидрильные группы которого в ходе этой реакции окисляются.

3. PHP – аллостерический фермент, и его активность зависит от концентрационных соотношений дезоксирибонуклеотидов: dATP является ингибитором восстановления всех рибонуклеотидов.

4. Синтез dTMP из dUMP катализирует **тимидилатсинтаза** с участием $N^5$,$N^{10}$-метилен-$H_4$-фолата, за счет которого:

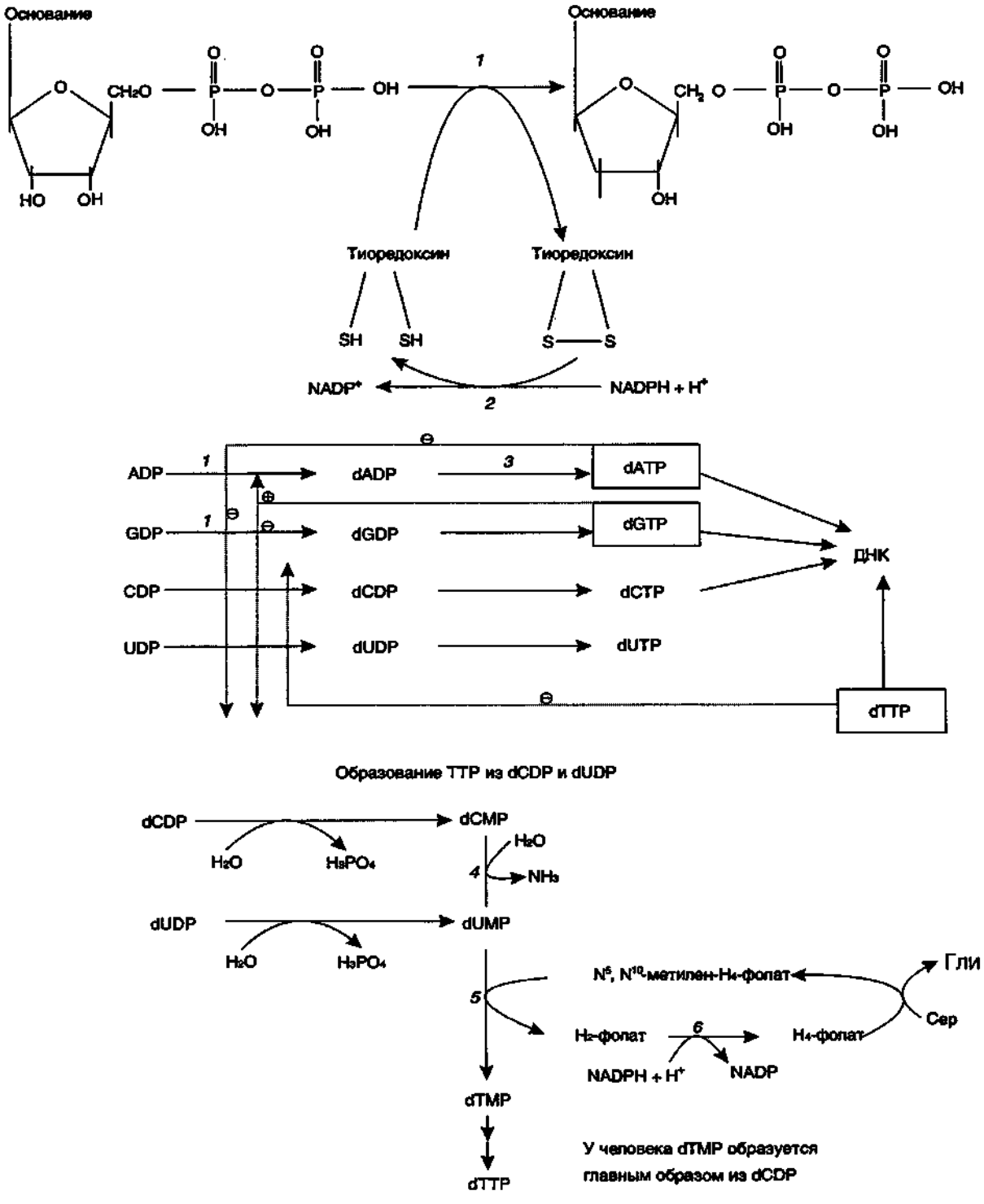



**Рис. 10.4.** Синтез дезоксирибонуклеотидов.
*1* – PHP; *2* – тиоредоксинредуктаза; *3* – нуклеозиддифосфаткиназа; *1, 2* – ферменты участвуют в восстановлении всех 4 рибонуклеотидов; *4* – dCMP-дезаминаза; *5* – тимидилатсинтаза; *6* – дигидрофолатредуктаза.
Ингибиторы синтеза дезоксирибонуклеотидов: природные: dATP, дезоксиаденозин – аллостерические ингибиторы PHP (*1*), dTTP – аллостерический ингибитор dCMP-дезаминазы (*4*); синтетические: 5-фторурацил, фторофур – ингибиторы тимидилатсинтазы (*5*); аминоптерин, метотрексат – конкурентные ингибиторы дигидрофолатредуктазы.

а) включается одиоуглеродный радикал в молекулу dUMP;

б) восстанавливается метиленовая группа в метильную.

**Скорость синтеза dTMP зависит** от скорости восстановления продукта реакции дигидрофолата в $H_4$-фолат с помощью **дигидрофолатредуктазы**. Образование dUMP осуществляется двумя путями: дефосфорилированием dUDP или дефосфорилированием dCDP и последующим гидролитическим дезаминированием dCMP с помощью **dCMP-дезаминазы**. В организме человека преобладает последний путь.

5. Количество ферментов РНР и тимидилатсинтазы регулируется на генетическом уровне по механизму индукции и зависит от скорости синтеза ДНК. Высокая активность РНР и тимидилатсинтазы наблюдается только тогда, когда клетки активно синтезируют ДНК и готовятся к делению.

6. Некоторое количество дезоксирибонуклеотидов может образовываться по **«запасному пути»** в реакциях, катализируемых **тимидинкиназой** и **дезоксицитидинкиназой**:

7. Дезоксицитидинкиназа фосфорилирует также дезоксигуанозин и дезоксиаденозин.

$$\text{Тимидин} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{тимидинкиназа}} \text{dTMP} + \text{ADP}$$

$$\text{dЦитидин} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{dЦитидинкиназа}} \text{dCMP} + \text{ADP}$$

## 10.4.1. Задания

1. Используя рис. 10.4, заполните табл. 10.3.

**Таблица 10.3.** Характеристики синтеза дезоксинуклеотидов

| Компоненты реакций | Биосинтез dADP, dGDP, dUDP, dCDP | Биосинтез dTMP |
|---|---|---|
| Субстраты<br>Ферменты<br>Доноры Н в реакциях восстановления<br>Донор $CH_3$-группы<br>Активаторы<br>Ингибиторы | | |

2.

а) напишите формулами реакцию, катализируемую тимидилатсинтазой, и схему превращений, в ходе которых продукт реакции дигидрофолат превращается в $N^5$, $N^{10}$-метилен-$H_4$-фолат;

б) напишите формулы соединений, которые являются источниками $C_1$-фрагмента, включающегося в молекулу dTMP, подчеркнув использующийся атом С.

2. Напишите реакцию превращения CDP в dCDP, изобразив схему сопряженного процесса, в ходе которого восстанавливается окисленный тиоредоксин. Назовите ферменты и кофермент.

3. У человека основным субстратом, из которого образуется dUMP, является dCDP. Изобразите схему реакций, в ходе которых возможно такое превращение. Укажите названия ферментов и их класс.

## 10.4.2. Проверьте ваши знания

1. **Высокая активность РНР-комплекса и тимидилатсинтазы наблюдается в клетках:**
   А. Эмбрионов.
   Б. Мозга.
   В. Опухолей.
   Г. Стволовых кроветворных.
   Д. Желудочно-кишечного тракта.
2. **Компонентом РНР-комплекса, участвующим в непосредственном восстановлении гидроксильной группы в положении $C_2$ рибозы, является:**
   А. NADH.
   Б. NADPH.
   В. Тиоредоксин.
   Г. Тиоредоксинредуктаза.
   Д. $FADH_2$.
3. **Для превращения GDP в dGDP необходимы:**
   А. ATP.
   Б. РНР.
   В. NADPH.
   Г. Тиоредоксин.
   Д. Тиоредоксинредуктаза.
4. **В превращении dCDP в dTMP участвует:**
   А. Тимидилатсинтаза.
   Б. Дигидрофолатредуктаза.
   В. Фосфатаза.
   Г. dCMP-дезаминаза.
   Д. Серингидроксиметилтрансфераза.
5. **В активно делящихся клетках сильно возрастает скорость превращения тимидина в dTMP. Выберите компоненты, необходимые для протекания этой реакции:**
   А. Пиримидинфосфорибозилтрансфераза.
   Б. ФРДФ.
   В. ATP.
   Г. Тимидилатсинтаза.
   Д. Тимидинкиназа.

# ТЕМА 10.5. ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА РИБО- И ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аналоги пуринов и пиримидинов, их нуклеозиды и нуклеотиды широко используются в клинической медицине и научных исследованиях. Изменения в структуре гетероциклического кольца или углеводного компонента приводят к образованию соединений, токсический эффект которых обусловлен:

- ингибированием определенных ферментов, участвующих в синтезе нуклеотидов или нуклеиновых кислот;
- включением синтетических аналогов нуклеотидов в РНК или ДНК, где они нарушают комплементарное взаимодействие азотистых оснований или удлинение полинуклеотидных цепей.

## 10.5.1. Задания

1. Ознакомьтесь с табл. 10.4, в которой приведены вещества, часто используемые в качестве лекарственных препаратов в химиотерапии опухолей и вирусных инфекций, обратив внимание на применение 5-фторурацила и аналогов фолиевой кислоты в лечении широкого спектра онкологических заболеваний.
2. Напишите схему синтеза dTMP и отметьте ферменты, активность которых будет снижена при введении 5-фторурацила и метотрексата.

## 10.5.2. Проверьте ваши знания

**1. Какие из перечисленных противоопухолевых препаратов ингибируют реакции, обозначенные буквами?**

А. Образование dTMP из dUMP.
Б. Образование dADP из ADP.
В. Восстановление тиоредоксина.
Г. Образование $H_4$-фолата из $H_2$-фолата.

1. Аминоптерин.
2. 5-Фторурацил.
3. Дезоксиаденозин.
4. Метотрексат.

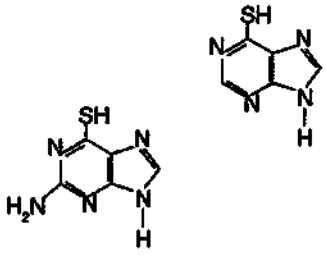
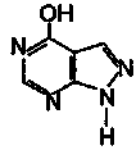
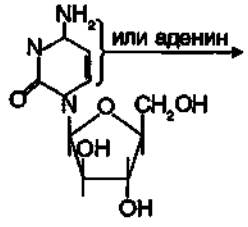
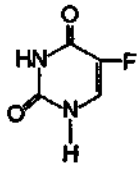
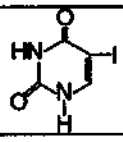
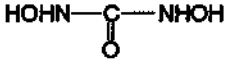
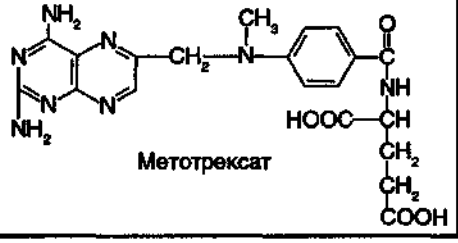
**2. Аналоги фолиевой кислоты являются мощными ингибиторами пролиферации, так как:**

А. Являются конкурентными ингибиторами дигидрофолатредуктазы.
Б. Нарушают синтез пуринового кольца.
В. Ингибируют превращение dUMP в dTMP.
Г. Снижают образование AMP и GMP из IMP.
Д. Нарушают превращение UTP в CTP.

**3. Аллопуринол применяют для облегчения состояний, сопровождающихся усиленным распадом нуклеиновых кислот. Выберите положения, правильно характеризующие механизм действия этого препарата:**

А. Мишенью действия препарата является ксантиноксидаза.
Б. В организме может превращаться в NMP.
В. В виде NMP ингибирует гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазу.
Г. Будучи NMP, ингибирует ФРДФ-амидотрансферазу.
Д. В присутствии аллопуринола распад пуриновых нуклеотидов останавливается на образовании аденина.

**Таблица 10.4.** Некоторые противоопухолевые и противовирусные препараты

| Соединения | Структурная формула | Механизм действия | Область применения |
|---|---|---|---|
| Аналоги пуринов<br>6-Меркаптопурин<br>Тиогуанин |  | Ингибиторы синтеза пуринов de novo, так как в организме превращаются в рибонуклеотиды и ингибируют:<br>• ФРДФ-амидотрансферазу по механизму отрицательной обратной связи<br>• превращение IMP в GMP и AMP | Онкология, лечение разных видов лейкозов |
| Аллопуринол |  | Ингибирует ксантиноксидазу, останавливая катаболизм пуринов на образовании гипоксантина, который лучше растворим, чем мочевая кислота<br>Превращается в нуклеотид, ингибирует ФРДФ-амидотрансферазу и снижает синтез пуринов | Разные гематобластозы, цитотоксическая и лучевая терапия, когда отмечается увеличенный распад нуклеиновых кислот<br>Подагра, синдром Леша–Нихана |
| Аденинарабинозид и цитарабин |  | Превращается в dNTP и ингибирует ДНК-полимеразу | Острые лейкозы, лимфогранулематоз, лимфосаркома |
| Аналоги пиримидинов:<br>5-фторурацил |  | Превращается в рибо- и дезоксирибонуклеотиды:<br>• как аналог 2'-dUMP блокирует тимидилатсинтазу<br>• включается в РНК и нарушает созревание первичных транскриптов | Лечение солидных опухолей желудка, прямой кишки, молочной железы и др. |
| 5-йодурацил |  | В виде dNTP включается в ДНК и нарушает прочтение генетической информации | Лечение герпесных инфекций |
| Гидроксимочевина |  | Ингибирует РНР, снижает образование dNDP | Онкология |
| Метотрексат и аминоптерин |  | Аналоги фолата, ингибируют дигидрофолатредуктазу и снижают синтез пуриновых нуклеотидов и dTMP | Разные формы рака |

# РАЗДЕЛ 11. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

11.1. Роль гормонов в регуляции метаболизма. Иерархия регуляторных систем. Классификация гормонов по химическому строению и биологическим функциям
11.2. Биологическое действие гормонов
11.3. Строение и биосинтез пептидных гормонов
11.4. Строение и биосинтез йодтиронинов
11.5. Строение и биосинтез кортикостероидов
11.6. Регуляция обмена основных энергоносителей при нормальном ритме питания
11.7. Изменение гормонального статуса и метаболизма при голодании
11.8. Изменение гормонального статуса и метаболизма при сахарном диабете
11.9. Регуляция водно-солевого обмена. Роль вазопрессина, альдостерона и ренин-ангиотензиновой системы
11.10. Регуляция обмена $Ca^{2+}$ и фосфатов. Строение, синтез и механизм действия паратгормона, кальцитриола и кальцитонина

# ОСНОВНЫЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА И МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ

Для нормального функционирования многоклеточного организма необходима взаимосвязь между отдельными клетками, тканями и органами. Эту взаимосвязь осуществляют **четыре основные системы регуляции:**

1. Центральная и периферическая нервная система через нервные импульсы и нейромедиаторы.
2. Эндокринная система через эндокринные железы и гормоны, которые секретируются в кровь и влияют на метаболизм различных клеток-мишеней.
3. Паракринная и аутокринная системы через различные соединения, которые секретируются в межклеточное пространство и взаимодействуют с рецепторами либо близлежащих клеток, либо той же клетки (эйкозаноиды, гормоны желудочно-кишечного тракта, гистамин, цитокины и др.; рис. 11.1).
4. Иммунная система через специфические белки (антитела, Т-рецепторы, белки главного комплекса гистосовместимости).

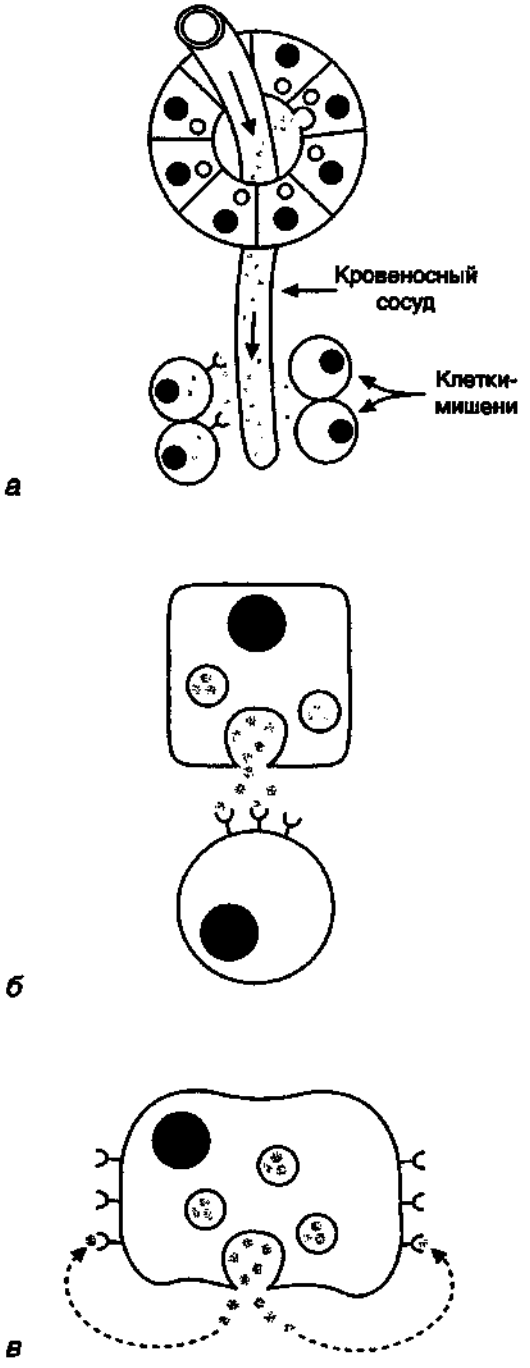



**Рис. 11.1. Эндокринная (*а*), паракринная (*б*) и аутокринная (*в*) системы регуляции метаболизма.**

**Y – рецептор; ● – гормон или другой сигнал.**

# ТЕМА 11.1. РОЛЬ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА. ИЕРАРХИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ. КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ И БИОЛОГИЧЕСКИМ ФУНКЦИЯМ

1. Гормоны – интегрирующие регуляторы, связывающие различные регуляторные механизмы и метаболизм в разных органах. Гормоны функционируют как химические посредники, переносящие сигналы, возникающие в различных органах и ЦНС.

2. Ответная реакция клетки на действие гормона очень разнообразна и определяется как химическим строением гормона, так и типом клетки, на которую направлено действие гормона.

3. Концентрация гормонов в крови очень низкая и может быстро изменяться. Это обеспечивается, во-первых, регуляцией их синтеза и секреции и, во-вторых, большой скоростью инактивации циркулирующих гормонов. Действие гормонов обычно

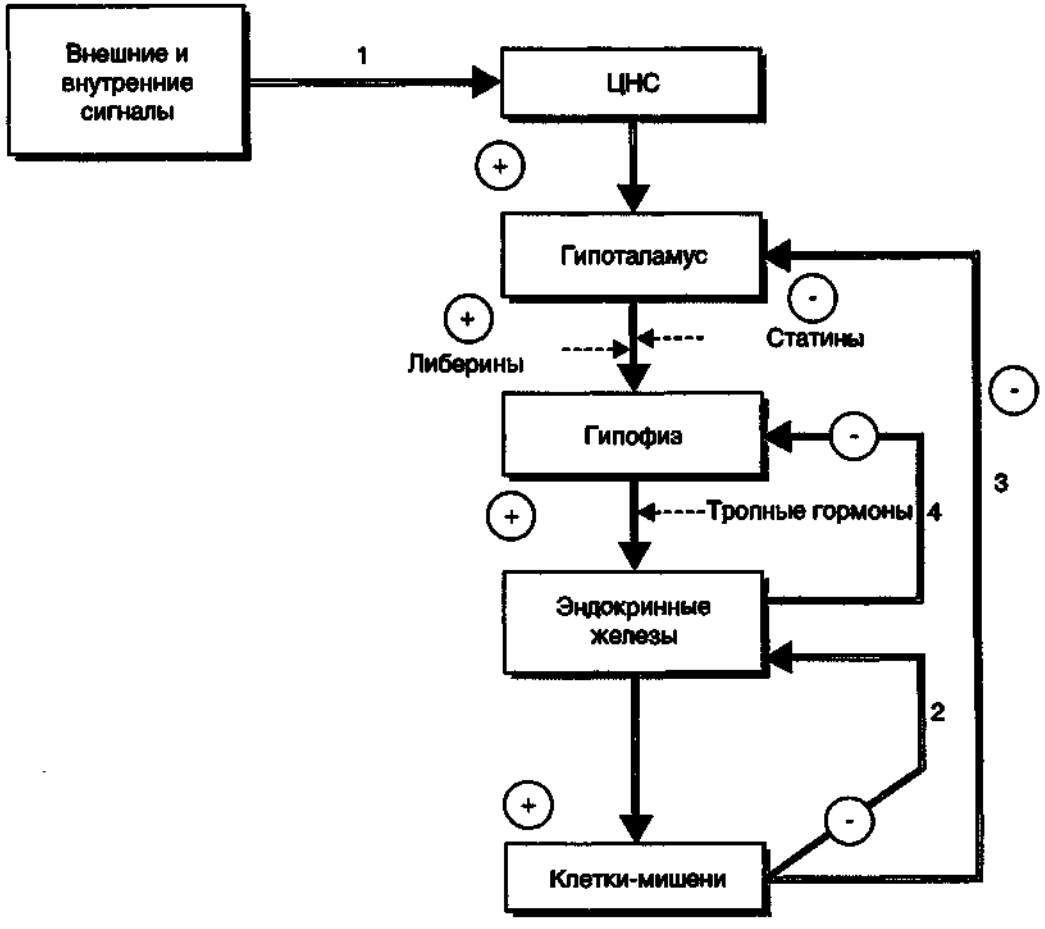



**Рис. 11.2. Взаимосвязь регуляторных систем организма.**
**+ – стимуляция синтеза и секреция гормонов; - – подавление синтеза и секреции гормонов (отрицательная обратная связь).**

кратковременно (это обеспечивается их быстрой инактивацией).

4. Синтез и секреция гормонов стимулируются внешними и внутренними сигналами, поступающими в ЦНС (рис. 11.2, 1). Эти сигналы по нервным связям поступают в гипоталамус, где стимулируют синтез пептидных гормонов (так называемых рилизинг-гормонов) – либеринов и статинов.

5. Либерины и статины транспортируются в переднюю долю гипофиза, где стимулируют или тормозят синтез тропных гормонов. Тропные гормоны гипофиза стимулируют синтез и секрецию гормонов периферических эндокринных желез, которые поступают в общий кровоток.

6. Некоторые гипоталамические гормоны сохраняются в задней доле гипофиза, откуда секретируются в кровь (вазопрессин, окситоцин).

7. Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях по механизму отрицательной обратной связи подавляет синтез гормонов, действуя либо на эндокринные железы, либо на гипоталамус (рис. 11.2, 2, 3); синтез и секреция тропных гормонов подавляются гормонами периферических желез (рис. 11.2, 4).

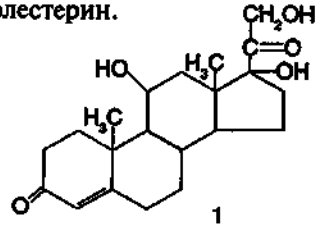
## 11.1.1. Задания

1. Запомните классификацию гормонов по химическому строению (табл. 11.1).

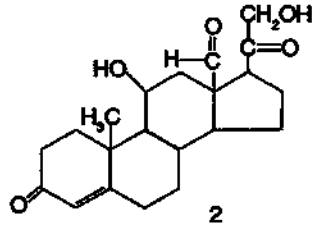
## 11.1.2. Проверьте ваши знания

1. **Подберите к структурным формулам соединений соответствующие названия:**

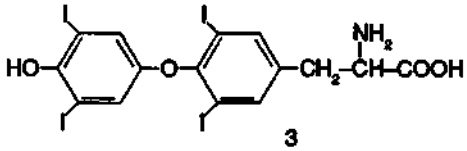
А. Кортизол.
Б. Альдостерон.
В. Тироксин.
Г. Холестерин.



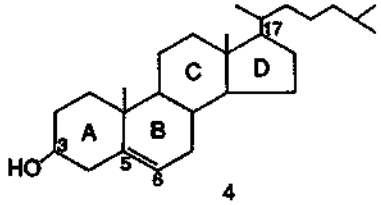
1



2



3



4

**Таблица 11.1.** Классификация гормонов по химическому строению

| Пептидный гормон | Стероид | Производное аминокислоты |
|---|---|---|
| Адренокортикотропный гормон (кортикотропин; АКТГ) | Альдостерон | Адреналин |
| Гормон роста (соматотропин; СТГ) | Кортизол | Норадреналин |
| Тиротропный гормон (тиротропин; ТТГ) | Кальцитриол | Трийодтиронин ($T_3$) |
| Лактогенный гормон (пролактин; ЛТГ) | Тестостерон | Тироксин ($T_4$) |
| Лютеинизирующий гормон (лютропин; ЛГ) | Эстрадиол | |
| Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) | Прогестерон | |
| Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) | | |
| Хорионический гонадотропин (ХГ) | | |
| Антидиуретический гормон (вазопрессин; АДГ) | | |
| Окситоцин | | |
| Паратироидный гормон (паратгормон; ПТГ) | | |
| Кальцитонин | | |
| Инсулин | | |
| Глюкагон | | |

**2. Либерины:**

А. Небольшие пептиды.

Б. Взаимодействуют с цитоплазматическими рецепторами.

В. Активируют секрецию тропных гормонов.

Г. Передают сигнал на рецепторы передней доли гипофиза.

Д. Вызывают секрецию инсулина.

**3. Укажите место синтеза перечисленных гормонов, выбрав соответствующий буквенный ответ:**

1. Адреналин.
2. Глюкагон.
3. Инсулин.
4. Тироксин.

А. Гипофиз.

Б. Поджелудочная железа.

В. Щитовидная железа.

Г. Надпочечник.

**4. Подберите к указанным гормонам регулируемые ими процессы:**

1. Кортизол.
2. Альдостерон.
3. Кальцитриол.
4. Прогестерон.

А. Обмен кальция и фосфатов.

Б. Репродуктивная функция.

В. Обмен углеводов, жиров, аминокислот.

Г. Водно-солевой обмен.

# ТЕМА 11.2. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ

1. Рецепторы гормонов могут быть расположены или в плазматической мембране, или внутри клетки (рис. 11.3 и 11.4). Взаимодействие гормонов с рецепторами высокоспецифично.

2. Под влиянием гормонов в клетках-мишенях скорость метаболизма меняется в результате изменения или активности ферментов, или количества ферментов (табл. 11.2).

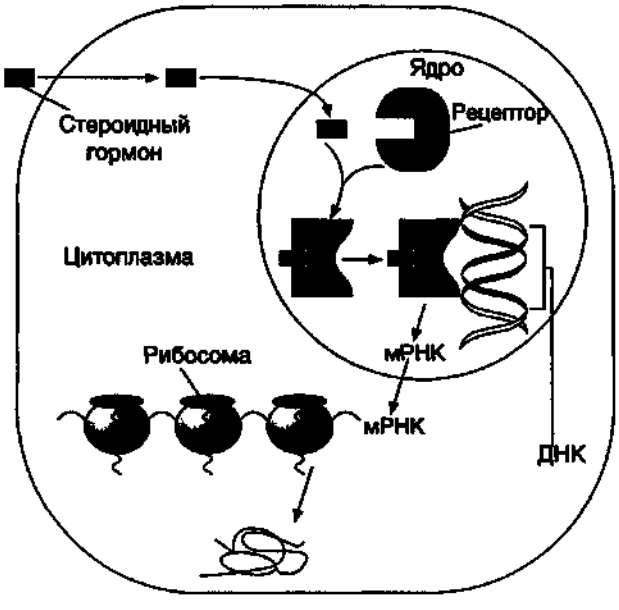



**Рис. 11.3.** Передача гормональных сигналов через внутриклеточные рецепторы. (Рецепторы стероидных гормонов могут находиться и в цитоплазме, и в ядре.)

## 11.2.1. Задания

**1.** Вспомните основные механизмы регуляции обмена ТАГ (см. раздел 8). Представьте последовательность передачи гормонального сигнала в клетки жировой ткани при участии глюкагона, начиная с его взаимодействия с рецептором до проявления физиологического эффекта.

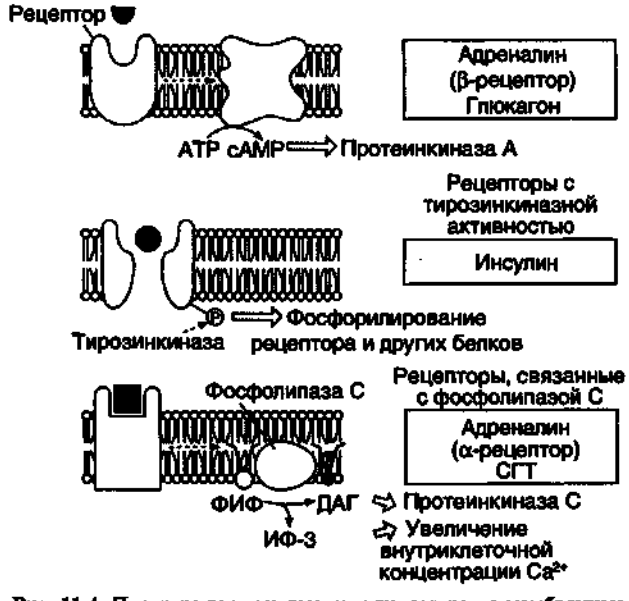
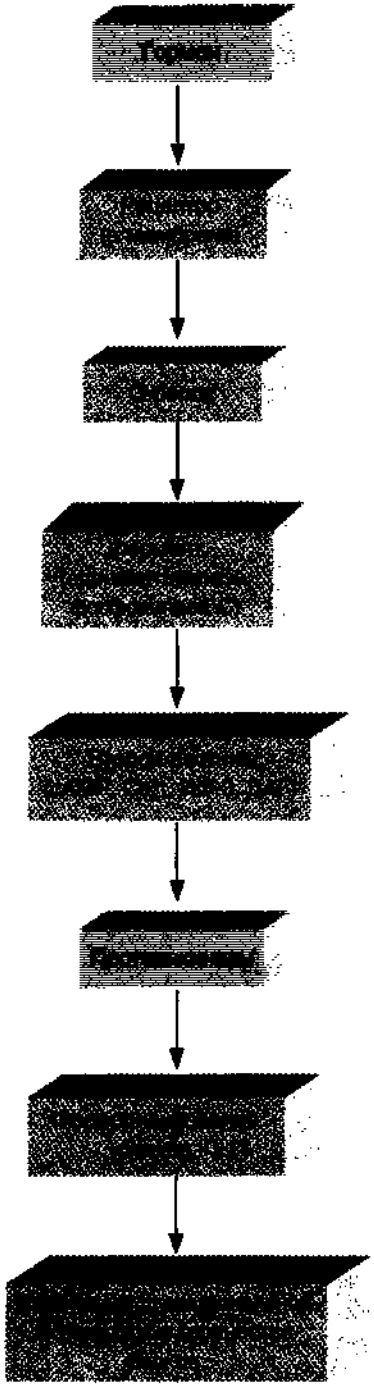
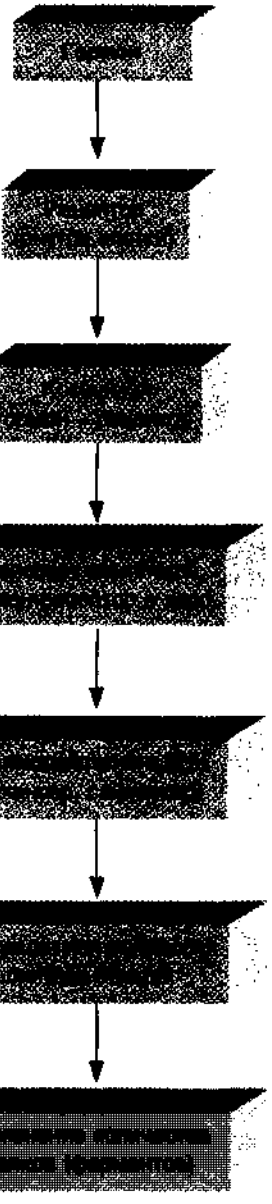



**Рис. 11.4.** Передача гормональных сигналов через мембранные рецепторы.
ФИФ – фосфатидилинозитолбисфосфат; ИФ-3 – инозитолтрифосфат; ДАГ – диацилглицерин.

**Таблица 11.2.** Основные этапы передачи гормональных сигналов

| Через мембранные рецепторы (пептидные гормоны, адреналин) | Через внутриклеточные рецепторы (стероидные гормоны, тироксин) |
|---|---|
|  |  |

2. Вспомните механизмы регуляции обмена углеводов в печени (см. раздел 6). Представьте последовательность событий, происходящих в печени под влиянием кортизола.

### 11.2.2. Проверьте ваши знания

1. **Выберите утверждения, правильно характеризующие стероидные гормоны:**
   А. Проникают в клетки-мишени.
   Б. Транспортируются кровью в комплексе со специфическими белками.
   В. Инициируют транскрипцию.
   Г. Взаимодействуют с хроматином и изменяют скорость транскрипции.
   Д. Участвуют в процессе трансляции.
2. **Глюкагон в жировой ткани активирует:**
   А. Гормоночувствительную ТАГ-липазу.
   Б. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу.
   В. Ацил-КоА-дегидрогеназу.
   Г. Липопротеинлипазу.
   Д. Пируваткиназу.
3. **Выберите неправильное утверждение. cAMP:**
   А. Участвует в мобилизации гликогена.
   Б. Второй вестник сигнала.
   В. Активатор протеинкиназы.
   Г. Кофермент аденилатциклазы.
   Д. Субстрат фосфодиэстеразы.
4. **Подберите правильные характеристики компонентам систем регуляции обмена гликогена:**
   А. Второй вестник сигнала.
   Б. Катализирует активацию гликогенфосфорилазы.
   В. Активируется путем фосфорилирования.
   Г. При фосфорилировании инактивируется.
   1. cAMP.
   2. Киназа фосфорилазы.
   3. Гликогенсинтаза.
   4. Фосфорилаза гликогена.
5. **Все утверждения, касающиеся гормонов, справедливы, кроме:**
   А. Эффекты гормонов проявляются через взаимодействие с рецепторами.
   Б. Все гормоны синтезируются в передней доле гипофиза.
   В. Под влиянием гормонов происходит изменение активности ферментов.
   Г. Гормоны индуцируют синтез ферментов в клетках-мишенях.
   Д. Синтез и секреция гормонов регулируются по механизму обратной связи.

---

# ТЕМА 11.3. СТРОЕНИЕ И БИОСИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ

1. Пептидные гормоны синтезируются, как и другие белки, в процессе трансляции из аминокислот.

2. Некоторые пептидные гормоны – это короткие пептиды, например гормон гипоталамуса тиротропин-либерин – трипептид (рис. 11.5), состоящий из пироглутаминовой кислоты, гистидина и пролинамида.

3. Большинство гормонов передней доли гипофиза – гликопротеины (рис. 11.6).

4. Некоторые пептидные гормоны являются продуктами общего гена (рис. 11.7).

5. Большинство полипептидных гормонов синтезируется в виде неактивных предшественников – прогормонов. Образование активных гормонов происходит путем частичного протеолиза.

### 11.3.1. Задания

1. Вспомните строение инсулина.
2. Запомните основные этапы его синтеза и секреции (рис.11.8).

### 11.3.2. Проверьте ваши знания

1. **Выберите неправильное утверждение. Инсулин:**
   А. Синтезируется в форме неактивного предшественника.
   Б. Состоит из 2 полипептидных цепей.
   В. Секретируется в кровь вместе с С-пептидом.
   Г. Синтезируется в А-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы.
   Д. Превращение проинсулина в инсулин происходит путем частичного протеолиза.

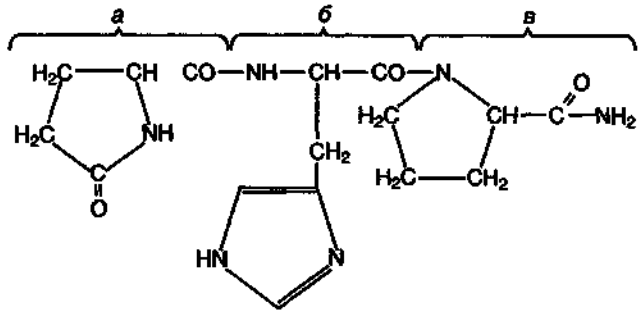



**Рис. 11.5.** Структура тиротропин-либерина.
*а* – пироглутаминовая кислота; *б* – гистидин; *в* – пролинамид.

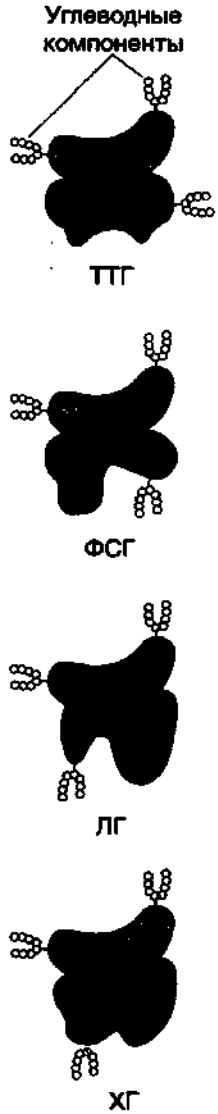



**Рис. 11.6.** Строение гормонов передней доли гипофиза.
Тиротропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и хорионический гонадотропин (ХГ) – гликопротеины, состоящие из 2 субъединиц. α-Субъединицы всех 4 гормонов идентичны, β-субъединицы имеют различную структуру и определяют биологическую специфичность.

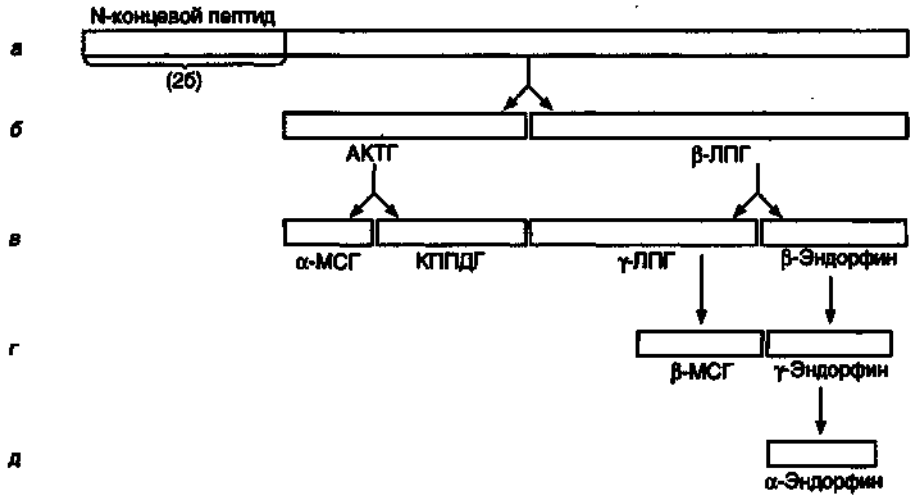



**Рис. 11.7.** *Образование пептидных гормонов, являющихся продуктами общего гена.*
*а* – проопиомеланокортин (ПОМК) синтезируется в передней и промежуточной долях гипофиза и в некоторых других тканях (кишечнике, плаценте). Полипептидная цепь ПОМК состоит из 256 аминокислотных остатков; *б* – после отщепления N-концевого пептида (26 аминокислот – а.к.) полипептидная цепь расщепляется на 2 пептида: АКТГ (39 а.к.) и β-липотропин (β-ЛПГ 92, а.к.); *в–д* – при дальнейшем протеолизе происходит образование α- и β-меланоцитстимулирующих гормонов (α- и β-МСГ) и эндорфинов. КППДГ – кортикотропиноподобный гормон промежуточной доли гипофиза. Процессинг белка ПОМК в передней и промежуточной долях гипофиза протекает по-разному с образованием разного набора пептидов.

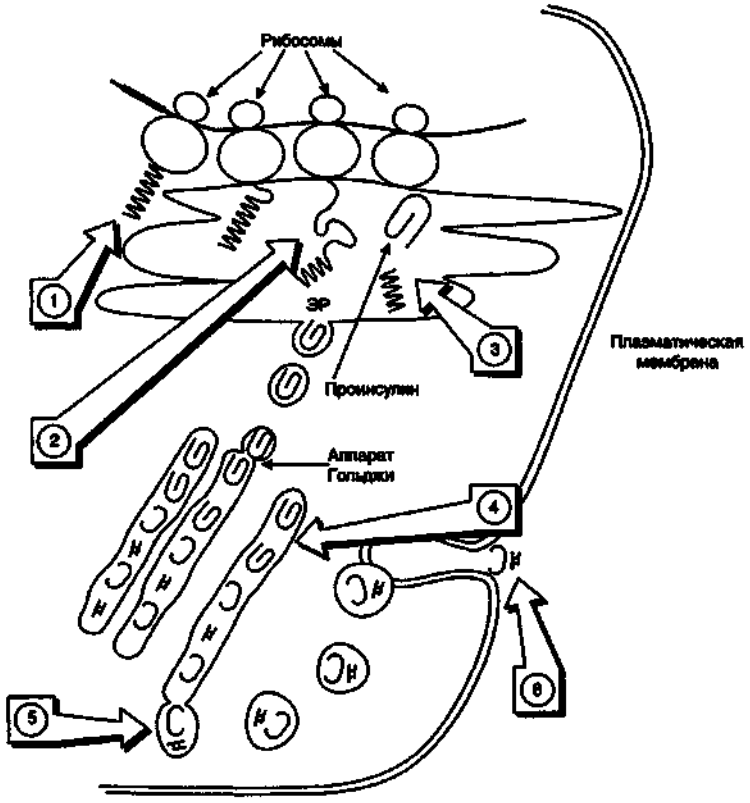



**Рис. 11.8.** Биосинтез инсулина в β-клетках островков Лангерганса.
1 – синтез полипептидной цепи препроинсулина. N-концевая часть молекулы пептида; 2 – синтез происходит на полирибосомах, прикрепленных к наружной поверхности мембраны ЭР; 3 – сигнальный пептид отщепляется при завершении синтеза полипептидной цепи, и образуется проинсулин; 4 – проинсулин транспортируется из ЭР в аппарат Гольджи и расщепляется на С-пептид и инсулин; 5 – инсулин и С-пептид включаются в секреторные гранулы; 6 – инсулин и С-пептид выделяются путем экзоцитоза.

# ТЕМА 11.4. СТРОЕНИЕ И БИОСИНТЕЗ ЙОДТИРОНИНОВ

1. Синтез йодтиронинов стимулируется ТТГ гипофиза.

2. Йодтиронины синтезируются в составе белка тироглобулина (рис. 11.9).

3. Тироглобулин – гликопротеин, содержит 115 остатков тирозина, синтезируется в базальной части клетки и хранится во внеклеточном коллоиде, где происходит йодирование остатков тирозина и образование йодтиронинов.

4. Под действием тиропероксидазы окисленный йод реагирует с остатками тирозина с образованием монойодтирозинов (МИТ) и дийодтирозинов (ДИТ). Две молекулы ДИТ конденсируются с образованием тироксина ($T_4$), а МИТ и ДИТ с образованием трийодтиронина ($T_3$). Йодтироглобулин транспортируется в клетку путем эндоцитоза и гидролизуется ферментами лизосом с освобождением $T_3$ и $T_4$.

5. В крови йодтиронины находятся в связанной форме в комплексе с тироксинсвязывающим белком. Только 0,03% $T_4$ и 0,3% $T_3$ находятся в свободном состоянии. Биологическая активность йодтиронинов обусловлена несвязанной фракцией. Транспортные белки служат своеобразным депо, которое может обеспечить дополнительное количество свободных гормонов. Синтез и секреция йодтиронинов регулируются гипоталамо-гипофизарной системой (рис. 11.10).

6. Йодтиронины регулируют:
– рост и дифференцировку тканей,
– энергетический обмен.

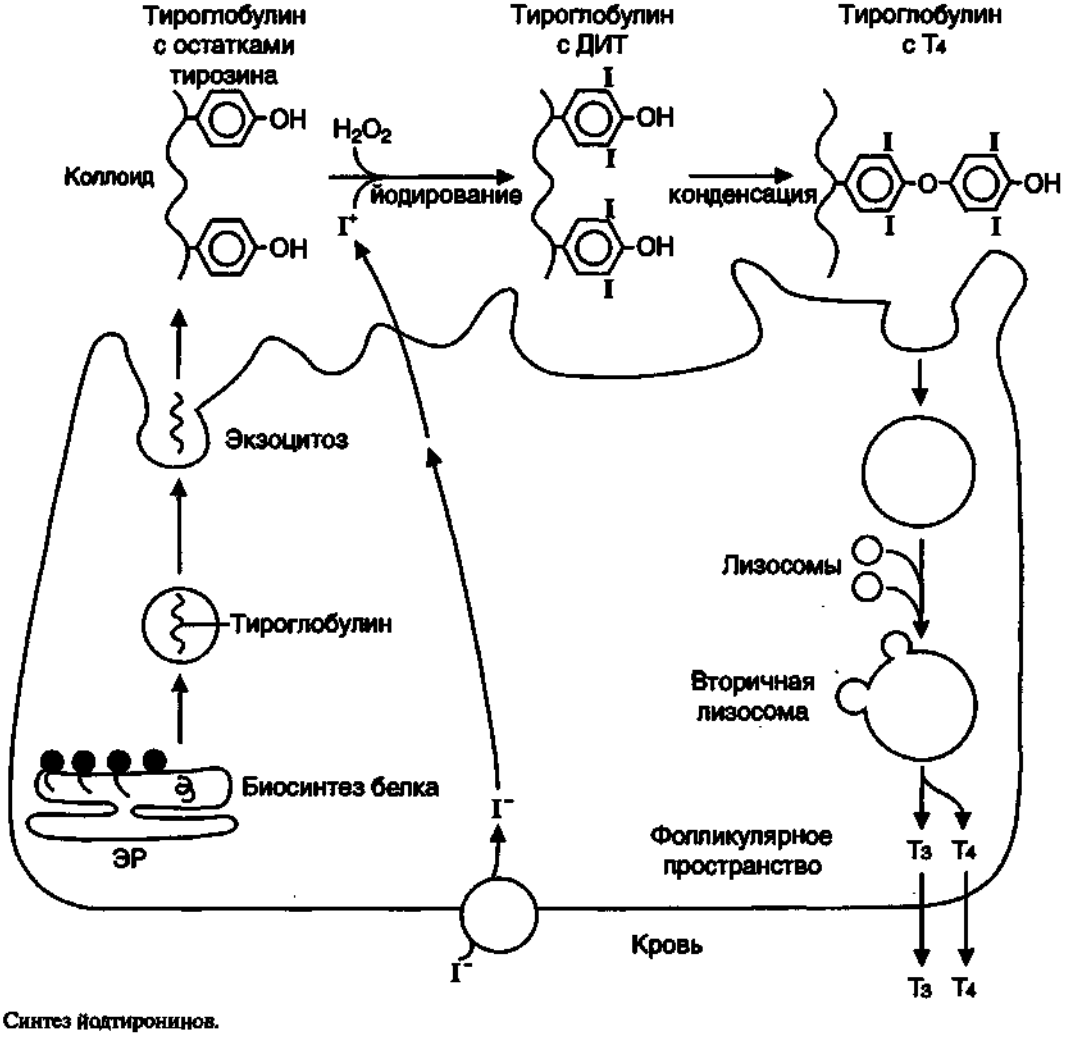



Рис. 11.9. Синтез йодтиронинов.

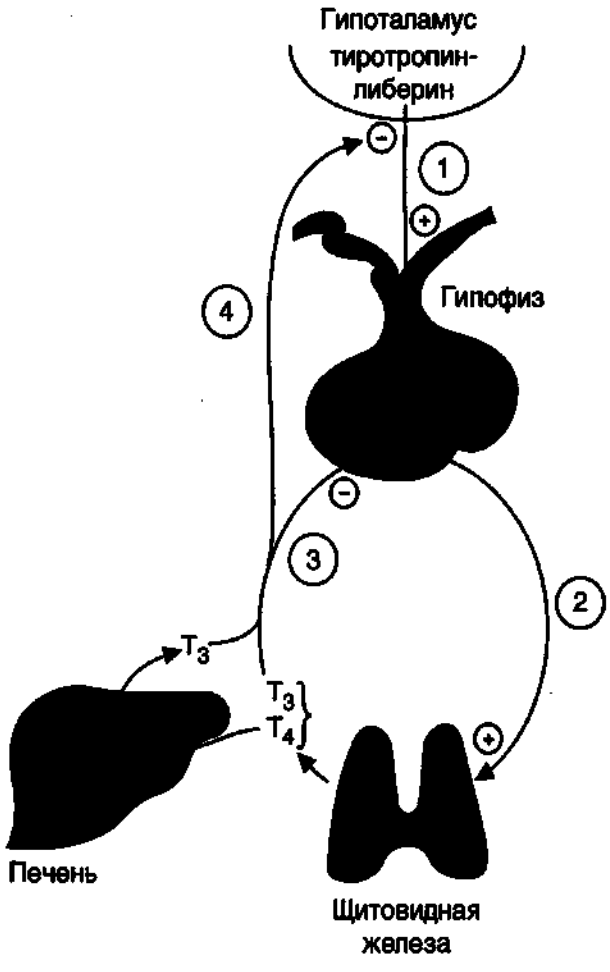



**Рис. 11.10.** Регуляция синтеза и секреции йодтиронинов.
1 – тиротропин-либерин стимулирует высвобождение ТТГ;
2 – ТТГ стимулирует синтез и секрецию йодтиронинов;
3, 4 – йодтиронины тормозят синтез и секрецию ТТГ.

7. **Гиперфункция** щитовидной железы проявляется в двух основных формах:
– диффузный токсический зоб (базедова болезнь),
– аутоиммунный тироидит.

Для базедовой болезни характерны увеличение щитовидной железы и повышение скорости синтеза йодтиронинов. Основные симптомы: мышечная слабость, потеря массы тела, повышенный аппетит, повышение температуры тела, экзофтальм.

При аутоиммунном тироидите у большинства больных в крови обнаруживается иммуноглобулин, который взаимодействует с рецепторами тиротропного гормона в щитовидной железе и имитирует его действие, стимулируя синтез йодтиронинов.

8. **Гипотироидизм** может быть результатом недостаточного поступления йода в организм, что является причиной развития эндемического зоба. Реже гипотироидизм возникает в результате врожденных дефектов ферментов, участвующих в синтезе йодтиронинов, или как осложнение других заболеваний, при которых повреждаются гипоталамус, гипофиз или щитовидная железа.

Гипофункция щитовидной железы в раннем детском возрасте приводит к задержке физического и умственного развития – кретинизму.

У взрослых гипофункция проявляется микседемой (слизистым отеком), которая обусловлена избыточным накоплением в коже протеогликанов и воды. Основные симптомы гипотироза: сонливость, снижение толерантности к холоду, увеличение массы тела, снижение температуры тела.

## 11.4.1. Задания

1. Выучите формулы йодтиронинов.
2. Запомните основные этапы синтеза и секреции йодтиронинов.
3. Рассмотрите рис. 11.10 и запомните пути регуляции синтеза и секреции йодтиронинов по механизму обратной связи.

## 11.4.2. Проверьте ваши знания

1. **Расположите события, происходящие при синтезе йодтиронинов, в необходимом порядке, используя цифровые обозначения:**
   А. Йодирование остатков тирозина в тиреоглобулине.
   Б. Синтез тиреоглобулина.
   В. Конденсация йодированных остатков тирозина.
   Г. Транспорт йодтиронинов в клетки-мишени.
   Д. Образование комплекса с тироксинсвязывающим белком.
2. **Выберите неправильное утверждение:**
   А. Йодтиронины синтезируются из тиреоглобулина.
   Б. ТТГ стимулирует синтез тироксина.
   В. Йодтиронины ингибируют синтез тиротропин-либерина.
   Г. Тиротропин-либерин стимулирует освобождение ТТГ.
   Д. Трийодтиронин образуется из тироксина только в печени.

3.

А. Тироксин.
Б. ТТГ.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Синтезируется в гипоталамусе.
2. Секретируется передней долей гипофиза.
3. Синтезируется в щитовидной железе.
4. Синтез и секреция регулируются по механизму отрицательной обратной связи.

4.

А. Базедова болезнь.
Б. Микседема.
В. Эндемический зоб.
Г. Кретинизм.
Д. Аутоиммунный тироидит.

1. Возникает при гипофункции щитовидной железы в раннем детском возрасте.
2. Сопровождается накоплением протеогликанов и воды в коже.
3. Является следствием образования иммуноглобулина, имитирующего действие ТТГ.

5. **Выберите симптомы, характерные для гипертиреоидизма:**

А. Увеличение массы тела.
Б. Экзофтальм.
В. Повышение температуры тела.
Г. Снижение толерантности к холоду.
Д. Повышенный аппетит.

---

# ТЕМА 11.5. СТРОЕНИЕ И БИОСИНТЕЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

1. Общим предшественником всех кортикостероидов служит холестерин (рис. 11.11). При синтезе кортикостероидов образуется более 40 метаболитов, различающихся по структуре и биологической активности.

2. Основными кортикостероидами, обладающими выраженной гормональной активностью, являются кортизол—глюкокортикоид, альдостерон—минералокортикоид и андрогены.

3. На первом этапе синтеза кортикостероидов происходят превращение холестерина в прегненолон путем отщепления 6-углеродного фрагмента от боковой цепи холестерина и окисление $C_{20}$-углеродного атома. Прегненолон превращается в прогестерон, предшественник $C_{21}$-стероидов — кортизола и альдостерона, и $C_{19}$-стероиды, предшественники андрогенов. Каким именно стероидом окажется конечный продукт, зависит от набора ферментов в клетке и последовательности реакций гидроксилирования.

4. Первичное гидроксилирование прогестерона 17-гидроксилазой, а затем 21- и 11-гидроксилазой приводит к синтезу кортизола.

5. Реакции образования альдостерона включают гидроксилирование прогестерона сначала 21-гидроксилазой, а затем 11-гидроксилазой.

6. Стероидные гормоны транспортируются кровью в комплексе со специфическими транспортными белками.

7. Источником холестерина для синтеза кортикостероидов служат его эфиры, поступающие в клетку в составе ЛНП или депонированные в клетке. Освобождение холестерина из его эфиров и синтез кортикостероидов стимулируются кортикотропином.

8. Реакции синтеза кортизола происходят в разных компартментах клеток коры надпочечников (рис. 11.12).

9. Скорость синтеза и секреции кортизола регулируется гипоталамо-гипофизарной системой по механизму отрицательной обратной связи (рис. 11.13).

10. Катаболизм гормонов коры надпочечников происходит прежде всего в печени. Здесь протекают реакции гидроксилирования, окисления и восстановления гормонов. Продукты катаболизма кортикостероидов (кроме кортикостерона и альдостерона) выводятся с мочой в форме **17-кетостероидов**. Эти продукты метаболизма выделяются преимущественно в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. У мужчин $^2/_3$ кетостероидов образуется за счет кортикостероидов и $^1/_3$ — за счет тестостерона (всего 12—17 мг/сут). У женщин 17-кетостероиды образуются преимущественно за счет кортикостероидов (7—12 мг/сут).

11. Избыточное образование кортикостероидов, главным образом кортизола, — гиперкортицизм — часто является результатом нарушения регуляторных механизмов синтеза кортизола:

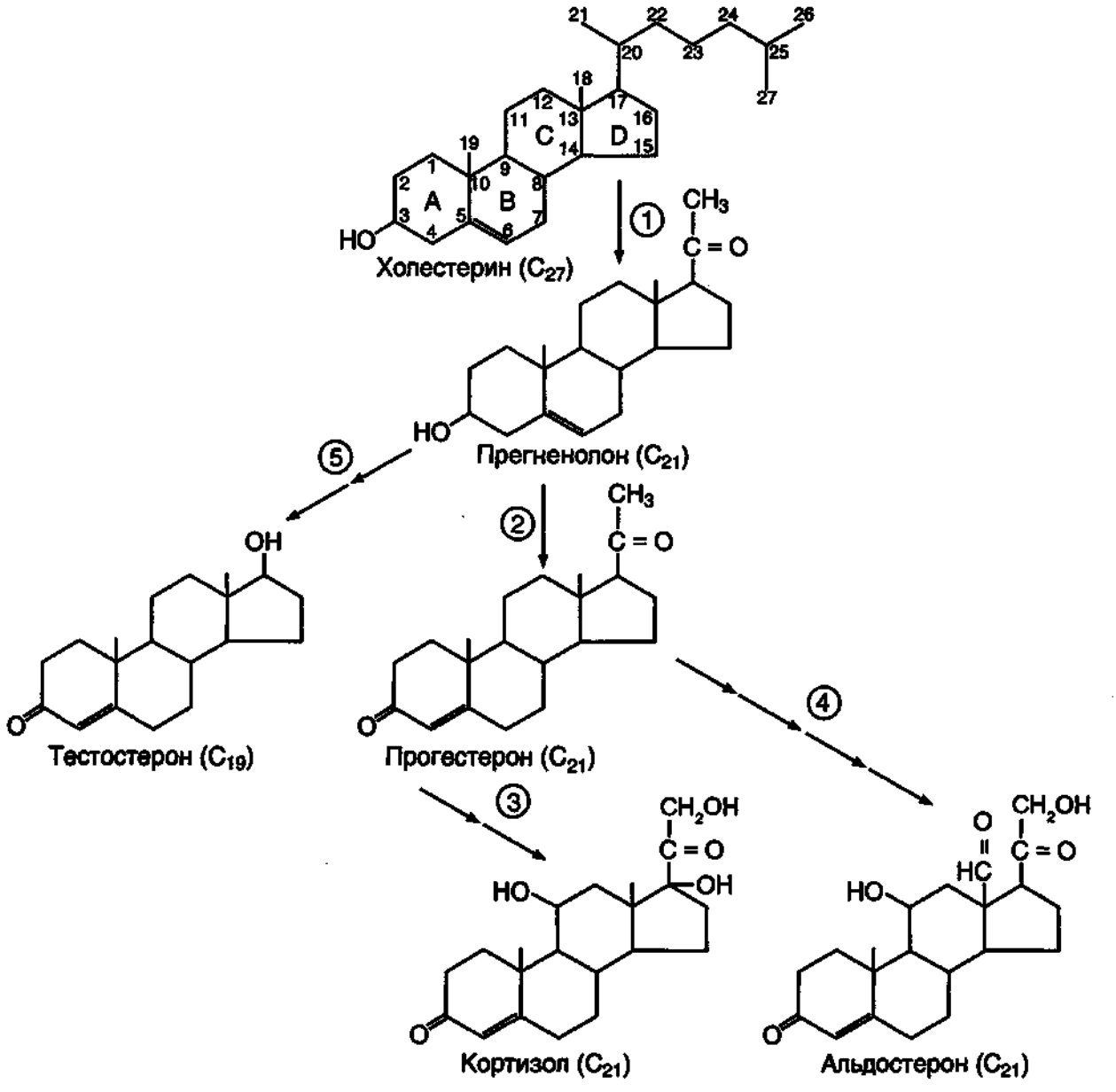



**Рис. 11.11.** Синтез основных кортикостероидов.
1 — превращение холестерина в прегненолон; 2 — образование прогестерона; 3 — реакции синтеза кортизола; 4 — превращение прогестерона в альдостерон; 5 — путь синтеза андрогенов.

— при опухоли гипофиза и повышенной продукции кортикотропина (болезнь Иценко–Кушинга);
— при опухолях надпочечников, продуцирующих кортизол (синдром Иценко–Кушинга).

Главные проявления гиперкортицизма: снижение толерантности к глюкозе, гиперглюкоземия и гипертензия.

**12. При наследственной адреногенитальной дистрофии** в 95% случаев обнаруживается дефицит 21-гидроксилазы. При этом отмечаются повышенная секреция 17-ОН-прогестерона, увеличение продукции андрогенов, раннее половое созревание у мальчиков и развитие мужских половых признаков у девочек. При частичной недостаточности 21-гидроксилазы у женщин может нарушаться менструальный цикл.

**13. Приобретенная недостаточность надпочечников** может развиваться в результате туберкулезного или аутоиммунного повреждения. Часто это явля-

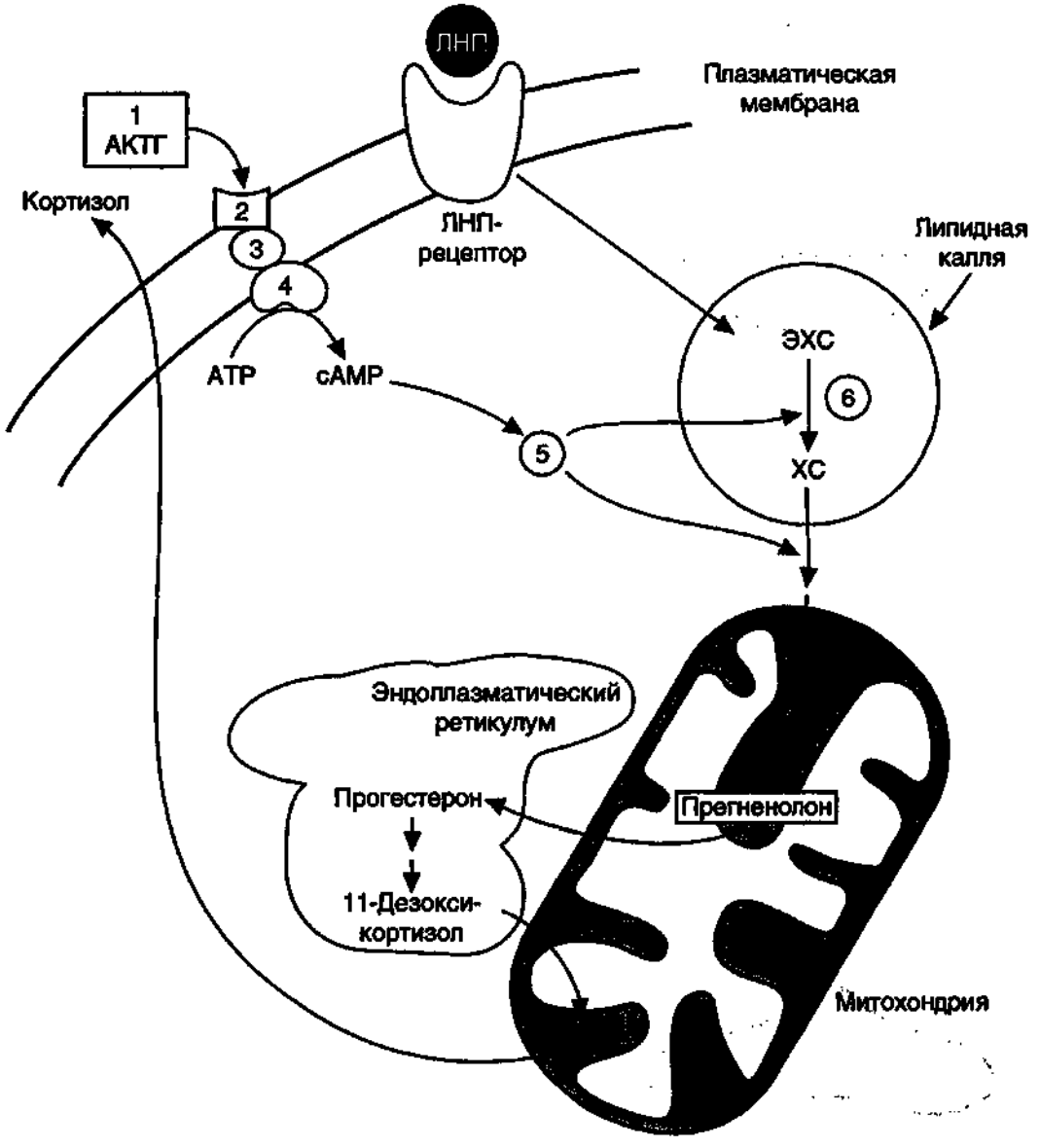



**Рис. 11.12.** Внутриклеточный цикл синтеза кортизола.
ЭХС – эфиры холестерина; ХС – холестерин.

ется следствием подавления гипоталамо-гипофизарной системы регуляции по механизму обратной связи при длительном применении кортикостероидных препаратов. Потеря регуляторного контроля со стороны надпочечников приводит к повышению секреции кортикотропина. В этих случаях у больных отмечается усиление пигментации кожи и слизистых оболочек (болезнь Аддисона), что обусловлено повышенной продукцией кортикотропина и других производных ПОМК, в частности меланоцитстимулирующего гормона. Основные клинические проявления надпочечниковой недостаточности: гипотензия, мышечная слабость, гипонатриемия, потеря массы тела, непереносимость стресса.

## 11.5.1. Задания

1. Запомните строение и умейте писать формулы кортизола, альдостерона и прогестерона.
2. Опишите последовательность процессов, стимулирующих синтез кортизола, заменив цифры названиями участвующих в них белков (см. рис. 11.12).

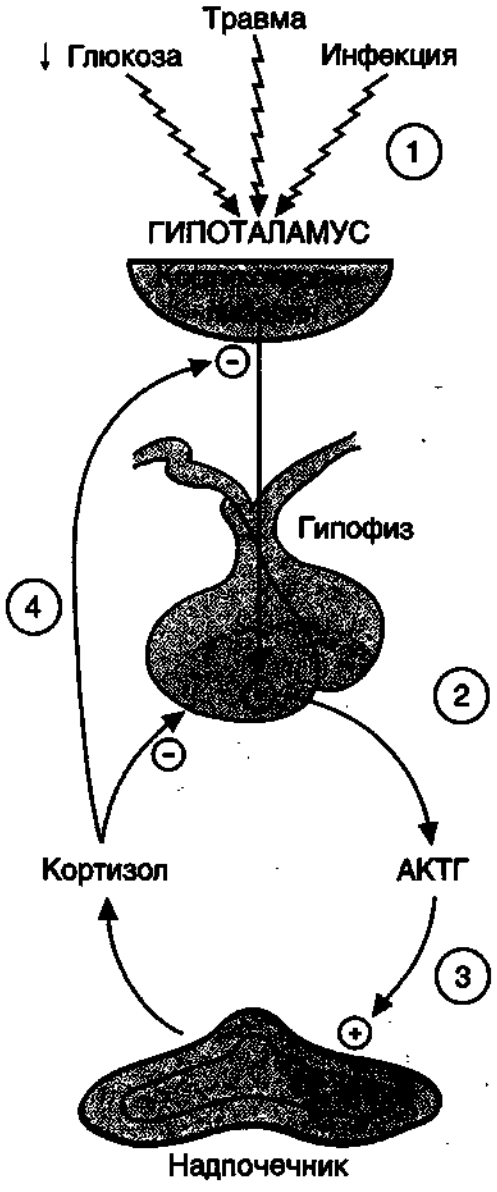



**Рис. 11.13.** Регуляция секреции кортизола.
1 – стимуляция синтеза кортикотропин-либерина;
2 – кортикотропин-либерин стимулирует синтез и секрецию АКТГ; 3 – АКТГ стимулирует синтез и секрецию кортизола;
4 – кортизол тормозит секрецию АКТГ и кортикотропин-либерина.

3. Запомните основные этапы регуляции синтеза и секреции кортизола (см. рис. 11.13).
4. Объясните, почему при гиперпродукции альдостерона концентрация 17-кетостероидов в моче не увеличивается. Как изменится концентрация 17-кетостероидов при гиперкортицизме?
5. При обследовании больных с явлениями гиперкортицизма используют функциональную пробу с нагрузкой дексаметазоном (дексаметазон – структурный аналог кортизола). Как изменится концентрация 17-кетостероидов в моче пациентов после введения дексаметазона, если причиной гиперкортицизма является:
   а) гиперпродукция кортикотропина;
   б) гормонально-активная опухоль надпочечников.

## 11.5.2. Проверьте ваши знания

1. **Расположите перечисленные метаболиты в порядке их образования:**
   А. 17-ОН-прогестерон.
   Б. Прегненолон.
   В. Холестерин.
   Г. Прогестерон.
   Д. Кортизол.
2. 
   А. Кортизол.
   Б. АКТГ.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Синтезируется из холестерина.
   2. Синтез и секреция стимулируются кортикотропин-либерином.
   3. Синтезируется в гипоталамусе.
   4. Синтез и секреция ускоряются при снижении концентрации глюкозы в крови.
3. **Кортизол:**
   А. Синтезируется из холестерина.
   Б. Взаимодействует с рецептором плазматической мембраны.
   В. Синтез и секреция стимулируется АКТГ.
   Г. Транспортируется кровью в комплексе с белком.
   Д. Взаимодействует с хроматином клетки.

# ТЕМА 11.6. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ОСНОВНЫХ ЭНЕРГОНОСИТЕЛЕЙ ПРИ НОРМАЛЬНОМ РИТМЕ ПИТАНИЯ

1. Основную роль в регуляции этих процессов играют **инсулин** и **глюкагон**, а также другие контринсулярные гормоны – **адреналин, кортизол, йодтиронины и соматотропин**.

2. Инсулин и контринсулярные гормоны обеспечивают баланс между потребностями и возможностями организма в получении энергии, необходимой для нормального функционирования и роста. Этот баланс определяется как метаболический гомеостаз.

3. При нормальном ритме питания концентрация глюкозы в крови поддерживается на уровне 60–100 мг/дл (3,3–5,5 ммоль/л) благодаря влиянию 2 основных гормонов – инсулина и глюкагона. Инсулин и глюкагон – главные регуляторы метаболизма при смене состояний пищеварения, постабсорбтивного периода и голодания. (**Постабсорбтивным состоянием** называют время после завершения пищеварения до следующего приема пищи. Если пища не принимается в течение суток или более, то это состояние определяется как **голодание**). На периоды пищеварения приходится 10–15 ч в сутки, а расход энергии происходит в течение суток. Поэтому часть энергоносителей во время пищеварения запасается для использования в постабсорбтивном периоде (рис. 11.14).

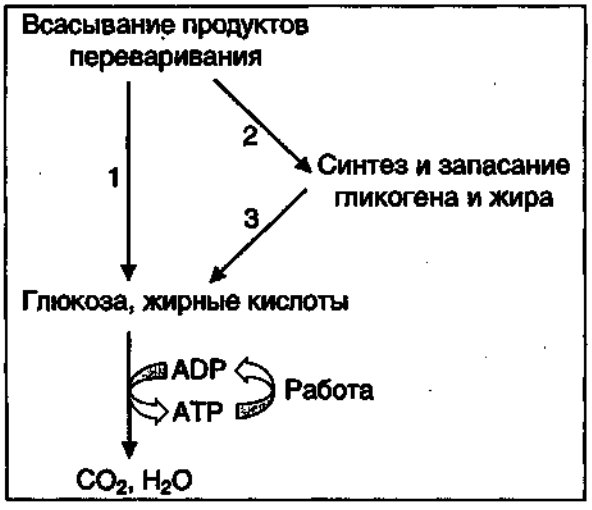



**Рис. 11.14.** Пути использования основных энергоносителей. 1 и 2 – при пищеварении; 3 – в постабсорбтивном периоде; 4 – постоянно (при голодании глюкоза используется преимущественно нервной тканью, в то время как другие ткани используют преимущественно жирные кислоты).

Печень, жировая ткань и мышцы – главные органы, связанные с этими изменениями. Режим запасания включается после приема пищи и сменяется режимом мобилизации запасов после завершения пищеварения

## 11.6.1. Задания

1. Вспомните изменения метаболизма основных энергоносителей (углеводов и жиров) под влиянием инсулина, глюкагона, адреналина и кортизола (см. разделы 4, 6, 8).
2. Заполните табл. 11.3.

**Таблица 11.3.** Влияние инсулина и основных контринсулярных гормонов на метаболизм в клетках-мишенях

| Гормон | Клетки (органы)-мишени | Изменение метаболизма в клетках-мишенях |
|---|---|---|
| Инсулин<br>Глюкагон<br>Кортизол<br>Адреналин | | |

3. Сопоставьте перечисленные изменения метаболизма с изменениями концентраций глюкозы, глюкагона и инсулина после приема пищи, богатой углеводами (рис. 11.15).
4. Опишите последовательность событий, которые приводят к снижению концентрации глюкозы в течение 0,5 ч после приема пищи и ее последующему возвращению к исходному уровню в течение 1,5–2 ч (см. рис. 11.15, *а*).
5. Проанализируйте изменения гормонального статуса и метаболизма в печени, жировой ткани, мышцах и мозге в абсорбтивном (рис. 11.16) и постабсорбтивном периодах (рис. 11.17).
   Назовите процессы, обозначенные цифрами.
   Укажите регуляторные ферменты и механизмы их активации, учитывая, что первичным сигналом для стимуляции этих процессов являются снижение концентрации глюкозы в крови и реципрокные изменения концентрации инсулина и глюкагона (см. рис. 11.17).
6. Приведите пример регуляторного фермента, в отношении которого инсулин и глюкагон являют-

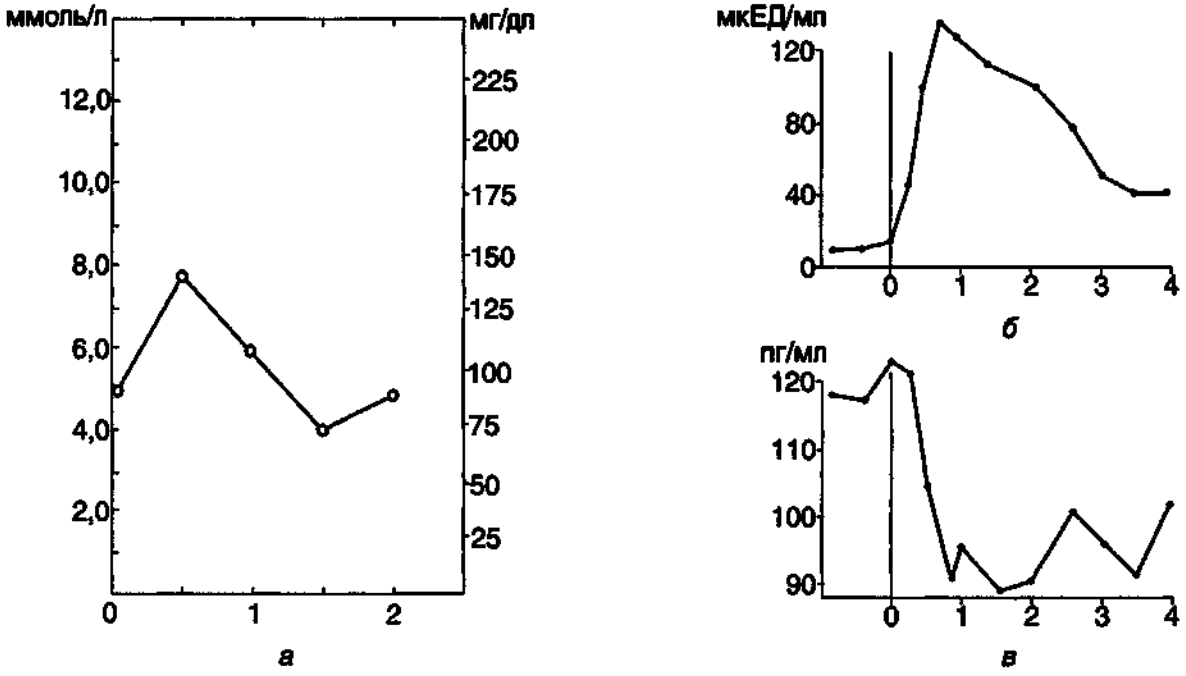



**Рис. 11.15.** Динамика изменений концентрации глюкозы, инсулина и глюкагона в крови после приема пищи, богатой углеводами.
*а* – глюкоза; *б* – инсулин; *в* – глюкагон.
По оси абсцисс – время после приема пищи, ч.

ся антагонистами. Напишите реакцию, катализируемую этим ферментом, и представьте схемы его регуляции глюкагоном и инсулином.

## 11.6.2. Проверьте ваши знания

**1. Для абсорбтивного периода характерно:**
- А. Повышение концентрации инсулина в крови.
- Б. Ускорение синтеза жиров в печени.
- В. Ускорение глюконеогенеза.
- Г. Ускорение гликолиза в печени.
- Д. Повышение концентрации глюкагона в крови.

**2. Под влиянием инсулина в печени ускоряется:**
- А. Биосинтез белков.
- Б. Биосинтез гликогена.
- В. Глюконеогенез.
- Г. Биосинтез жирных кислот.
- Д. Гликолиз.

**3. В постабсорбтивном периоде в печень поступают:**
- А. Жирные кислоты.
- Б. Глицерин.
- В. Глюкоза.
- Г. Аланин.
- Д. Хиломикроны.

**4. Выберите неправильное утверждение. Инсулин:**
- А. Ускоряет транспорт глюкозы в мышцы.
- Б. Ускоряет синтез гликогена в печени.
- В. Стимулирует липолиз в жировой ткани.
- Г. Тормозит глюконеогенез.
- Д. Ускоряет транспорт аминокислот в мышцы.

**5. Все следующие утверждения относительно глюкагона справедливы, кроме:**
- А. Высокая концентрация глюкозы снижает скорость секреции глюкагона.
- Б. Концентрация глюкагона в крови повышается после приема богатой углеводами пищи.
- В. Увеличивает внутриклеточный уровень cAMP в печени.
- Г. Единственный гормон, снижающий уровень глюкозы в крови.
- Д. Стимулирует синтез кетоновых тел в печени.

**6.**
- А. Инсулин.
- Б. Глюкагон.
- В. Оба.
- Г. Ни один.

1. Ускоряет утилизацию клетками глюкозы.
2. Стимулирует мобилизацию гликогена в мышцах.
3. Ускоряет катаболизм жиров.
4. Вызывает изменение активности ферментов путем фосфорилирования и дефосфорилирования.

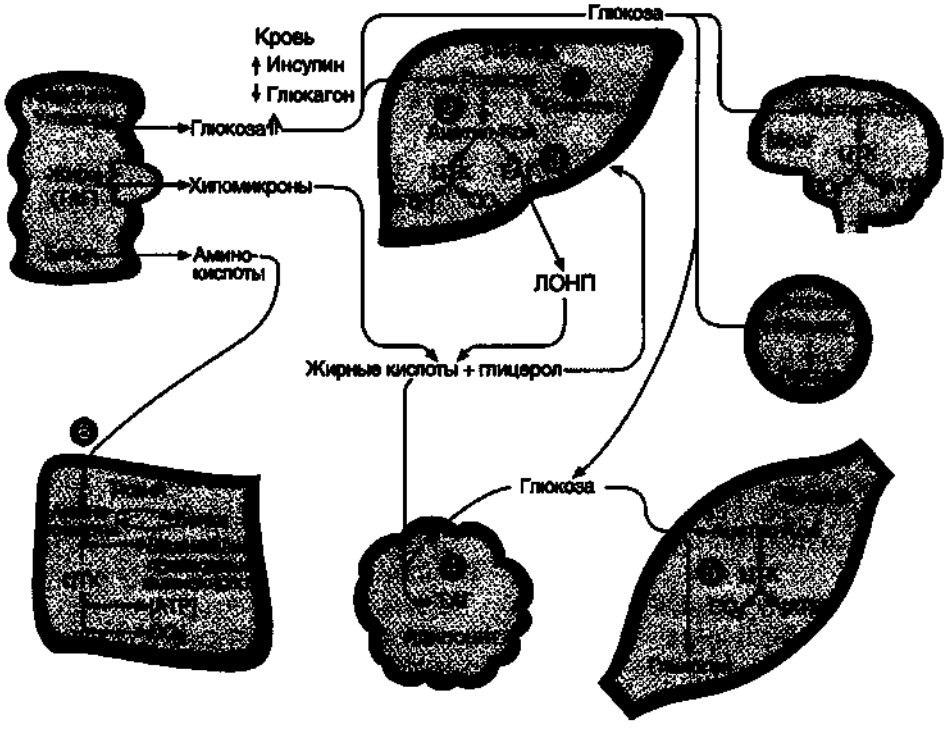



**Рис. 11.16.** Пути использования основных энергоносителей в абсорбтивном периоде.
1 – биосинтез гликогена в печени; 2 – гликолиз; 3 – биосинтез ТАГ в печени; 4 – биосинтез ТАГ в жировой ткани; 5 – биосинтез гликогена в мышцах; 6 – биосинтез белков в разных тканях.

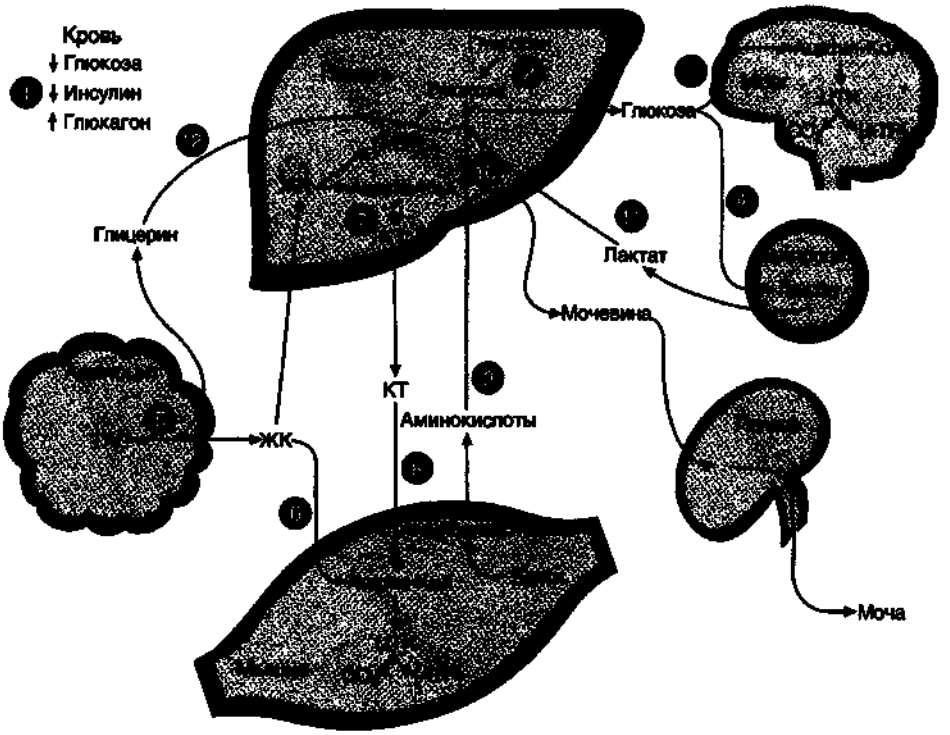



**Рис. 11.17.** Изменения метаболизма основных энергоносителей при смене абсорбтивного на постабсорбтивное состояние.
Здесь и на рис. 11.18: КТ – кетоновые тела, ЖК – жирные кислоты.

# ТЕМА 11.7. ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГОЛОДАНИИ

1. В отсутствие пищи в плазме крови снижаются уровень глюкозы, аминокислот, ТАГ и инсулин-глюкагоновый индекс.

2. В этих условиях возникает состояние, для которого характерно преобладание процессов катаболизма жиров, гликогена и белков на фоне общего снижения скорости метаболизма.

3. Под влиянием контринсулярных гормонов в этот период происходит обмен субстратами между печенью, жировой тканью, мышцами и мозгом. Этот обмен служит двум целям:

- поддержанию концентрации глюкозы в крови для обеспечения глюкозозависимых тканей (мозга, эритроцитов);
- мобилизации других источников энергии, в первую очередь жиров, для обеспечения энергией всех других тканей.

4. Вследствие переключения метаболизма на режим мобилизации энергоносителей даже после 5–6 нед голодания концентрация глюкозы в крови составляет не менее 50 мг/дл.

5. Основные изменения при голодании происходят в печени, жировой ткани и мышцах (рис. 11.18).

**Обмен углеводов**

Запасы гликогена в печени истощаются в течение 24 ч голодания. Таким образом, за счет мобилизации гликогена обеспечивается уровень глюкозы только при кратковременном голодании.

Основной процесс, обеспечивающий ткани глюкозой в период голодания, – глюконеогенез. Глюконеогенез ускоряется через 4–6 ч после последнего приема пищи.

Основные субстраты глюконеогенеза – аминокислоты, глицерин и лактат.

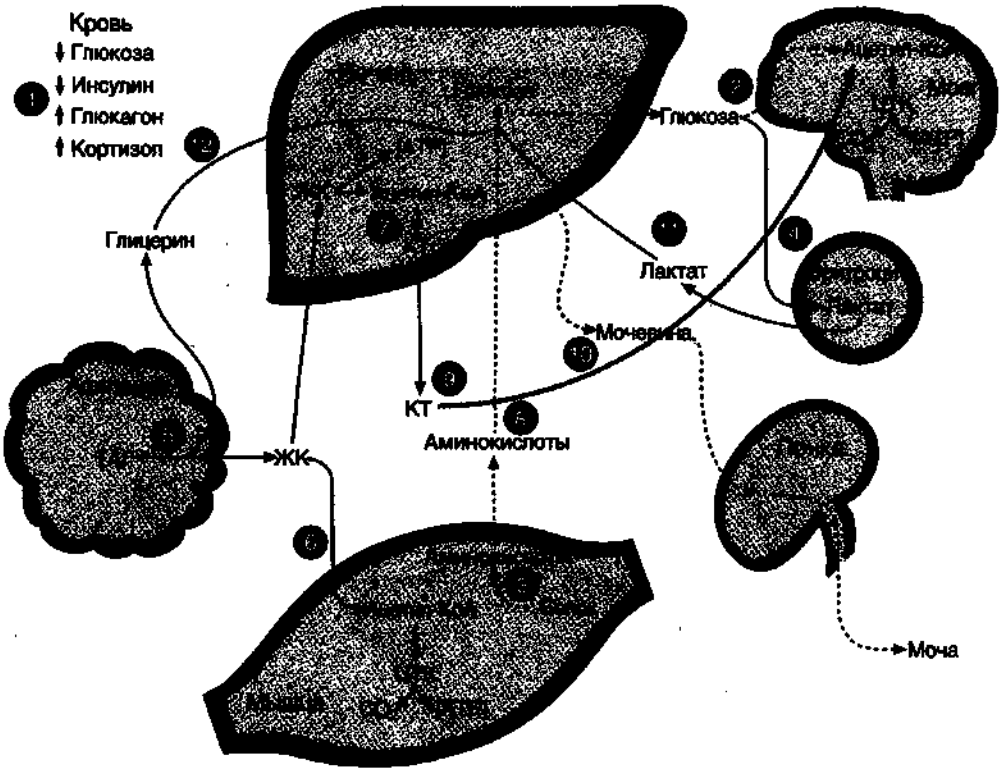



**Рис. 11.18.** Метаболизм основных энергоносителей при длительном голодании. Пунктирные линии – процессы, скорость которых снижается.

**Обмен жиров**

Основным источником энергии в первые дни голодания становятся жирные кислоты, которые образуются из ТАГ в жировой ткани.

В печени ускоряется синтез кетоновых тел. Синтез кетоновых тел начинается в первые дни голодания. Используются кетоновые тела в основном в мышцах.

После 2–3 нед голодания энергетические потребности мозга частично обеспечиваются кетоновыми телами. Скорость глюконеогенеза из аминокислот снижается. Замедляется катаболизм белков.

После 3 нед голодания в мышцах снижается скорость окисления кетоновых тел, и мышцы почти исключительно используют жирные кислоты. Концентрация кетоновых тел в крови возрастает.

**Обмен белков**

В течение нескольких первых дней голодания быстро распадаются мышечные белки – основной источник субстратов для глюконеогенеза.

После нескольких недель голодания скорость протеолиза уменшается в основном вследствие снижения потребления глюкозы в мозге и увеличения использования кетоновых тел.

Сбережение белков и, следовательно, продолжительность голодания зависят от того, как долго могут синтезироваться и использоваться кетоновые тела.

Однако для окисления кетоновых тел необходимы оксалоацетат и другие компоненты ЦТК. В норме они образуются из глюкозы и аминокислот, а при голодании – только из аминокислот (анаплеротические реакции). Смерть наступает при потере $^1/_3$ всех белков.

## 11.7.1. Задания

1. Проанализируйте изменения метаболизма при длительном голодании (см. рис. 11.18).
2. Выберите и напишите схемы процессов, за счет которых поддерживается концентрация глюкозы в крови при длительном голодании.
3. Для каждого выбранного процесса укажите ключевые ферменты и гормоны, под влиянием которых происходит их активация.
4. Выберите и напишите схемы процессов, за счет которых осуществляется энергообеспечение мышц при длительном голодании.
5. Сравните характер изменений метаболизма в печени и других тканях при длительном голодании и в постабсорбтивном периоде (см. рис. 11.17).

## 11.7.2. Проверьте ваши знания

1. **Какие из перечисленных утверждений правильно отражают характер изменений ключевых ферментов при голодании?**
   - А. Ацетил-КоА-карбоксилаза фосфорилирована и активна.
   - Б. Гормоночувствительная ТАГ-липаза неактивна.
   - В. Липопротеинлипаза в жировой ткани активна.
   - Г. Пируваткиназа в печени фосфорилирована и активна.
   - Д. cAMP-зависимая протеинкиназа в адипоцитах активна.
2. **Глюкагон в жировой ткани активирует:**
   - А. Гормоночувствительную ТАГ-липазу.
   - Б. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу.
   - В. Ацил-КоА-дегидрогеназу.
   - Г. Липопротеинлипазу.
   - Д. Пируваткиназу.
3. **Для трехдневного голодания верно все ниже перечисленное, кроме:**
   - А. Инсулин-глюкагоновый индекс снижен.
   - Б. Скорость глюконеогенеза из аминокислот увеличивается.
   - В. Скорость синтеза ТАГ в печени снижается.
   - Г. Скорость β-окисления в печени снижается.
   - Д. Концентрация кетоновых тел в крови выше нормы.
4. **Увеличение скорости синтеза кетоновых тел при голодании является следствием:**
   - А. Снижения уровня глюкагона.
   - Б. Снижения образования ацетил-КоА в печени.
   - В. Повышения концентрации жирных кислот в плазме крови.
   - Г. Снижения скорости β-окисления в печени.
   - Д. Снижения активности гормоночувствительной ТАГ-липазы в адипоцитах.

# ТЕМА 11.8. ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

1. **Сахарный диабет** возникает вследствие относительного или абсолютного дефицита инсулина.

2. В соответствии с классификацией ВОЗ различают две основные формы заболевания: диабет I типа – **инсулинзависимый** (ИЗСД) и диабет II типа – **инсулиннезависимый** (ИНСД).

3. **ИЗСД** является следствием разрушения β-клеток островков Лангерганса в результате аутоиммунных реакций. Фактором, провоцирующим возникновение диабета I типа, может быть вирусная инфекция, вызывающая деструкцию β-клеток. Вирусы оспы, Коксаки, аденовирус обладают тропностью к островковой ткани поджелудочной железы. Кроме того, ИЗСД может быть результатом частичного генетически обусловленного дефекта иммунной системы и сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями.

**ИНСД** возникает в результате повреждения механизмов передачи инсулинового сигнала в клетки-мишени или нарушения секреции инсулина. Диабет II типа характеризуется высокой частотой семейных форм. **Возможными причинами** ИНСД могут быть:
- образование антител к рецепторам инсулина;
- генетический дефект пострецепторного аппарата инсулинзависимых тканей;
- нарушение регуляции секреции инсулина.

Регуляция секреции инсулина зависит от глюкозосенсорной системы β-клеток, обеспечивающих пропорциональность между концентрацией глюкозы в крови и секрецией инсулина. В β-клетках глюкоза превращается глюкокиназой в глюкозо-6-фосфат. Скорость фосфорилирования глюкозы зависит от ее концентрации в крови. Кроме того, глюкокиназа в β-клетках – лимитирующее звено гликолиза. Поэтому глюкокиназа – один из важнейших элементов глюкозосенсорной системы β-клеток. Мутации глюкокиназы приводят к развитию одной из форм сахарного диабета – диабета MODY. Основным провоцирующим фактором ИНСД является ожирение. Этот тип диабета часто сочетается с гиперинсулинемией, что способствует ожирению. Таким образом, ожирение, с одной стороны, является важнейшим фактором риска, а с другой – одним из ранних проявлений диабета.

4. При сахарном диабете происходит ослабление стимуляции процессов депонирования гликогена и жиров и усиление мобилизации запасов энергоносителей. Печень, мышцы и жировая ткань даже после приема пищи функционируют в режиме постабсорбтивного состояния (см. рис. 11.17).

5. Характерные **симптомы сахарного диабета**:
- гипергликоземия и глюкозурия;
- кетонемия и кетонурия;
- азотемия и азотурия;
- полиурия и полидипсия (повышенная жажда);
- гиперлипидемия.

6. Совокупность патологических процессов при сахарном диабете может привести к развитию комы (острые осложнения; рис. 11.19).

7. **Коматозные состояния** при сахарном диабете имеют разный патогенез:
- кетоацидотическая кома;
- гиперосмолярная кома;
- лактат-ацидотическая кома.

Эти варианты диабетической комы в чистом виде практически не встречаются. При абсолютной недостаточности инсулина для диабетической комы характерен выраженный кетоацидоз.

8. **Поздние осложнения сахарного диабета** являются следствием **гипергликоземии**.

9. Гипергликоземия приводит к повреждению кровеносных сосудов и нарушению функций различных органов и тканей. Одним из основных механизмов повреждения тканей при сахарном диабете является **гликозилирование** белков.

10. Гликозилирование белков – неферментативная реакция глюкозы со свободными аминогруппами белков. В тканях здоровых людей эта реакция протекает медленно. При гипергликоземии эта реакция ускоряется. Одним из первых признаков диабета является увеличение в 2–3 раза гликозилированного гемоглобина. Степень гликозилирования белков зависит от скорости их обновления. В медленно обменивающихся белках происходит больше изменений. К медленно обменивающимся белкам относятся белки межклеточного матрикса, базальных мембран. Утолщение базальных мембран – один из ранних и постоянных признаков сахарного диабета.

11. Причиной **диабетических макроангиопатий**, проявляющихся в снижении эластичности артерий, является гликозилирование белков межклеточного матрикса – коллагена и эластина.

12. **Микроангиопатии** (результат повреждения капилляров и мелких сосудов) проявляются в форме нефро- и ретинопатии.

13. Причиной многих поздних осложнений сахарного диабета (**катаракты, ретинопатии, нефропатии**) является повышение скорости превращения глюкозы в **сорбитол**. Сорбитол не используется в других метаболических путях, а скорость его диффузии из клеток невелика. Увеличение его концентрации приводит к повышению осмотического давления и отеку сетчатки.

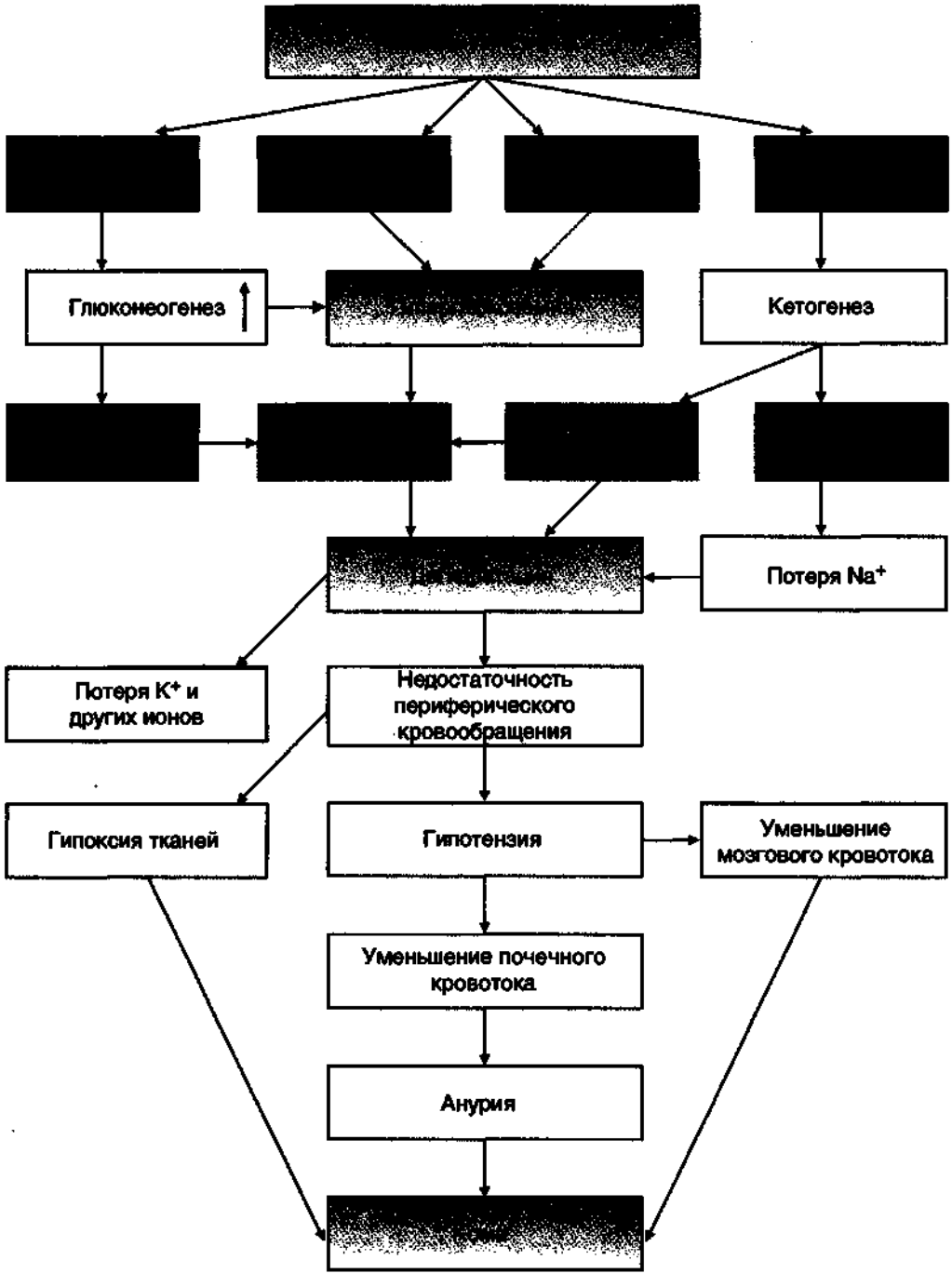



**Рис. 11.19.** Изменения метаболизма при сахарном диабете и причины диабетической комы.

## 11.8.1. Задания

1. Изучите схему изменений метаболизма при сахарном диабете (см. рис. 11.19). Объясните причины возникновения гиперглюкоземии. Выпишите названия метаболических путей, которые ускоряются в этих условиях.
2. Объясните причины и механизмы возникновения кетоацидоза при сахарном диабете.
3. Сравните изменения гормонального статуса и метаболизма при сахарном диабете и голодании (см. рис. 11.18). Объясните, почему на фоне гипергликоземии при сахарном диабете происходит катаболизм жиров и белков.

## 11.8.2. Проверьте ваши знания

1. **При сахарном диабете в печени происходит:**
   А. Ускорение синтеза гликогена.
   Б. Снижение скорости глюконеогенеза из лактата.
   В. Снижение скорости мобилизации гликогена.
   Г. Повышение скорости синтеза ацетоацетата.
   Д. Повышение активности ацетил-КоА-карбоксилазы.

2. **Сравните некоторые клинические проявления, характерные для сахарного диабета и голодания.**
   А. Только при диабете.
   Б. Только при голодании.
   В. В обоих случаях.
   Г. Ни в одном случае.
   1. Высокий уровень инсулина.
   2. Ацидоз.
   3. Гипоглюкоземия.
   4. Гиперглюкоземия.

3. **При ИНСД у больных наиболее часто обнаруживаются:**
   А. Гиперглюкоземия.
   Б. Снижение скорости синтеза инсулина.
   В. Концентрация инсулина в крови в норме или выше нормы.
   Г. Антитела к β-клеткам поджелудочной железы.
   Д. Микроангиопатии.

---

# ТЕМА 11.9. РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА. РОЛЬ ВАЗОПРЕССИНА, АЛЬДОСТЕРОНА И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Основными параметрами водно-солевого гомеостаза являются осмотическое давление, pH и объем внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Изменение этих параметров может привести к изменению артериального давления, ацидозу или алкалозу, дегидратации и отекам. Основными гормонами, участвующими в регуляции водно-солевого баланса, являются **АДГ, альдостерон и предсердный натрийуретический фактор** (ПНФ).

1. АДГ, или вазопрессин, – пептид, содержащий 9 аминокислот, соединенных одним дисульфидным мостиком. Синтезируется в виде прогормона в гипоталамусе, затем переносится в нервные окончания задней доли гипофиза, из которых секретируется в кровоток при соответствующей стимуляции. Перемещение по аксону связано со специфическим белком-переносчиком (нейрофизином; рис. 11.20).

Стимулом, вызывающим секрецию АДГ, служит повышение концентрации ионов натрия и увеличение осмотического давления внеклеточной жидкости.

Наиболее важные клетки-мишени для АДГ – клетки дистальных канальцев и собирательные трубочки почек. Клетки этих протоков относительно непроницаемы для воды, и в отсутствие АДГ моча не концентрируется и может выделяться в количествах, превышающих 20 л в сутки (норма 1–1,5 л в сутки).

Для АДГ существуют два типа рецепторов – $V_1$ и $V_2$. **Рецептор $V_2$** обнаружен только на поверхности эпителиальных клеток почек. Связывание АДГ с $V_2$ сопряжено с аденилатциклазной системой и стимулирует активацию протеинкиназы А (ПКА). ПКА

фосфорилирует белки, которые стимулируют экспрессию гена мембранного белка – аквапорина-2. Аквапорин-2 перемещается к апикальной мембране, встраивается в нее и образует водные каналы. Эти каналы обеспечивают селективную проницаемость мембраны клеток для воды. Молекулы воды свободно диффундируют в клетки почечных канальцев, а затем поступают в интерстициальное пространство. В результате происходит реабсорбция воды из почечных канальцев (см. рис. 11.20, *б*). **Рецепторы типа** $V_1$ локализованы в мембранах гладких мышц. Взаимодействие АДГ с рецептором $V_1$ приводит к активации фосфолипазы С, которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфофат с образованием ИФ-3 и ДАГ. ИФ-3 вызывает высвобождение $Ca^{2+}$ из эндоплазматического ретикулума. Результатом действия гормона через рецепторы $V_1$ является сокращение гладкомышечного слоя сосудов.

Дефицит АДГ, вызванный дисфункцией задней доли гипофиза, а также нарушением в системе передачи гормонального сигнала может приводить к развитию **несахарного диабета**. Основным проявлением несахарного диабета является полиурия, т.е. выделение большого количества мочи низкой плотности.

2. **Альдостерон** – наиболее активный минералокортикостероид, синтезируется в коре надпочечников из холестерина.

Синтез и секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны стимулируют ангиотензин II, АКТГ, простагландин Е. Эти процессы также активируются при высокой концентрации $K^+$ и низкой концентрации $Na^+$.

Гормон проникает внутрь клетки-мишени и взаимодействует со специфическим рецептором, расположенным как в цитозоле, так и в ядре.

В клетках почечных канальцев альдостерон стимулирует синтез белков, которые выполняют разные функции (рис. 11.21). Эти белки могут: а) увеличивать активность натриевых каналов в мембране клеток дистальных почечных канальцев, способствуя тем самым транспорту ионов натрия из мочи в клетку; б) являться ферментами ЦТК и, следовательно, увеличивать способность цикла Кребса генерировать молекулы АТР, необходимые для активного транспорта ионов; в) активировать работу насоса $Na^+,K^+$-АТРазы и стимулировать синтез новых насосов. Суммарным результатом действия белков, синтез которых индуцируется альдостероном, является увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку NaCl в организме.

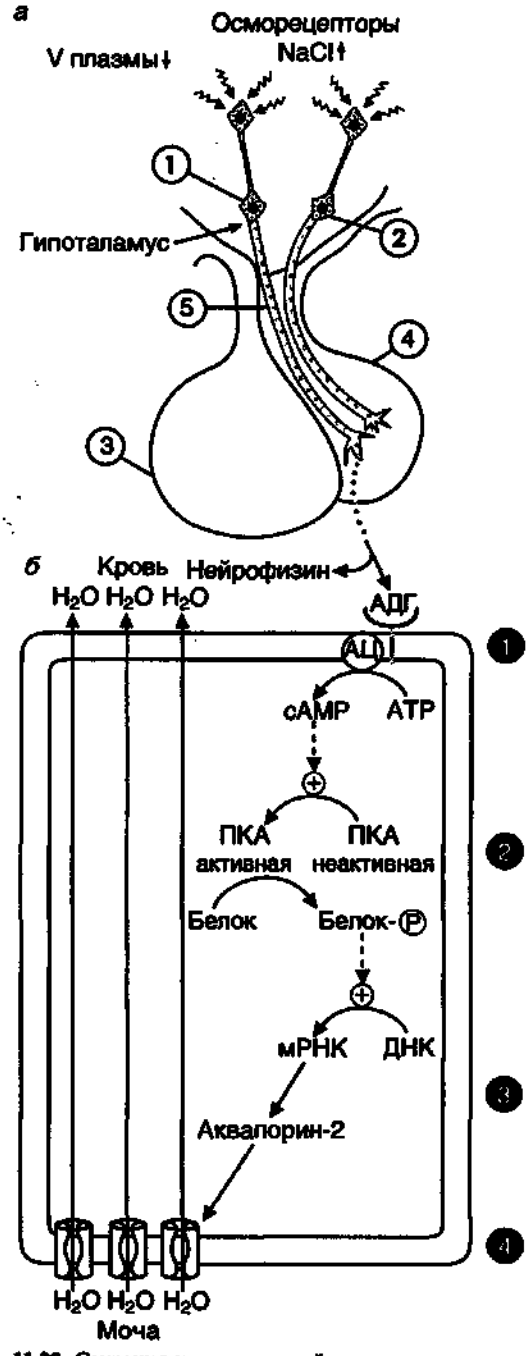



**Рис. 11.20.** Секреция и механизмы действия антидиуретического гормона.

*а*: 1 – супраоптический нейрон; 2 – паравентрикулярный нейрон; 3 – передняя доля гипофиза; 4 – задняя доля гипофиза; 5 – АДГ-нейрофизин.

*б*: 1 – АДГ связывается с мембранным рецептором $V_2$, вызывая активацию аденилатциклазы (АЦ), и, как следствие происходит образование cAMP; 2 – cAMP активирует ПКА, фосфорилирующую белки; 3 – фосфорилированные белки индуцируют транскрипцию гена белка аквапорина; 4 – аквапорин встраивается в мембрану клетки почечного канальца.

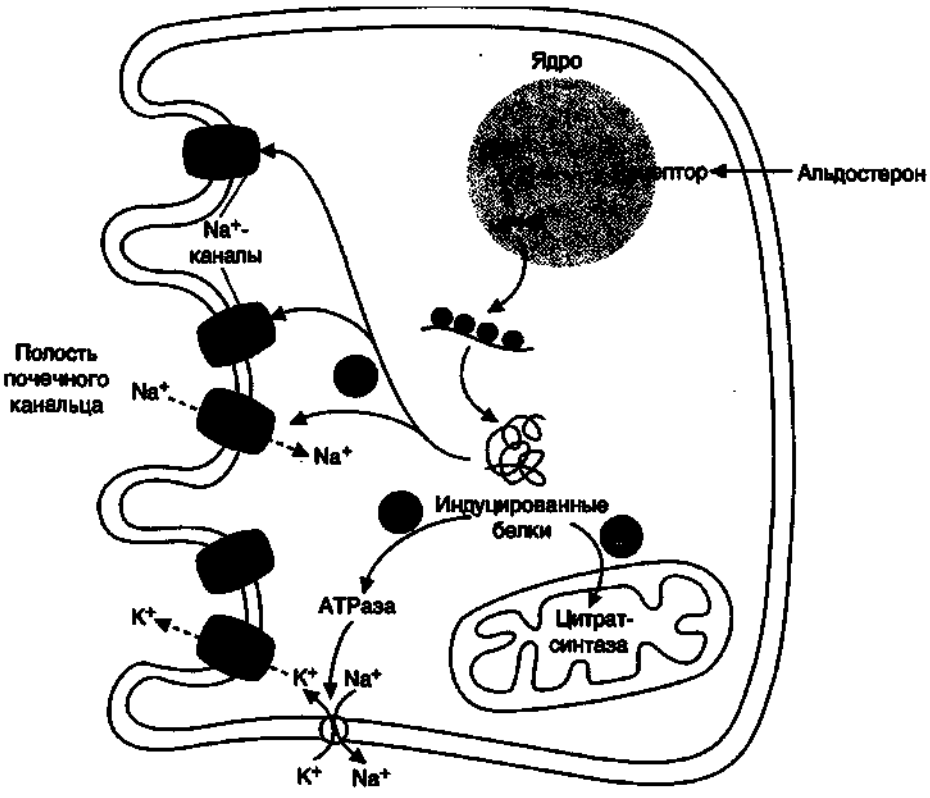



**Рис. 11.21.** Механизм действия альдостерона.
Альдостерон, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами, стимулирует синтез белков. Эти белки могут быть: компонентами натриевых каналов и увеличивать реабсорбцию $Na^+$ из мочи (1), ферментами ЦТК, активность которых обеспечивает продукцию АТР (2), $Na^+,K^+$-АТРазой – насосом, который поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию ионов натрия и высокую концентрацию ионов калия (3).

3. **Главным механизмом регуляции синтеза и секреции альдостерона служит ренин-ангиотензиновая система.**

**Ренин** – фермент, продуцируемый юкстагломерулярными клетками почечных афферентных артериол (рис. 11.22, 1). Локализация этих клеток делает их особенно чувствительными к изменению артериального давления. Снижение артериального давления, потеря жидкости или крови, уменьшение концентрации NaCl стимулируют высвобождение ренина. **Ангиотензиноген** – $\alpha_2$-глобулин, образующийся в печени. Он служит субстратом для ренина. Ренин гидролизует пептидную связь в молекуле ангиотензиногена и отщепляет N-концевой декапептид (ангиотензин I).

**Ангиотензин I** служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента карбоксидипептидилпептидазы, выявленного в эндотелиальных клетках и плазме крови (рис. 11.22, 2). От ангиотензина I отщепляются 2 терминальные аминокислоты с образованием октапептида – ангиотензина II.

**Ангиотензин II** стимулирует выработку альдостерона (рис. 11.22, 3), вызывает сужение артериол, вследствие чего повышается артериальное давление, и вызывает жажду. Ангиотензин II активирует синтез и секрецию альдостерона через инозитолфосфатную систему (см. раздел 4).

4. **ПНФ** – пептид, содержащий 28 аминокислот с единственным дисульфидным мостиком. ПНФ синтезируется и хранится в виде препрогормона (состоящего из 126 аминокислотных остатков) в кардиоцитах.

Основной фактор, регулирующий секрецию ПНФ, – повышение артериального давления. Другие стимулы: увеличение осмомолярности плазмы, повышение частоты сердцебиения, повышенный уровень катехоламинов в крови и глюкокортикоидов.

Основные органы-мишени ПНФ – почки, периферические артерии.

Механизм действия ПНФ имеет ряд особенностей. Рецептор ПНФ плазматической мембраны является белком, обладающим активностью гуанилатциклазы.

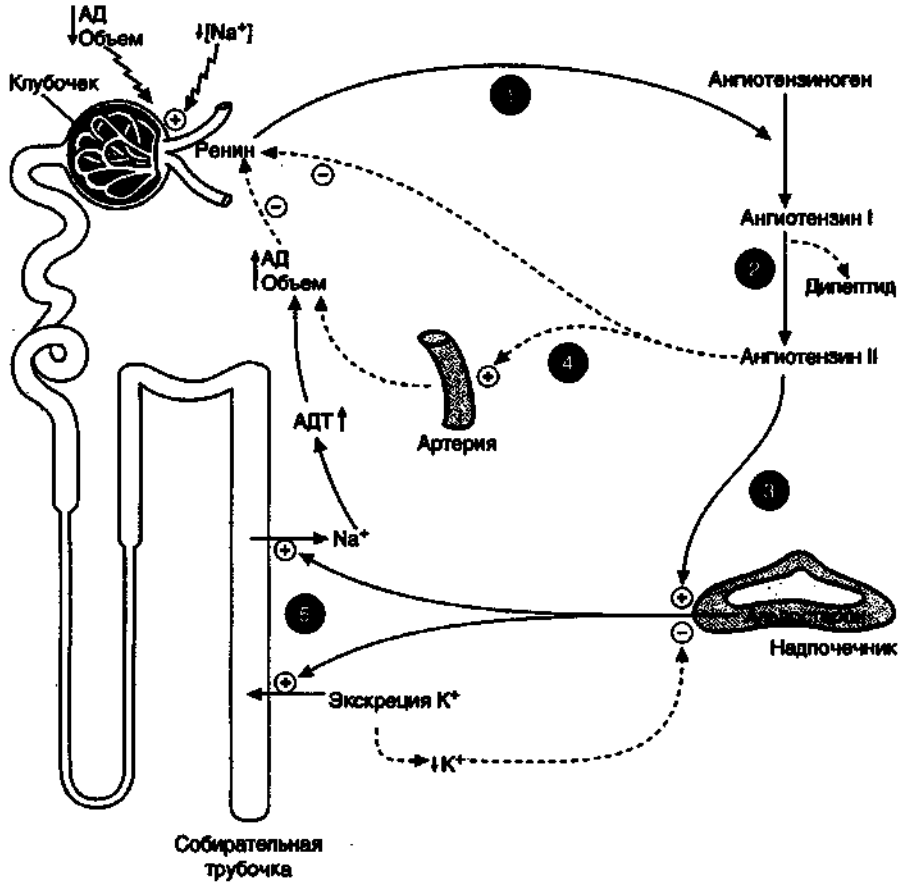



**Рис. 11.22.** Система ренин–ангиотензин–альдостерон.
1 – ренин – протеолитический фермент, катализирует превращение ангиотензиногена (гликопротеина) в ангиотензин I (декапептид); 2 – ангиотензин I превращается в ангиотензин II под действием фермента карбоксидипептидилпептидазы, который отщепляет 2 аминокислотных остатка от декапептида; 3 – ангиотензин II стимулирует синтез и секрецию альдостерона; 4 – ангиотензин II вызывает сужение сосудов периферических артерий; 5 – ангиотензин II стимулирует реабсорбцию $Na^+$ и экскрецию $K^+$. Пунктирные линии – регуляция по принципу обратной связи.

Рецептор имеет доменное строение. Домен, связывающийся с лигандом, локализован во внеклеточном пространстве. В отсутствие ПНФ внутриклеточный домен рецептора ПНФ находится в фосфорилированном состоянии и неактивен. В результате связывания ПНФ с рецептором гуанилатциклазная активность рецептора возрастает и происходит образование циклического GMP из GTP. В результате действия ПНФ ингибируются образование и секреция ренина и альдостерона. Суммарным эффектом действия ПНФ является увеличение экскреции $Na^+$ и воды и понижение артериального давления (рис. 11.23).

ПНФ обычно рассматривают как физиологический антагонист ангиотензина II, поскольку под его влиянием возникают не сужение просвета сосудов и (через стимуляцию секреции альдостерона) задержка натрия, а, наоборот, расширение сосудов и потеря соли.

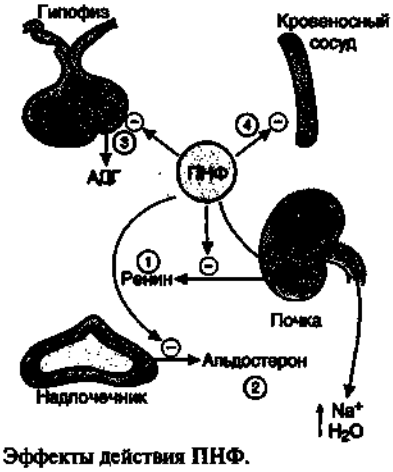



**Рис. 11.23.** Эффекты действия ПНФ.
1 – ингибирует выделение ренина; 2 – ингибирует секрецию альдостерона; 3 – ингибирует секрецию АДГ; 4 – вызывает релаксацию сосудов.

## 11.9.1. Задания

1. Вспомните механизм передачи гормонального сигнала через мембранные рецепторы (см. раздел 4).
2. Запомните стимулы, вызывающие секрецию АДГ и особенности механизма его действия (см. рис. 11.20).
3. Проанализируйте клинический случай. У мужчины 23 лет при проведении хирургической операции по удалению опухоли из верхнего отдела передней доли гипофиза был затронут перешеек задней доли гипофиза. В послеоперационном периоде функции задней доли гипофиза нормализовались, однако у пациента наблюдалась полиурия. Как можно объяснить появление полиурии у данного пациента?
4. Напишите формулу альдостерона и вспомните основные этапы его синтеза (см. раздел 11.9).
5. Вспомните механизм передачи гормонального сигнала через внутриклеточные рецепторы (см. раздел 4).
6. Запомните эффекты действия альдостерона в клетках почечных канальцев (см. рис. 11.21).
7. Усвойте регуляцию синтеза и секреции альдостерона посредством ренин-ангиотензиновой системы (рис. 11.22).
8. Проанализируйте схему, иллюстрирующую восстановление объема крови в ответ на кровопотерю (рис. 11.24), и подберите недостающие компоненты, обозначенные на схеме цифрами. Обратите внимание на то, что ренин-ангиотензиновая система влияет на секрецию как альдостерона, так и вазопрессина (см. рис. 11.24).
9. Запомните строение, стимулы, вызывающие секрецию, и основные эффекты действия ПНФ (см. рис. 11.23).
10. Заполните табл. 11.4.

**Таблица 11.4.** Характеристика гормонов, регулирующих водно-солевой обмен

| Гормон | Место синтеза | Стимулы | Механизм действия | Органы-мишени | Эффект действия |
|---|---|---|---|---|---|
| АДГ<br>Альдостерон<br>ПНФ | | | | | |

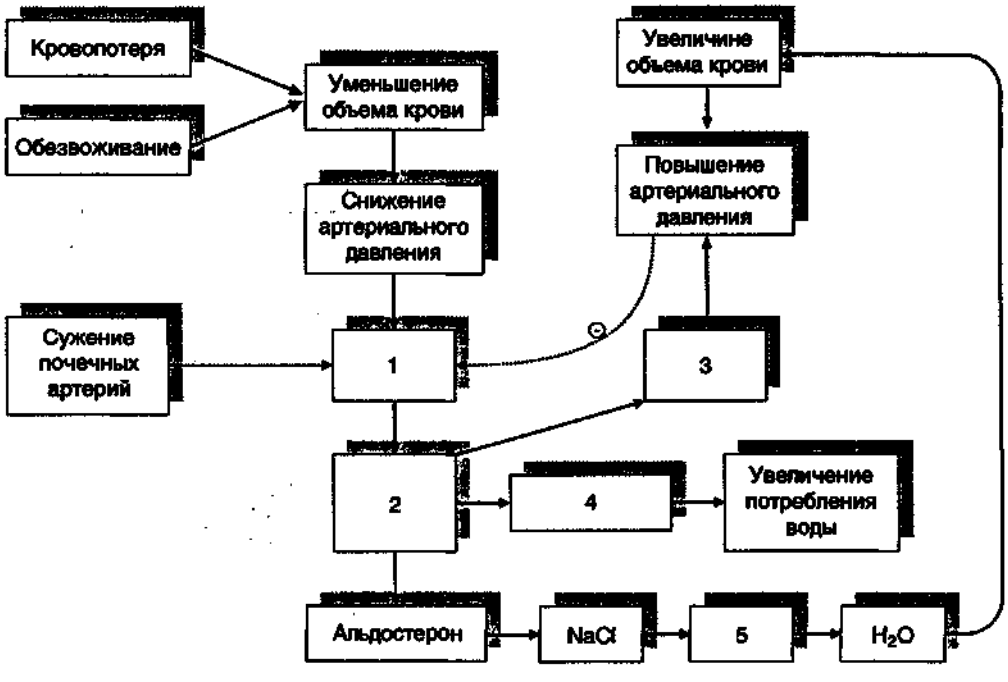



**Рис. 11.24.** Регуляция водно-солевого гомеостаза при кровопотере.

## 11.9.2. Проверьте ваши знания

1. **Выберите гормон, синтез и секреция которого возрастает в ответ на повышение осмотического давления:**
   А. Альдостерон.
   Б. Кортизол.
   В. Вазопрессин.
   Г. Адреналин.
   Д. Глюкагон.
2. **Подберите каждому из веществ соответствующее место синтеза:**
   А. Вазопрессин.
   Б. Альдостерон.
   В. Ренин.
   Г. Ангиотензиноген.
   1. Печень.
   2. Почки.
   3. Гипоталамус.
   4. Надпочечники.
3. 
   А. Вазопрессин.
   Б. Альдостерон.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Стимул для синтеза и секреции – образование ангиотензина II.
   2. Стимул для синтеза и секреции – повышение концентрации ионов натрия .
   3. Органы-мишени – периферические артерии.
   4. Дефицит гормона приводит к полиурии.
4. **Выберите положения, правильно характеризующие ангиотензин II:**
   А. Стимулирует сужение сосудов.
   Б. Является протеолитическим ферментом.
   В. Стимулирует синтез альдостерона.
   Г. Является субстратом ренина.
   Д. Является продуктом частичного протеолиза ангиотензиногена.
5. **Выберите из перечисленных веществ компоненты, составляющие систему ренин – ангиотензин – альдостерон, и расположите их в порядке функционирования:**
   А. Ангиотензин I.
   Б. Ангиотензин II.
   В. Ренин.
   Г. Альдостерон.
   Д. Ангиотензиноген.

---

# ТЕМА 11.10. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА $Ca^{2+}$ И ФОСФАТОВ. СТРОЕНИЕ, СИНТЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПАРАТГОРМОНА, КАЛЬЦИТРИОЛА И КАЛЬЦИТОНИНА

В организме взрослого человека содержится около 1,5 кг кальция. Основной фонд кальция в организме – кальций костей (99% всего кальция). Другой фонд – ионы кальция, растворенные в жидкостях или соединенные с белками жидкостей и тканей. Концентрация кальция внутри клеток зависит от его концентрации во внеклеточной жидкости.

Пределы колебаний концентрации $Ca^{2+}$ в крови здоровых людей 2,12–2,6 ммоль/л (9–11 мг/дл). Изменение этих параметров может привести к нарушению многих процессов: изменению порога возбудимости нервных и мышечных клеток, нарушению функционирования кальциевого насоса, снижению активности ферментов и нарушению гормональной регуляции метаболизма.

Концентрация $Ca^{2+}$ в плазме регулируется с высокой точностью; изменение ее всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие.

Основными регуляторами обмена $Ca^{2+}$ в крови являются **паратгормон, кальцитриол и кальцитонин**.

1. **Паратгормон** синтезируется в виде предшественника – препрогормона, содержащего 115 аминокислотных остатков. Во время переноса в секреторные пузырьки (везикулы) препрогормон превращается в зрелый гормон, включающий 84 аминокислотных остатка. Интактный ПТГ может расщепляться на короткие пептиды. N-концевые пептиды, содержащие 34 аминокислотных остатка, обладают полной биологической активностью и секретируются железами наряду со зрелым ПТГ. Ско-

рость распада гормона уменьшается при низкой концентрации ионов кальция и увеличивается, если концентрация ионов кальция высока.

Секреция ПТГ регулируется уровнем ионов кальция в плазме: гормон секретируется в ответ на снижение концентрации кальция в крови.

Органами-мишенями для ПТГ являются кости и почки, а также кишечник (опосредованное действие). В клетках почек и кости локализованы специфические рецепторы, которые взаимодействуют с паратгормоном, в результате чего инициируется каскад событий, связанный с аденилатциклазой.

ПТГ восстанавливает нормальный уровень ионов кальция во внеклеточной жидкости путем **прямого** воздействия на кости (активация аденилатциклазы стимулирует метаболическую активность остеокластов, в результате чего происходит мобилизация $Ca^{2+}$ из кости; рис. 11.25, 1, и поступление фосфатов в кровь) и почки (стимулирует реабсорбцию $Ca^{2+}$ дистальными канальцами почек; рис. 11.25, 2), и **опосредованно** через стимуляцию синтеза кальцитриола на слизистую оболочку кишечника, увеличивая в этом случае эффективность всасывания $Ca^{2+}$ в кишечнике (рис. 11.25, 3). В почках ПТГ также уменьшает реабсорбцию фосфатов.

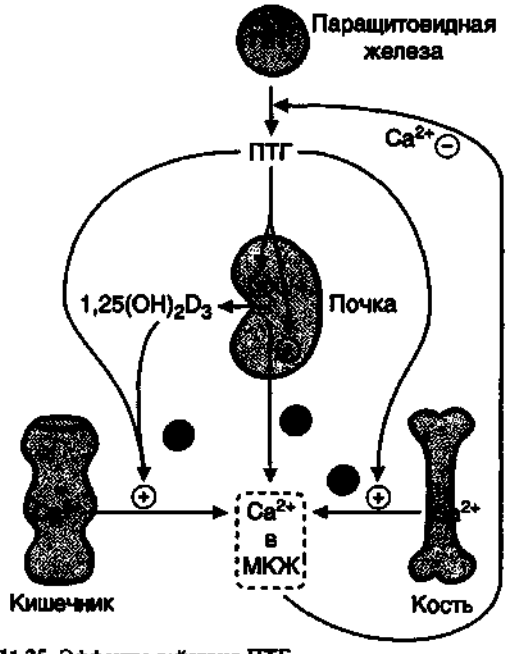



**Рис. 11.25.** Эффекты действия ПТГ.
1 – ПТГ стимулирует мобилизацию кальция из кости; 2 – ПТГ стимулирует реабсорбцию ионов кальция в дистальных канальцах почек; 3 – ПТГ активирует образование $1,25(OH)_2D_3$ в почках, что приводит к стимуляции всасывания $Ca^{2+}$ в кишечнике. МКЖ – межклеточная жидкость.

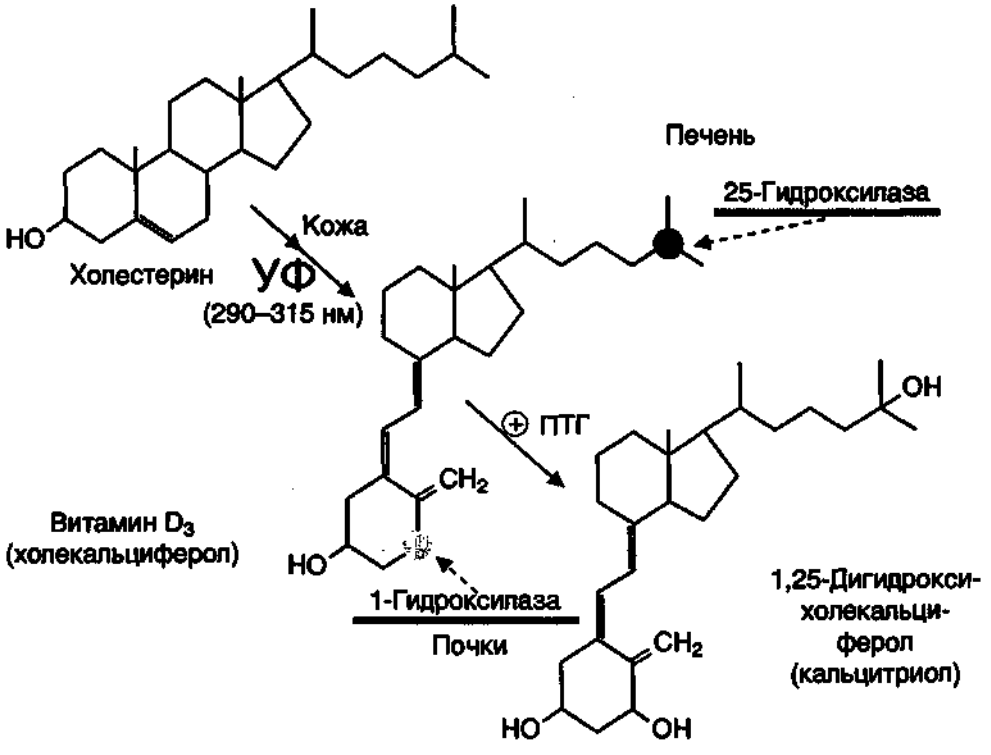



**Рис. 11.26.** Синтез кальцитриола.

2. **Кальцитриол,** как и другие стероидные гормоны, синтезируется из холестерина. Непосредственным предшественником кальциферола является холекальциферол (витамин $D_3$). Небольшое количество витамина $D_3$ содержится в продуктах питания, но большая часть витамина, используемого в синтезе кальцитриола, образуется в коже из 7-дегидрохолестерола в ходе неферментативной реакции под действием ультрафиолетового света.

Образование кальцитриола начинается в печени и заканчивается в почках (рис. 11.26).

В печени холекальциферол гидроксилируется по 25-му атому углерода с образованием 25-гидроксихолекальциферола.

Гидроксилирование, протекающее в почках, является скоростьлимитирующей стадией. Именно $1,25(OH)_2D_3$ представляет собой активную форму витамина $D_3$. Эта реакция стимулируется низкой концентрацией ионов $Ca^{2+}$ в крови и паратгормоном. Повышение уровня кальцитриола тормозит 1α-гидроксилазу почек.

Кальцитриол, подобно другим стероидным гормонам, связываясь с внутриклеточным рецептором, взаимодействует с хроматином, изменяет скорость синтеза определенных белков. В результате стимулируются всасывание кальция и фосфатов в кишечнике и мобилизация кальция из кости.

3. **Кальцитонин** – полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков с одной дисульфидной связью. Гормон секретируется парафолликулярными К-клетками щитовидной железы или С-клетками паращитовидной железы в виде высокомолекулярного белка-предшественника. Секреция кальцитонина возрастает при увеличении концентрации $Ca^{2+}$ и уменьшается при понижении концентрации $Ca^{2+}$ в крови. Кальцитонин ингибирует высвобождение $Ca^{2+}$ из кости и стимулирует его экскрецию почками с мочой.

## 11.10.1. Задания

1. Запомните основные функции $Ca^{2+}$ в организме и обратите внимание на роль ионов кальция как кофактора многих ферментов и второго вестника гормонов.
2. Запомните механизм действия гормонов, участвующих в регуляции уровня $Ca^{2+}$ в крови.
3. Заполните табл. 11.5.
4. При гиповитаминозе $D_3$ нарушается процесс минерализации костей, уменьшается содержание в них кальция и фосфатов, концентрация $Ca^{2+}$ в крови сохраняется в пределах нормы или несколько снижается.
   а) за счет каких источников поддерживается нормальная концентрация $Ca^{2+}$ в крови в этом случае?
   б) как изменится концентрация в крови кальцитонина и паратгормона?
5. Увеличение выведения кальция с мочой может быть причиной образования почечных камней, состоящих преимущественно из оксалата кальция. Выберите причины, по которым может увеличиваться выведение $Ca^{2}$:
   А. Увеличение всасывания $Ca^{2+}$ в кишечнике.
   Б. Гиповитаминоз $D_3$.
   В. Усиление мобилизации $Ca^{2+}$ из костей.
   Г. Дефицит паратгормона.

## 11.10.2. Проверьте ваши знания

1. **К указанным гормонам подберите соответствующие органы-мишени:**
   А. Печень.
   Б. Костная ткань и кишечник.
   В. Почки и костная ткань.
   Г. Почки.
   1. Альдостерон.
   2. Кальцитриол.
   3. Паратгормон.
   4. Глюкагон.
2. **Выберите положения, правильно отражающие роль кальцитриола:**
   А. Увеличивает скорость всасывания кальция в кишечнике.
   Б. Стимулирует реабсорбцию кальция в почках.
   В. Стимулирует мобилизацию кальция из костей.
   Г. Стимулирует реабсорбцию натрия в почках.
   Д. Является предшественником 7-дегидрохолестерина.

**Таблица 11.5.** Характеристика гормонов, регулирующих обмен кальция и фосфатов

| Гормон | Место синтеза | Стимулы | Механизм действия | Органы-мишени | Эффект действия |
|---|---|---|---|---|---|
| ПТГ<br>Кальцитриол<br>Кальцитонин | | | | | |

**3. Снижение концентрации $Ca^{2+}$ в плазме крови вызывает:**

А. Увеличение секреции паратгормона.

Б. Ингибирование активности парафолликулярных клеток щитовидной железы.

В. Гидроксилирование метаболитов витамина $D_3$.

Г. Уменьшение экскреции кальция почками.

Д. Повышение скорости растворения кости.

**4.**

А. Паратгормон.

Б. Кальцитриол.

В. Оба.

Г. Ни один.

1. Участвует в мобилизации кальция из костей.
2. Активируется путем частичного протеолиза.
3. Активная форма образуется в результате гидроксилирования.
4. При протеолитическом расщеплении образует С-концевые биологически активные фрагменты.

**5. Выберите правильные утверждения. Паратгормон:**

А. Содержит дисульфидную связь.

Б. Секреция регулируется концентрацией кальция в крови.

В. Недостаточность гормона приводит к снижению концентрации $Ca^{2+}$.

Г. Для проявления биологической активности необходима вся молекула гормона целиком.

Д. Увеличивает эффективность всасывания кальция в кишечнике.

**6. Выберите утверждения, правильно характеризующие паратгормон:**

А. Одноцепочечный пептид.

Б. N-концевой пептид проявляет полную биологическую активность.

В. Стимулом, вызывающим секрецию гормона, является снижение концентрации ионов кальция.

Г. Недостаток гормона вызывает снижение концентрации ионов кальция и фосфатов в крови.

Д. Транспортируется в крови при участии белка-переносчика.

# РАЗДЕЛ 12. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

12.1. Механизмы обезвреживания токсичных веществ
12.2. Обезвреживание нормальных метаболитов
12.3. Метаболизм лекарств
12.4. Химический канцерогенез

# ТЕМА 12.1. МЕХАНИЗМЫ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Вещества, не используемые организмом, называются чужеродными веществами (ксенобиотиками). Они, как правило, подвергаются химической модификации (детоксикации) и удаляются из организма. Эти вещества могут попадать в организм с пищей, через кожу или путем вдыхания. Обезвреживанию подвергаются вещества, образующиеся в организме, – $NH_3$, пептидные и стероидные гормоны, катехоламины, продукты катаболизма гема, продукты гниения аминокислот в кишечнике. Лекарственные вещества могут выводиться из организма в неизмененном или модифицированном виде.

2. Обезвреживание токсичных веществ происходит путем химической модификации в две фазы. В I фазе вещество чаще всего подвергается гидроксилированию. Во II фазе происходит реакция конъюгации, продукт, как правило, хорошо растворим и легко удаляется из организма (рис. 12.1).

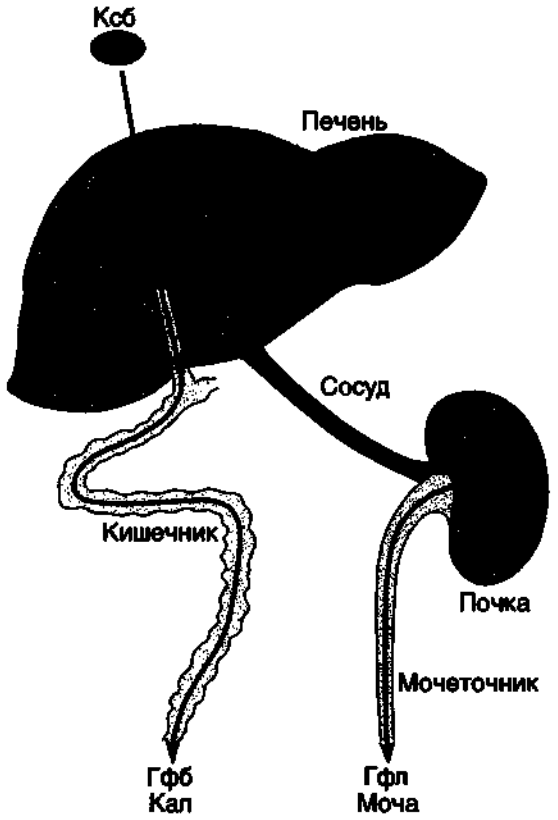



**Рис. 12.1.** Метаболизм и выведение ксенобиотиков из организма. Ксб – ксенобиотик; R – радикал, используемый при конъюгации (глутатион, глюкуронил и др.); Гфб – гидрофобные и Гфл – гидрофильные метаболиты ксенобиотиков, М – молекулярная масса.

3. В мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭР) практически всех тканей локализована система микросомального (монооксигеназного) окисления, отвечающая за течение I фазы обезвреживания. Эта система наиболее активна в печени. В клетках некоторых тканей (например, в коре надпочечников) окислительная система локализована в мембранах митохондрий.

4. Основные ферменты, участвующие в окислительной системе: **цитохром Р450-редуктаза** – флавопротеин (кофермент FAD или FMN), **цитохром Р450** (рис. 12.2).

5. Цитохром Р450 может связывать в активном центре липофильное вещество RH и молекулу кислорода. Один атом кислорода принимает 2ē и переходит в форму $O^{2-}$. Донором электронов и протонов является $NADPH+H^+$, который окисляется цитохром Р450-редуктазой. $O^{2-}$ взаимодействует с протонами: $O^{2-}+2H^+ \rightarrow H_2O$, и образуется вода. Второй атом молекулы кислорода включается в гидроксильную группу вещества R-OH.

Суммарное уравнение реакции гидроксилирования вещества RH ферментами микросомального окисления:

$$RH+O_2+[NADPH+H^+]\rightarrow ROH+H_2O+NADP^+$$

6. В результате гидроксилирования возможны повышение растворимости гидрофобного соединения, потеря молекулой ее биологической активности или образование более активного соединения, чем вещество, из которого оно образовалось.

7. Цитохром Р450 не обладает абсолютной специфичностью, известно много изоформ Р450, каждая форма имеет много субстратов. Этими субстратами могут быть эндогенные липофильные вещества, а их модификация входит в путь нормального метаболизма этих соединений. Цитохром Р450 воздействует и на многие гидрофобные чужеродные соединения, в том числе лекарства.

8. Особое место среди ферментов, участвующих в обезвреживании ксенобиотиков, нормальных метаболитов и лекарств, занимают глутатионтрансферазы (ГТ). Известно множество изоферментов ГТ с различной субстратной специфичностью. Для рабо-

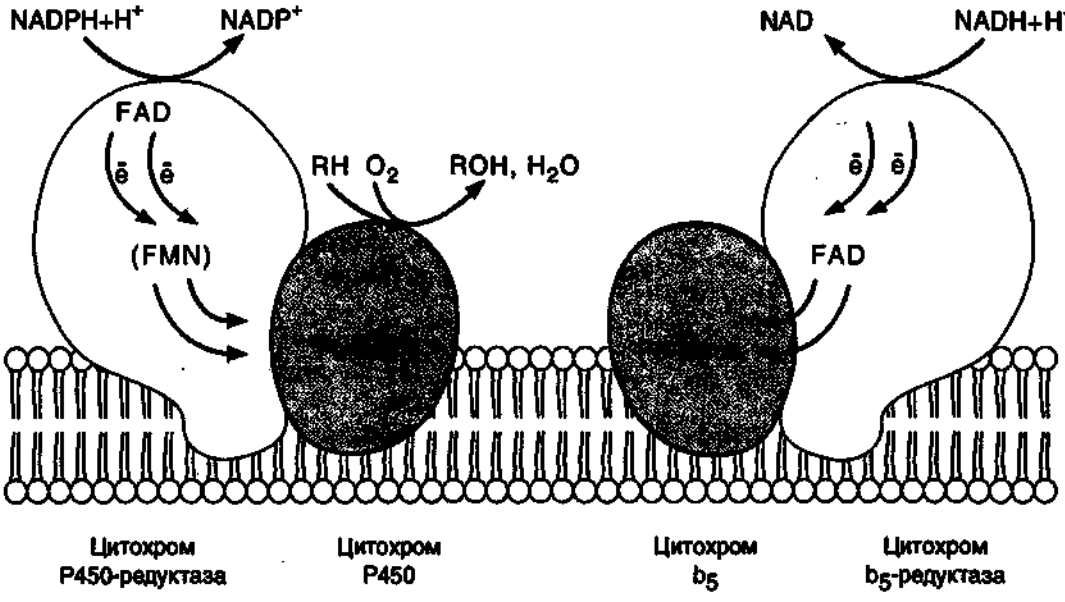
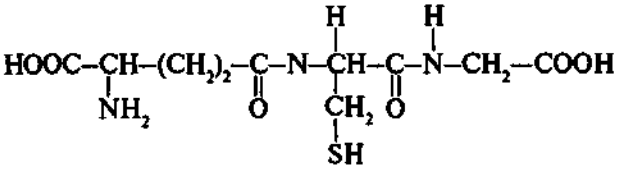



**Рис. 12.2.** Положение белков монооксигеназной системы в мембране.

ты ферментов требуется глутатион (GSH). GSH – это трипептид Глу–Цис–Гли (остаток глутаминовой кислоты присоединен к цистеину карбоксильной группой радикала).



Глутатион

9. ГТ – универсальные ферменты, функционирующие у всех животных и человека и имеющиеся во всех тканях. ГТ играют важную роль в обезвреживании собственных метаболитов: некоторых стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, желчных кислот, продуктов перекисного окисления липидов.

10. Обезвреживание ксенобиотиков с участием ГТ происходит тремя путями:

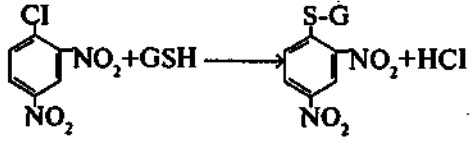
1) конъюгация субстрата R с глутатионом (GSH):

$$R+GSH \longrightarrow GSRH$$

2) нуклеофильные замещения:

$$RX+GSH \longrightarrow GSR+HX$$

Например, 1-хлор-2,4-динитробензол обезвреживается следующим образом:



3) восстановление органических пероксидов до спиртов:

$$R\text{-}HC\text{-}O\text{-}OH+2\ GSH \longrightarrow R\text{-}HC\text{-}OH+GSSG+H_2O$$

-OOH – гидроперекисная группа, GSSG – окисленный глутатион.

11. Обезвреживание ксенобиотиков с участием цитохрома P450 иногда приводит к образованию не менее, а более токсичных метаболитов, чем исходные. Эти токсичные вещества обезвреживаются ГТ. ГТ – индуцируемый фермент.

## 12.1.1. Задания

1. Разберите и выучите строение и функционирование монооксигеназной системы, ее значение для организма.
2. Табл. 12.1 перепишите в тетрадь, запомните название ферментов, допишите название активной формы и формулы метаболитов, используемых для конъюгации.

**Таблица 12.1.** Основные виды конъюгации

| Фермент | Метаболит, используемый для конъюгации | Активная форма |
|---|---|---|
| Глутатион-трансфераза | | |
| UDP-глюкуронил-трансфераза | | |
| Сульфотрансфераза | | |
| Ацетилтрансфераза | | |
| Метилтрансфераза | | |

3. Выучите формулу глюкуроновой кислоты. Из какого вещества она образуется?

## 12.1.2. Проверьте ваши знания

**1. В работе системы микросомального окисления принимают участие:**

А. Цитохром Р450-редуктаза.
Б. $O_2$.
В. Цитохром Р450.
Г. NADPH.
Д. $CO_2$.

**2. Обезвреживанию подвергаются:**

А. Продукты гниения аминокислот, образующиеся в кишечнике.
Б. Продукты катаболизма гема.
В. Лекарственные вещества.
Г. Кетоновые тела.
Д. Мочевина.

**3.**

А. Цитохром Р450.
Б. Цитохром Р450-редуктаза.
В. Цитохром $b_5$.
Г. НАДН+$H^+$.
Д. Цитохром $b_5$-редуктаза.

1. Окисляется цитохром $b_5$-редуктазой.
2. Восстанавливает железо цитохрома $b_5$.
3. Катализирует гидроксилирование вещества RH.

**4.**

А. Глюкуронилтрансфераза.
Б. Глутатионтрансфераза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Катализирует образование конъюгатов.
2. Один из субстратов фермента – специфический трипептид.
3. В реакции участвует UDP-глюкоза.
4. Участвует в образовании прямого билирубина.

---

# ТЕМА 12.2. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ НОРМАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

1. В ретикулоэндотелиальной системе клеток селезенки, костного мозга, а также печени происходит распад гемоглобина при участии ферментов гемоксигеназной системы (рис. 12.3). Образующийся билирубин, непрямой, или неконъюгированный, не дающий прямой реакции с диазореактивом, поступает в кровь. Он плохо растворим в воде и крови и поэтому транспортируется в печень в комплексе с альбумином.

2. Концентрация билирубина в крови здорового человека 1,7–17 мкмоль/л. Билирубин поступает в гепатоциты по механизму облегченной диффузии. В печени под действием UDP-глюкуронилтрансферазы (фермента эндоплазматического ретикулума) образуется конъюгированный билирубин (рис. 12.4).

Глюкуронирование происходит в два этапа, образуется смесь моно- и диглюкуронидов. Активность UDP-глюкуронилтрансферазы может индуцироваться некоторыми лекарственными препаратами, например фенобарбиталом. Секреция конъюгированного билирубина в желчь идет с помощью механизма активного транспорта, т.е. против градиента концентрации.

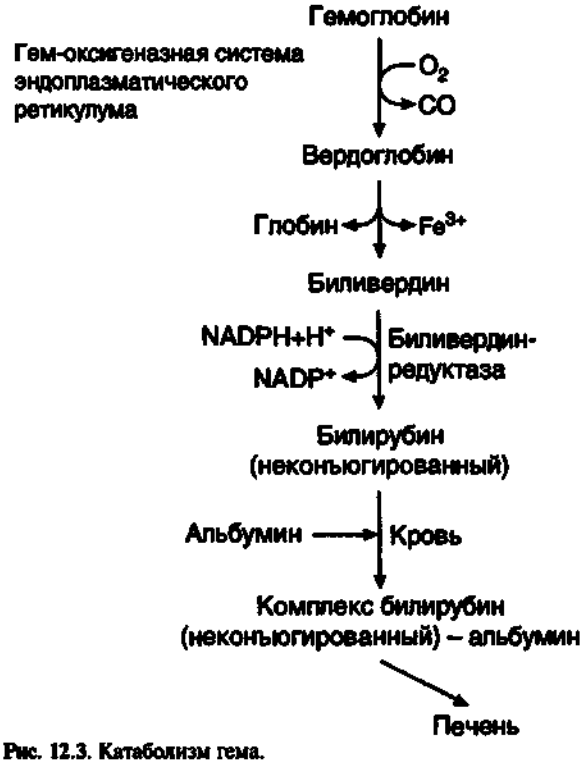



Рис. 12.3. Катаболизм гема.

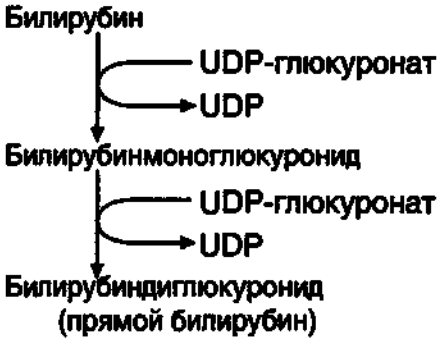



**Рис. 12.4.** Образование билирубиндиглюкуронида (прямого билирубина).

3. В составе желчи прямой билирубин секретируется в двенадцатиперстную кишку. В кишечнике под действием гидролаз бактерий происходит деконъюгация, образуются непрямой билирубин и глюкуроновая кислота (рис. 12.5). Непрямой билирубин под действием бактерий превращается в уробилиноген.

Образованные продукты в основном выводятся с калом и небольшая часть – с мочой.

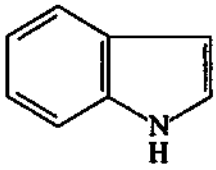
4. Под влиянием различных факторов в организме может нарушаться образование и выведение билирубина и продуктов его метаболизма. Повышение содержания билирубина в крови ведет к отложению его в тканях, в том числе в слизистых оболочках и коже, вызывая их окрашивание в желтый цвет (табл. 12.2).

## 12.2.1. Задания

1. Выучите схему катаболизма гема до образования конечных продуктов, выделяемых из организма.
2. Научитесь писать реакции обезвреживания продуктов гниения аминокислот в кишечнике. Запомните название ферментов.
3. Перенесите табл. 12.2 в тетрадь. Для заполнения таблицы используйте обозначения: N – норма, ↑ – повышение, ↓ – снижение, О – не определяется, + – определяется.

## 12.2.2. Проверьте ваши знания

1. **В процессе гниения, происходящего под влиянием микрофлоры толстой кишки, образуются ядовитые продукты, например индол:**




а) из какой аминокислоты образуется индол?
б) напишите формулами реакции обезвреживания этого соединения.
в) назовите другое токсичное соединение, которое образуется из аминокислоты под действием кишечных бактерий.
г) как протекает обезвреживание этого вещества? Напишите реакции.

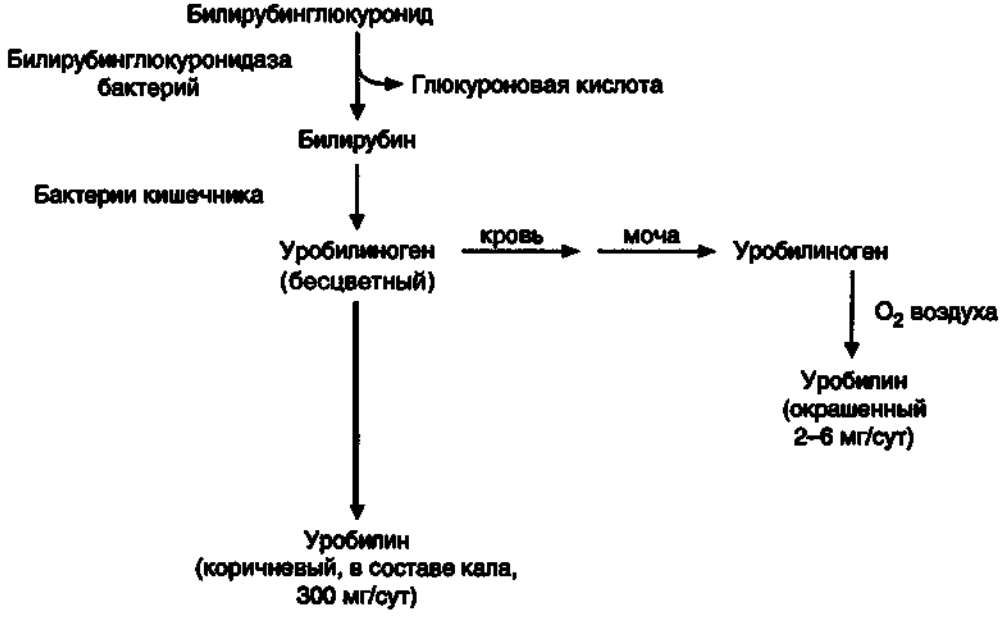



**Рис. 12.5.** Катаболизм билирубинглюкуронида.

**Таблица 12.2.** Дифференциальная диагностика различных видов наследственных желтух

| Название желтухи | Причины возникновения | Биохимические показатели обмена билирубина | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | кровь | | | моча | | кал |
| | | общий билирубин | билирубин непрямой | билирубин прямой | билирубин прямой | уробилин | уробилин |
| Синдром Жильбера | Нарушен захват гепатоцитами билирубина из крови | | | | | | |
| Синдром Криглера–Найяра | Дефект глукуронил-трансферазы | | | | | | |
| Синдромы Ротора и Дубина–Джонсона | Нарушено выделение билирубина в желчь | | | | | | |

2. **У новорожденного содержание билирубина в крови повышено (за счет непрямого билирубина), кал интенсивно окрашен (повышено количество стеркобилина). В моче билирубин не найден.**
   а) о какой желтухе в данном случае идет речь?
   б) напишите схему образования билирубина.
   в) какой лекарственный препарат можно использовать для предотвращения этого заболевания и почему?
3. **У больного яркая желтушность кожи, склер, слизистых оболочек. Моча цвета темного пива, окраска кала ослаблена. В крови повышено содержание билирубина, в моче определяется билирубин.**
   а) о каком типе желтухи идет речь?
   б) в каких органах и тканях образуется непрямой билирубин, каким образом он транспортируется кровью и куда?
4.
   А. Билирубин непрямой.
   Б. Билирубин прямой.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Повышается концентрация при паренхиматозной желтухе.
   2. Продукт конъюгации с глюкуроновой кислотой.
   3. Образуется при катаболизме глобина.
   4. Транспортируется кровью в комплексе с альбумином.
5.
   А. Непрямой билирубин.
   Б. Билирубинглюкуронид.
   В. Уробилиноген.
   Г. Вердоглобин.
   Д. Уробилин.
   1. Повышается концентрация в крови при гемолитической желтухе.
   2. В составе желчи секретируется в кишечник.
   3. В норме в небольшом количестве содержится в моче.

# ТЕМА 12.3. МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВ

1. Действие на организм большинства лекарств прекращается через определенное время после их приема. Прекращение действия может происходить потому, что, лекарство выводится из организма в неизмененном виде (это характерно для гидрофильных соединений) или в виде продуктов его химической модификации (биотрансформации).

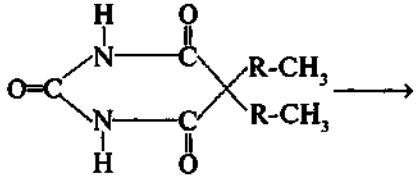
2. Результатом биотрансформации лекарственных веществ являются:
   - инактивация лекарственных веществ, т.е. **снижение их фармакологической активности** (фенобарбитал, нитриты, эфедрин и др.);
   - **повышение активности** лекарственных веществ (бутадион, метилдофа, норморфин и др.);

• появление **метаболитов**, оказывающих токсическое действие на организм (фенацетин, сульфаниламиды).

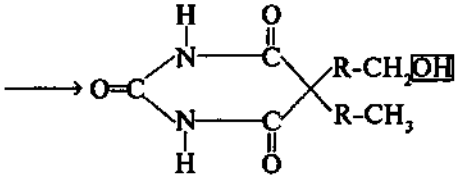
3. Инактивация лекарственных веществ происходит в два этапа.

**Первый этап** – химическая модификация под действием ферментов монооксигеназной системы эндоплазматического ретикулума (микросомального окисления), например:

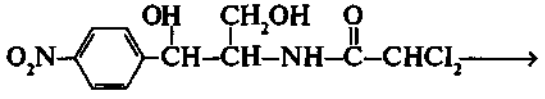
а) окисление RH ⟶ ROH



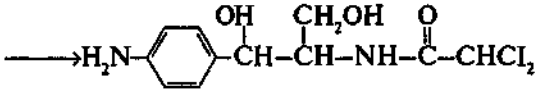
Барбитурат



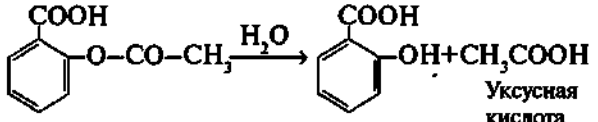
б) восстановление нитросоединений, $RNO_2 \longrightarrow RNH_2$



Левомицетин



в) гидролиз – катализируют гидролазы разных тканей (печень, почки, кишечник, плазма)



Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

Салициловая кислота

Уксусная кислота

4. **Второй этап** – конъюгация (связывание) лекарственных веществ (как подвергшихся каким-либо превращениям на первом этапе, так и нативных препаратов). Глицин может присоединяться по карбоксильной группе, глюкуроновая кислота – по OH- группе, а ацетильный остаток – по $NH_2$-группе. Реакции конъюгации катализируют соответствующие ферменты класса трансфераз.

5. Дозы некоторых лекарств при систематическом приеме необходимо увеличивать, так как их действие на организм ослабляется. Это происходит потому, что эти лекарства, как и другие чужеродные соединения, индуцируют синтез ферментов монооксигеназной системы и реакций конъюгации.

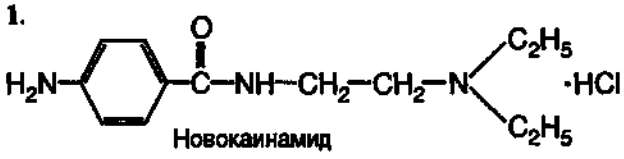
## 12.3.1. Задания

1. Напишите реакции инактивации фенобарбитала, назовите ферменты.
2. Первый этап инактивации аспирина завершается образованием салициловой и уксусной кислот. Напишите реакции второго этапа обезвреживания (конъюгации), назовите фермент.

## 12.3.2. Проверьте ваши знания

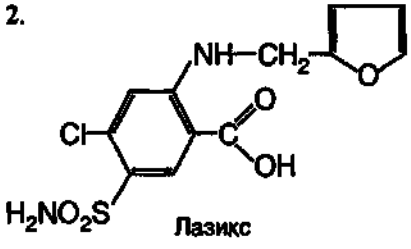
1. Многие лекарственные вещества, в структуре которых имеется аминогруппа или иминогруппа, подвергаются конъюгации с остатком уксусной кислоты, донором которой служит ацетил-КоА. N-ацетилирование характерно для биотрансформации новокаина, анестезина, клоназепама, сульфаниламидов и других препаратов. Используя в качестве конъюгата ацетил-КоА, напишите реак-

1.



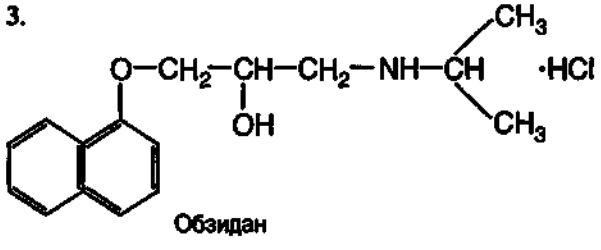
Новокаинамид

2.



Лазикс

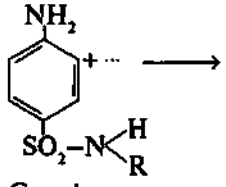
3.



Обзидан

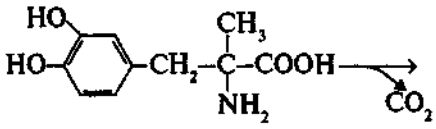
**Рис. 12.6.** Лекарственные препараты.

ции инактивации сульфаниламида, назовите фермент:



Сульфаниламид

2. Метилдофа применяют при паркинсонизме, а также как гипотензивное средство при гипертонической болезни. В организме человека метилдофа подвергается декарбоксилированию с образованием метаболита, обладающего более выраженным терапевтическим свойством. Напишите реакцию биотрансформации метилдофа, назовите фермент и кофермент. Дайте название полученному метаболиту.



Метилдофа

3. Лекарственные препараты (рис. 12.6), проходя вторую фазу обезвреживания, образуют конъюгаты. **Подберите вещества, участвующие в этих реакциях:**
   А. Глицин.
   Б. Ацетил-КоА.
   В. UDP-глюкуронат.
   Г. PAPS.
   Д. SAM.
4. Царь Митридат (Крымское царство) систематически принимал небольшие дозы ядов, чтобы избежать острого отравления. На чем основан «эффект Митридата»?

# ТЕМА 12.4. ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

1. В основе химического канцерогенеза лежат повреждения ДНК под действием химических канцерогенов. Полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины (например, 2-нафтиламин), нитрозамины, афлатоксины, которые содержатся в каменноугольной смоле, табачном дыме, загрязненном воздухе больших городов и пищевых продуктах, подвергнутых обжариванию на углях или копчению, не являются канцерогенами, но превращаются в них, подвергаясь в печени «обезвреживанию» ферментами монооксигеназной системы. Наиболее часто встречающиеся проканцерогены приведены в табл. 12.3.

Известны сотни генов, мутации в которых могут способствовать превращению нормальной клетки в опухолевую, – это **протоонкогены.** Протоонкоген – ген, содержащий информацию о белке, регулирующем нормальную пролиферацию клеток, и способный в результате изменения структуры превращаться в **онкоген**. Онкоген – ген, экспрессия которого приводит к неконтролируемой пролиферации. Для превращения протоонкогена в онкоген требуются какие-либо изменения в его регуляторной или структурной части.

2. Канцерогенами могут быть как органические, так и неорганические молекулы, т.е. канцероген-

**Таблица 12.3.** Некоторые химические канцерогены

| Класс соединений | Представитель | Источник |
|---|---|---|
| Полициклические ароматические углеводороды | Бензантрацен, метилхолантрен, бензол | Выхлопные газы, продукты горения, табачный дым, коксохимическое производство |
| Ароматические амины | Метиламинобензол, нафтиламин | Производство красителей |
| Диоксины | Тетрахлорбензодиоксин | Производство дефолиантов и ростовых веществ, целлюлозно-бумажная промышленность, хлорирование воды, горящие свалки |
| Микотоксины | Афлатоксин $B_1$ | Плесневые грибы |
| Нитрозамины | Диметилнитрозоамин, диэтилнитрозоамин | Образуются при употреблении нитратсодержащих продуктов |

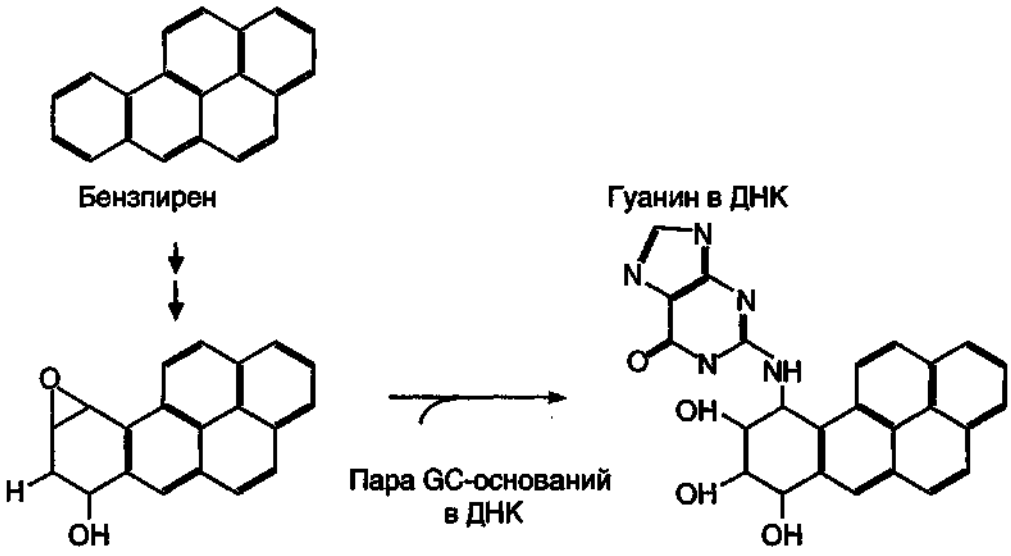


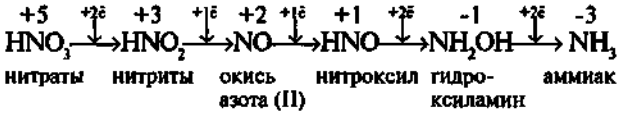

**Рис. 12.7. Оксиление бензпирена и ковалентное связывание с ДНК.**

ность не связана с какой-либо определенной структурной особенностью.

Например, бензпирен (рис. 12.7) в организме подвергается гидроксилированию, в качестве промежуточного продукта образуется эпоксид, который является канцерогеном.

Ковалентная модификация гуанина (см. рис. 12.7) приводит к разрыву водородной связи между GC в цепях ДНК и нарушению взаимодействия ДНК с белками.

3. Примером канцерогена неорганической природы могут быть нитраты. Эти соединения широко распространены в воде и почве, попадая туда из различных источников, в том числе в составе удобрений. В организм человека они поступают с пищей (молоко, консервы, фрукты, овощи) и в виде лекарств. Нитраты являются сильными окислителями. В процессе катаболизма азот нитратов, превращаясь в $NH_3$, присоединяет в ходе последовательных реакций 8 электронов.




4. Окисляемыми субстратами могут быть все железосодержащие гемопротеины: Hb, цитохромы ЦПЭ, цитохромы монооксигеназной системы эндоплазматического ретикулума. Нитраты и промежуточные продукты их катаболизма снижают активность некоторых ферментов антиоксидантной защиты, что приводит к накоплению активных форм кислорода и активации перекисного окисления липидов.

5. В организме из азотистой кислоты ($HNO_2$) и соединений структуры $R_2NH$ образуются нитрозамины $R_2N\text{-}N{=}O$, которые являются достаточно сильными мутагенами. Нитрозамины превращают остаток цитозина в цепи ДНК в урацил, и пара GC превращается в UC.




В ходе репликации мутантной ДНК против U в комплементарной цепи будет присоединен A с образованием комплементарной пары UA, которая в ходе второй репликации преобразуется в пару AT. Если мутация произошла в протоонкогене, например, ответственном за регуляцию клеточного цикла, то это может привести к нарушению структуры этого белка, неконтролируемому делению клеток, т.е. к развитию опухоли.

## 12.4.1. Задания

1. Какой тип мутации вызывают нитрозамины? Всегда ли эта мутация приведет к изменению первичной структуры белка.
2. Какие вещества называются канцерогенами?

## 12.4.2. Проверьте ваши знания

**1.**

А. Нитраты.
Б. Бензпирен.
В. Афлатоксин $B_1$.
Г. Аммиак.
Д. 2-Амино-1-нафтол.

1. Обезвреживается в орнитиновом цикле.
2. Образуется в мочевом пузыре под действием гидролаз.
3. Продукт метаболизма плесени.

**2. При неправильном хранении круп, зерна, орехов в них развиваются плесени рода Aspergillus flavus, продуктом жизнедеятельности которых является афлатоксин $B_1$, вызывающий развитие первичного рака печени.**

а) назовите канцерогенный метаболит, образующийся в печени из афлатоксина $B_1$.

б) объясните биохимические основы канцерогенного эффекта афлатоксина $B_1$.

**3.**

А. 2-Нафтиламин.
Б. Бензантрацен.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Проканцероген.
2. Участвует в реакциях конъюгации.
3. Под действием микросомальной системы окисления образует продукт, вызывающий рак мочевого пузыря.
4. Промежуточный продукт обезвреживания – эпоксид.

**4. Нитраты:**

А. Сильные окислители.
Б. Снижают активность цитохрома Р450.
В. Участвуют в образовании нитрозаминов.
Г. Вызывают делецию нуклеотидов.
Д. Могут нарушать структуру генов.

**5.**

А. Билирубинглюкуронид.
Б. Метилгистамин.
В. Эпоксид бензантрацена.
Г. Индоксилсульфат.
Д. Глюкуронид салициловой кислоты.

1. Образуется под действием метилтрансферазы.
2. Конечный продукт обезвреживания аспирина.
3. Канцероген.

**6. Проканцерогены:**

А. Возможно, взаимодействуют с азотистыми основаниями цепей ДНК.
Б. Подвергаются химической модификации ферментами монооксигеназной системы.
В. Могут относиться к группе полициклических ароматических соединений.
Г. В организме превращаются в канцерогены.
Д. Содержатся в табачном дыме.

# РАЗДЕЛ 13. **БИОХИМИЯ КРОВИ**

13.1. Синтез гема и его регуляция
13.2. Обмен железа
13.3. Особенности метаболизма эритроцитов и фагоцитирующих лейкоцитов
13.4. Основные свойства белковых фракций крови и значение их определения для диагностики заболеваний
13.5. Свертывающая система крови. Этапы образования фибринового сгустка
13.6. Прокоагулянтный путь свертывания
13.7. Основные механизмы фибринолиза
13.8. Противосвертывающая система крови

# ТЕМА 13.1. СИНТЕЗ ГЕМА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

1. Гем является простетической группой гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы и пероксидазы.

2. Гем синтезируется во всех клетках, но наиболее активно синтез идет в печени и костном мозге. Эти ткани нуждаются в больших количествах гема, необходимого для образования гемоглобина и цитохромов.

3. Ключевой реакцией синтеза порфиринов является реакция образования аминолевулиновой кислоты. Эту реакцию катализирует пиридоксальфосфатзависимый фермент митохондрий эритробластов аминолевулинатсинтаза (рис. 13.1). Активность аминолевулинатсинтазы регулируется аллостерически и на уровне транскрипции гена фермента. Гем и гемоглобин являются аллостерическими ингибиторами и репрессорами синтеза аминолевулинатсинтазы.

4. Стероидные гормоны и некоторые лекарства (барбитураты, диклофенак, сульфаниламиды, эстрогены, прогестины) являются индукторами синтеза аминолевулинатсинтазы.

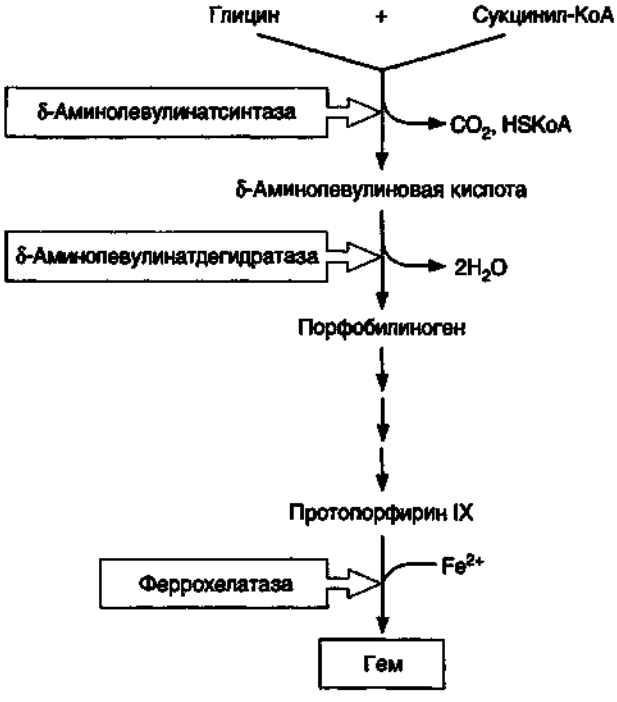



**Рис. 13.1.** Синтез гема.

5. В результате генетических дефектов или нарушения регуляции ферментов, участвующих в биосинтезе гема, развиваются порфирии. Первичные порфирии обусловлены генетическими дефектами ферментов синтеза гема, вторичные связаны с нарушениями регуляции реакций синтеза гема. При этих заболеваниях накапливаются промежуточные метаболиты синтеза гема порфириногены, которые оказывают токсическое действие на нервную систему и вызывают нервно-психические симптомы. Порфириногены на свету превращаются в порфирины, которые при взаимодействии с кислородом образуют активные радикалы, повреждающие клетки кожи.

## 13.1.1. Задания

1. Изучите схему синтеза гема (см. рис. 13.1).
2. Напишите реакции, катализируемые δ-аминолевулинатсинтазой и δ-аминолевулинатдегидратазой, укажите ферменты и коферменты.
3. Запомните, что активность аминолевулинатсинтазы регулируется аллостерически и на уровне транскрипции гена фермента.
4. Умейте объяснять основные причины развития порфирий.

## 13.1.2. Проверьте ваши знания

1. **Сколько молекул глицина требуется для синтеза молекулы гема? Сколько атомов азота аминогрупп глицина включается в состав пиррольных колец гема?**
2. **При наследственном дефекте ферментов синтеза гема кожа больных обладает повышенной чувствительностью к солнечному облучению и моча приобретает красный цвет. Накопление каких промежуточных продуктов синтеза гема вызывает эти симптомы? Как называются болезни, обусловленные генетическими дефектами синтеза гема?**
3. **Почему при лечении новорожденных сульфаниламидами у них может развиться вторичная порфирия?**

# ТЕМА 13.2. **ОБМЕН ЖЕЛЕЗА**

1. Железо входит в состав гемсодержащих белков, а также металлофлавопротеинов, железосерных белков, трансферрина и ферритина.

2. Источниками железа при биосинтезе белков, содержащих железо, являются пищевые продукты. Обычно всасывается не более 10% железа пищи. Железо, освобождающееся при постоянном распаде эритроцитов в клетках печени и селезенки, может повторно использоваться для синтеза железосодержащих белков.

3. Кислая среда желудка и присутствие в пище аскорбиновой кислоты способствуют высвобождению железа из органических солей пищи.

4. Поступление железа из энтероцитов в кровь зависит от скорости синтеза в них белка апоферритина. Апоферритин улавливает железо в клетках слизистой оболочки кишечника и превращается в ферритин, который остается в энтероцитах. Это снижает поступление железа в капилляры крови из клеток кишечника. Когда потребности в железе невелики, скорость синтеза апоферритина повышается. Слущивание клеток слизистой оболочки кишечника освобождает организм от излишков железа. При недостатке железа в организме апоферритин в энтероцитах почти не синтезируется.

5. Фермент крови ферроксидаза (церулоплазмин) окисляет железо, оно связывается с гликопротеином крови трансферрином и транспортируется кровью.

6. Трансферрин взаимодействует со специфическими рецепторами и поступает в клетки. Количество

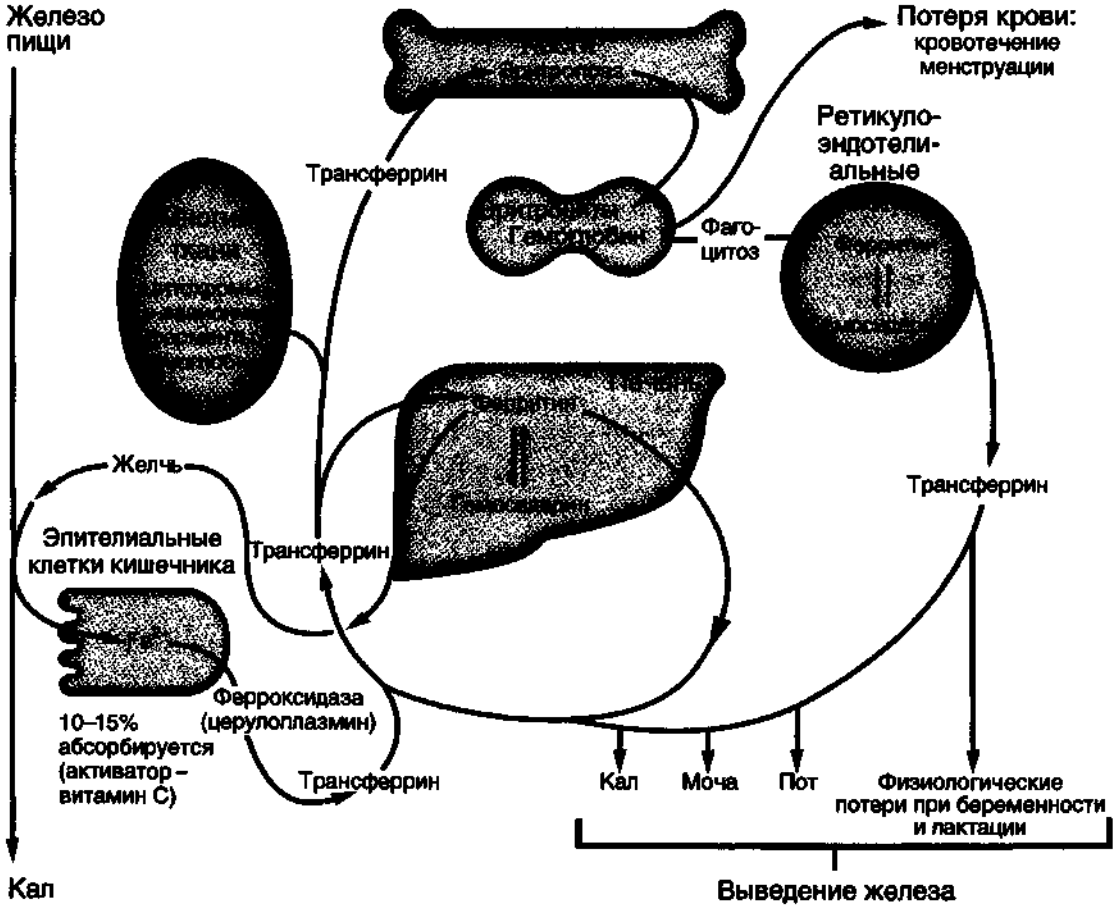



**Рис. 13.2.** Метаболизм железа.

- Железо поступает с пищей, транспортируется в крови в форме трансферрина, запасается в виде ферритина и используется для синтеза цитохромов, железосодержащих ферментов, гемоглобина и миоглобина.
- Организм теряет железо с мочей, калом, потом и при кровотечениях.
- Гемосидерин является комплексом гликопротеина и $Fe^{3+}$, который кумулирует избыток железа.

рецепторов трансферрина зависит от содержания железа в клетках и регулируется на уровне транскрипции гена белка-рецептора. При снижении содержания железа в клетках скорость синтеза рецепторов повышается, и наоборот.

7. Белок ферритин играет роль депо железа в клетках печени, селезенки и костного мозга.

8. Избыток железа аккумулируется в печени и других тканях в составе гранул гемосидерина. Гемосидерин представляет собой комплекс белков, полисахарида и $Fe^{3+}$, который плохо растворим и содержит до 3% железа.

9. Накопление гранул гемосидерина в ретикулоэндотелиоцитах печени и селезенки (гемохроматоз) может привести к повреждению функций этих органов.

10. При недостаточном поступлении или нарушении утилизации железа развивается железодефицитная анемия.

## 13.2.1. Задания

1. Выучите основные свойства и функции белков, участвующих в обмене железа.
2. Выучите пути поступления, транспорта, использования, депонирования, реутилизации и потерь железа в организме (рис. 13.2).
3. Умейте объяснять основные причины железодефицитных анемий.
4. Перепишите в тетрадь и заполните табл. 13.1.

**Таблица 13.1.** Типы анемий и их характеристики

| Анемия | Причина | Проявления |
|---|---|---|
| Макроцитарная<br>Гемолитическая<br>Железодефицитная<br>Серповидно-клеточная | | |

## 13.2.2. Проверьте ваши знания

**1. а) выберите правильное утверждение:**

А. Суточная потребность в железе равна 10–20 мг.
Б. Причина макроцитарной анемии – дефицит железа в организме.
В. После распада гема железо используется повторно.
Г. Основная часть железа содержится в геме.
Д. Основная часть железа содержится в ферритине.

**б) причинами гемохроматоза могут быть:**

А. Недостаточность синтеза ферритина.
Б. Интенсивная лактация.
В. Частые переливания крови.
Г. Повышение всасывания железа в кишечнике.
Д. Снижение свертываемости крови.

**2.**

А. Трансферрин.
Б. Ферритин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Гликопротеин плазмы крови.
2. Содержит 4 гема.
3. Депонирует железо в ретикулоэндотелиоцитах.
4. Содержит негемовое железо.

**3. Выберите неправильное утверждение. Железодефицитные анемии могут возникнуть при:**

А. Систематических кровопотерях.
Б. Повышении свертывания крови.
В. Снижении синтеза трансферрина.
Г. Беременности.
Д. Недостатке железа в пище.

# ТЕМА 13.3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЭРИТРОЦИТОВ И ФАГОЦИТИРУЮЩИХ ЛЕЙКОЦИТОВ

1. В результате дифференцировки эритроциты теряют ядро, рибосомы, митохондрии и эндоплазматический ретикулум.

2. Метаболизм глюкозы в эритроцитах представлен анаэробным гликолизом и пентозофосфатным путем катаболизма (рис. 13.3).

3. Высокое содержание кислорода в эритроцитах вызывает повышение скорости образования супер-

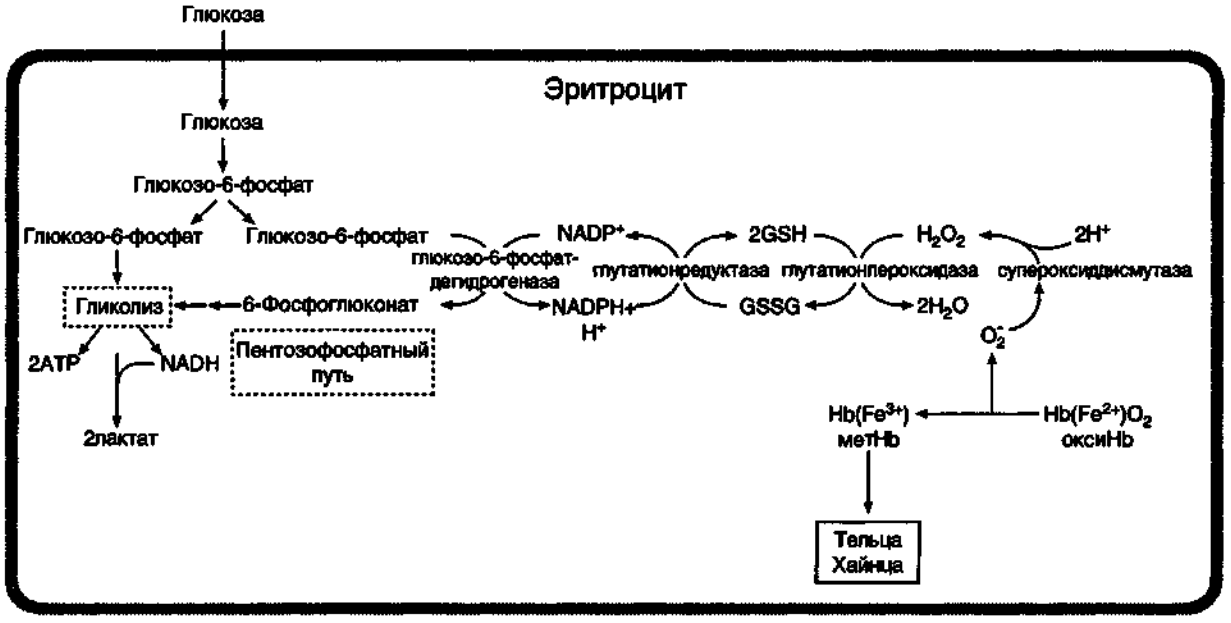



**Рис. 13.3.** Метаболизм эритроцитов.

оксидного анион-радикала, $H_2O_2$ (пероксида водорода) и $OH^*$ (гидроксил-радикала).

4. Постоянным источником активных форм кислорода в эритроцитах является неферментативное окисление гемоглобина:

$$Hb(Fe^{2+})+O_2 \rightarrow МетHb(Fe^{3+})+O_2^-$$

5. Активные формы кислорода могут вызвать гемолиз эритроцитов. Эритроциты содержат ферментную систему, предотвращающую токсическое действие радикалов кислорода и разрушение мембран эритроцитов (см. рис. 13.3). Гликолиз обеспечивает синтез ATP и восстановление NAD. ATP необходим для работы ионных насосов. NADH является коферментом метгемоглобинредуктазы, катализирующей восстановление метгемоглобина до гемоглобина. Супероксидный анион супероксиддисмутазой превращается в пероксид водорода, который под действием глутатионпероксидазы или каталазы превращается в $H_2O$ и $O_2$. Донором водорода для глутатионпероксидазы является восстановленный глутатион (GSH). Окисленный глутатион (GSSG) восстанавливается ферментом глутатионредуктазой, кофермент которого NADPH образуется в пентозофосфатном пути катаболизма глюкозы.

6. При генетическом дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и приеме некоторых лекарств, являющихся сильными окислителями, потенциала глутатионовой защиты может оказаться недостаточно. Это приводит к увеличению содержания в клетках активных форм кислорода, вызывающих окисление SH-групп молекул гемоглобина. Образование

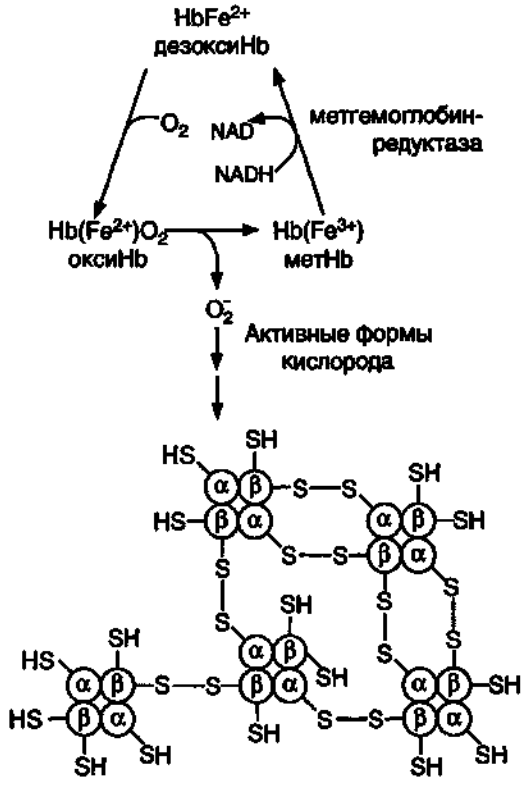



**Рис. 13.4.** Образование телец Хайнца – агрегация гемоглобина. В норме супероксиддисмутаза катализирует образование пероксида водорода, который под действием глутатионпероксидазы превращаются в $H_2O$. При недостаточной активности ферментов обезвреживания активных форм кислорода между протомерами метгемоглобина образуются дисульфидные связи и они агрегируют.

дисульфидных связей между протомерами гемоглобина и метгемоглобина приводит к их агрегации – образованию телец Хайнца (рис. 13.4). Последние способствуют разрушению эритроцитов при попадании их в мелкие капилляры. Активные формы кислорода и сами разрушают мембраны, вызывая перекисное окисление липидов мембран.

7. Основные механизмы фагоцитоза. В ответ на инфекционные агенты и другие стимуляторы в гранулематозных клетках происходит респираторный взрыв. Он является главным источником супероксидного аниона, $H_2O_2$, гидроксильных радикалов, гипохлорида (HOCl), оксида азота (NO) (рис. 13.5). Этот процесс, продолжающийся 30–40 мин, сопровождается резким повышением поглощения кислорода и поэтому называется респираторным взрывом.

## 13.3.1. Задания

1. Вспомните последовательность реакций и значение основных путей метаболизма глюкозы, а также образование и обезвреживание активных форм кислорода.
2. Запомните особенности дифференцировки эритроцитов.
3. Изучите схему метаболизма эритроцитов и запомните взаимосвязь путей обмена, обеспечивающих функционирование этих клеток (см. рис. 13.3).
4. Умейте объяснять механизмы образования и обезвреживания активных форм кислорода в эритроцитах.
5. Запомните, что активные формы кислорода могут вызвать гемолиз эритроцитов.
6. Умейте объяснять возможные причины и механизмы гемолиза эритроцитов.
7. Запомните основные механизмы фагоцитоза.

## 13.3.2. Проверьте ваши знания

1. **Сравните ферменты антиоксидантной защиты эритроцитов:**

а)

А. Глутатионпероксидаза.
Б. Глутатионредуктаза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Восстанавливает GSSG.
2. Окисляет GSH.
3. Содержится в эритроцитах.
4. Восстанавливает метгемоглобин.

б)

А. Супероксиддисмутаза.
Б. Каталаза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Катализирует образование $H_2O_2$.
2. Катализирует расщепление $H_2O_2$.

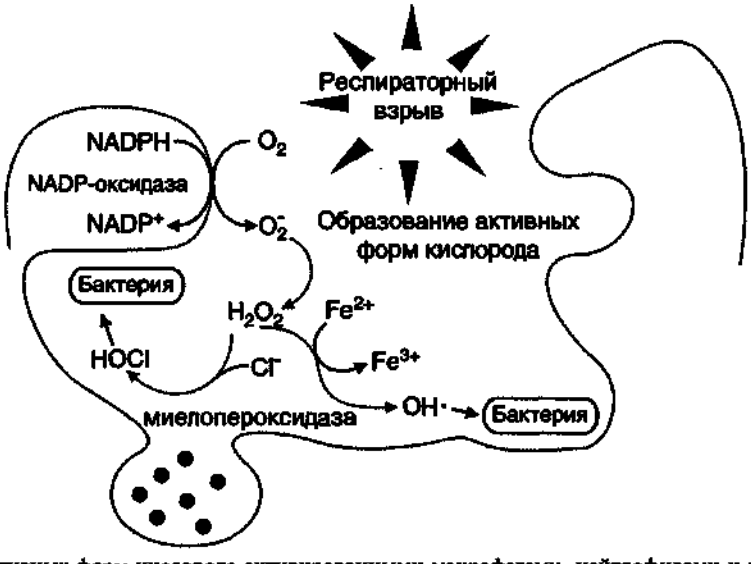



**Рис. 13.5.** Образование активных форм кислорода активированными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами в процессе респираторного взрыва.
1. Активация NADPH-оксидазы, которая локализована на мембране клетки, вызывает образование супероксидного аниона. При фагоцитозе мембрана впячивается, затем образуется эндосома и супероксид вместе с бактериальной клеткой оказывается в эндосоме.
2. Супероксидный анион генерирует другие активные молекулы, включая $H_2O_2$ и гидроксильные радикалы.
3. Миелопероксидаза – гемсодержащий фермент – находится в гранулах нейтрофилов, секретируется в эндосому, где образует HOCl и другие хлориды. В результате мембраны и другие структуры бактериальной клетки разрушаются.

3. Относится к классу оксидоредуктаз.
4. Находится только в эритроцитах.

2. Почему при наследственной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наблюдаются гемолиз эритроцитов и развитие гемолитической анемии? Почему состояние таких больных ухудшается при приеме лекарств, обладающих сильными окислительными свойствами и повышающими скорость образования токсичных перекисей, например примахина, аспирина, сульфаниламидов?

а) **к увеличению образования супероксидного аниона приводит:**

А. Повышение содержания в организме токоферолов.
Б. Лечение аспирином.
В. Отравление анилином.
Г. Прием больших доз аскорбиновой кислоты.
Д. Лечение примахином.

б) **глутатион:**

А. Является пептидом.
Б. Донор водорода в реакциях восстановления.
В. Содержит дисульфидную связь.
Г. Снижает скорость перекисного окисления липидов.
Д. Окисляется глутатионпероксидазой.

---

# ТЕМА 13.4. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ КРОВИ И ЗНАЧЕНИЕ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1. Содержание общего белка плазмы крови составляет 60–80 г/л, альбумина – 40–60 г/л, глобулинов – 20–30 г/л. Обычно при лабораторном анализе крови методом электрофореза обнаруживают 5 белковых фракций: альбумин (55–65%), $\alpha_1$-глобулины (2–4%), $\alpha_2$-глобулины (6–12%), β-глобулины (8–12%) и γ-глобулины (12–22%). Альбумин имеет наибольшую, а γ-глобулины – наименьшую подвижность в электрическом поле.

2. Альбумин синтезируется в печени и составляет бóльшую часть белков плазмы крови. Благодаря высокому содержанию дикарбоновых аминокислот альбумин удерживает катионы, главным образом $Na^+$, и играет основную роль в сохранении коллоидно-осмотического давления. Кроме того, альбумин транспортирует некоторые гидрофобные метаболиты, например жирные кислоты, билирубин, альдостерон.

## 13.4.1. Задания

1. Выучите основные свойства и функции альбумина крови.
2. Запомните некоторые биохимические показатели крови в норме (общий белок плазмы крови, альбумин, глобулины, глюкоза, мочевина, холестерин, кетоновые тела, билирубин, мочевая кислота).
3. Запомните распределение белковых фракций плазмы крови в норме (рис. 13.6).
4. Умейте объяснять результаты электрофоретического разделения белков сыворотки крови при некоторых патологических состояниях (см. рис. 13.6).
5. Умейте объяснять причины гипопротеинемий.
6. Умейте объяснять значение определения в крови активности амилазы, аминотрансфераз и креатинкиназы для диагностики заболеваний.

## 13.4.2. Проверьте ваши знания

1. **В плазме крови содержатся белки:**

А. Поддерживающие осмотическое давление крови.
Б. Переносящие $CO_2$ и $O_2$.
В. Транспортирующие жирные кислоты.
Г. Являющиеся компонентами свертывающей системы крови.
Д. Поддерживающие уровень катионов в крови.

2.

А. Глобулины.
Б. Альбумин.
В. Оба.
Г. Ни один.

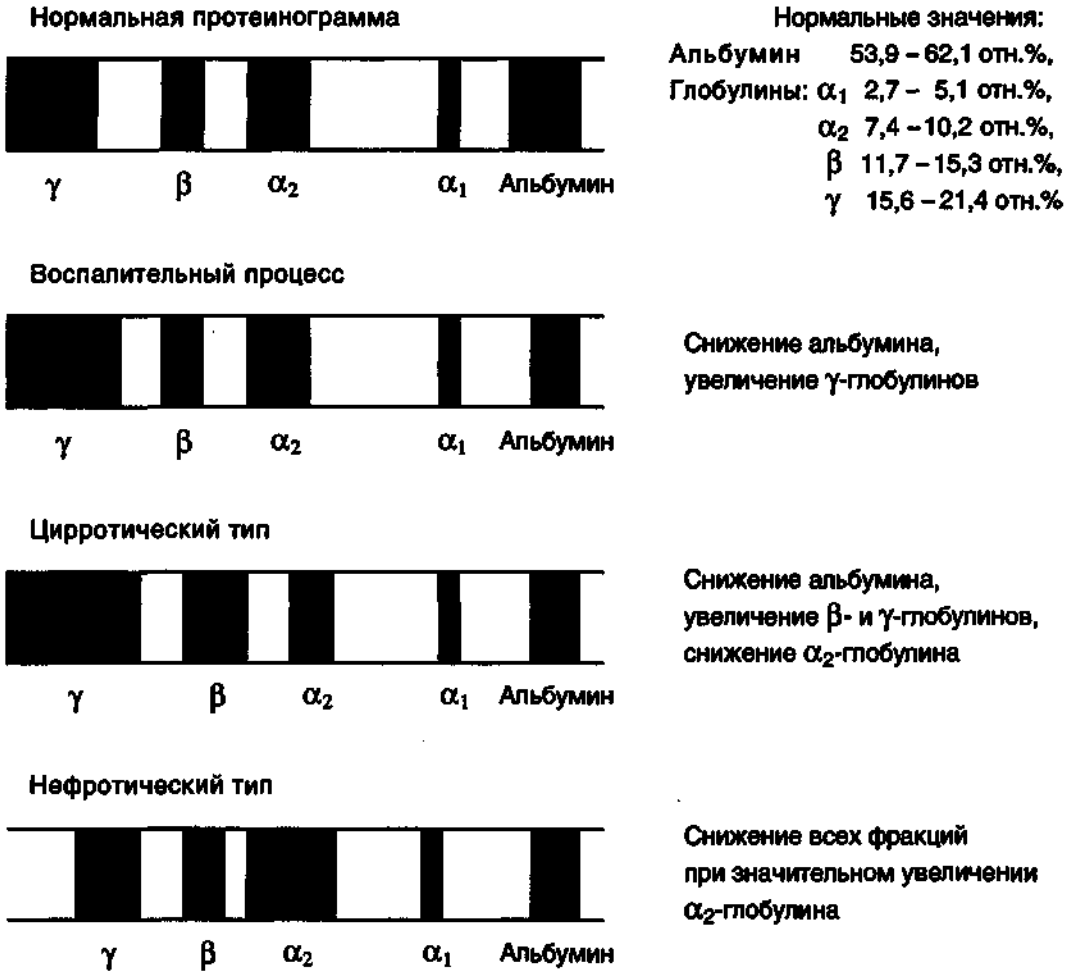



**Рис. 13.6.** Протеинограммы белков крови в норме и при некоторых видах патологии.

**Таблица 13.2.** Транспорт эндогенных метаболитов, лекарств и витаминов белками сыворотки крови

| Белковая фракция | Название белка | Транспорт | |
|---|---|---|---|
| | | эндогенных метаболитов | лекарственных веществ и витаминов |
| Альбумин | Альбумин | $Ca^{2+}$, жирные кислоты, билирубин, альдостерон | Пенициллин, сульфаниламиды, салицилаты |
| $\alpha_1$-Глобулины | Ретинолсвязывающий, тироксинсвязывающий, транскортин, транскобаламин | Тироксин, кортизол | Ретинол (витамин А), гидрокортизон, витамин $B_{12}$ |
| $\alpha_2$-Глобулины | Церулоплазмин, гаптоглобин, липопротеины | $Cu^{2+}$, $Cu^{+}$, гемоглобин холестерин, жиры, фосфатиды | Витамины D, K, E |
| β-Глобулины | Трансферрин | $Fe^{3+}$ | |

1. Транспортируют билирубин .
2. Транспортируют витамины A, E, D, K.
3. Транспортируют кислород.
4. Определяют вязкость крови.

**3. Причиной гипоальбуминемии является:**

А. Цирроз печени.

Б. Нарушение переваривания белков в желудке при гастрите.

В. Ускорение катаболизма собственных белков организма (кахексия) при тяжелых инфекционных заболеваниях, туберкулезе, злокачественных опухолях.

Г. Альбуминурия вследствие нарушения клубочковой фильтрации в почках.

Д. Диарея.

4. Воспалительные заболевания почек сопровождаются альбуминурией и снижением концентрации альбумина в крови (гипоальбуминемия) до 1 г/л. При этом у больных наблюдаются выраженные отеки. Объясните, почему нефрозы сопровождаются выраженными отеками?
5. Используя табл. 13.2, сравните способность белковых фракций крови транспортировать метаболиты, лекарства и витамины.

а)

А. Альбумин.
Б. $\alpha_1$-Глобулины.
В. Обе фракции.
Г. Ни одна.

1. Транспортируют тироксин.
2. Транспортируют антибиотики.
3. Транспортируют железо.
4. Определяют вязкость крови.

б)

А. $\alpha_2$-Глобулины.
Б. β-Глобулины.
В. Обе фракции.
Г. Ни одна.

1. Транспортируют жирные кислоты.
2. Транспортируют витамины E, D, K.
3. Транспортируют железо.
4. Обеспечивают иммунитет.

# ТЕМА 13.5. СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ. ЭТАПЫ ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА

Повреждение кровеносного сосуда вызывает каскад молекулярных процессов, в результате которых образуется сгусток крови – тромб, прекращающий вытекание крови. В этом процессе основную роль играют тромбоциты и некоторые белки плазмы крови.

В остановке кровотечения выделяют три фазы:

**Первая фаза** – сокращение кровеносного сосуда.

**Вторая фаза** – образование тромбоцитарной пробки (белый тромб): к месту повреждения прикрепляются тромбоциты, которые, наслаиваясь друг на друга, могут закупорить небольшой кровеносный сосуд.

**Третья фаза** – формирование фибринового тромба – заключается в превращении растворимого белка плазмы крови фибриногена в нерастворимый белок фибрин, который откладывается между тромбоцитами. Такой тромб содержит эритроциты, поэтому называется красным тромбом.

1. Превращение фибриногена в фибрин. Фибриноген – это гликопротеин, который синтезируется в печени и содержится в плазме крови в концентрации 8,02–12,9 мкмоль/л (0,3 г/л). Молекула фибриногена состоит из 6 полипептидных цепей, которые связаны друг с другом дисульфидными связями.

Полипептидные цепи молекулы принято обозначать $A\alpha_2$, $B\beta_2$, $\gamma_2$. Прописными буквами обозначают те участки, которые отщепляются под действием тромбина при превращении фибриногена в фибрин. Области A цепи Aα и области B цепи Bβ содержат большое количество остатков аспартата и глутамата, что создает сильный отрицательный заряд на концах молекулы фибриногена.

2. Молекула фибриногена состоит из 3 глобулярных доменов, по одному на каждом конце молекулы (домены D) и один в середине (домен E). Домены отделены друг от друга участками полипептидных цепей, имеющими стержнеобразную конфигурацию. Из центрального глобулярного домена E выступают N-концевые участки цепей Aα и Bβ, являющиеся фрагментами A и B этих цепей (рис. 13.7).

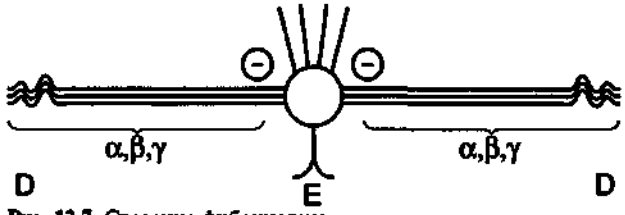



**Рис. 13.7. Строение фибриногена.**
**D, E – домены молекулы фибриногена.**

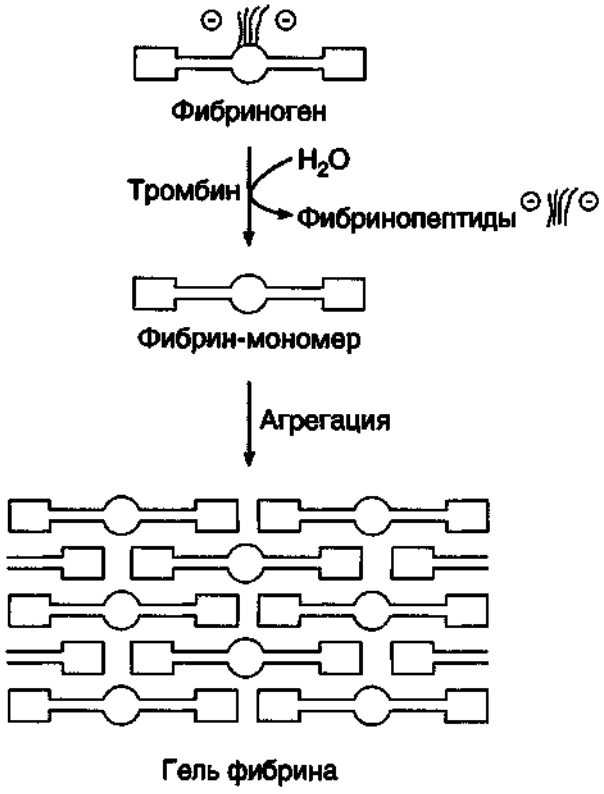



**Рис. 13.8.** Образование геля фибрина.

3. Превращение фибриногена в фибрин можно разделить на четыре этапа.

• Освобождение молекулы фибриногена от отрицательно заряженных фибринопептидов A и B и образование мономера фибрина. Превращение фибриногена (фактор I) в фибрин (фактор Ia) катализирует фермент тромбин (фактор IIa). Тромбин является сериновой протеазой и разрывает 4 пептидные связи аргинил–глицил в фибриногене, 2 из которых соединяют области A и α в цепях Aα, 2 другие – B и β в цепях Bβ. Таким образом фибриноген превращается в мономер фибрина, имеющий структуру (α, β, γ)2 (рис. 13.8).

• Образование нерастворимого полимерного фибринового сгустка – геля фибрина. В результате превращения фибриногена в фибрин-мономер в последнем открываются центры связывания, причем домен E является носителем центров агрегации, активирующихся только после частичного протеолиза тромбином, домены D – носителями постоянных центров агрегации. Первичная агрегация обеспечивается взаимодействием центров связывания на домене E одной молекулы с комплементарными им участками на доменах D других молекул с образованием электростатических, водородных и гидрофобных связей между молекулами фибрин-мономера. Самосборка фибрина включает два этапа. Сначала образуются двунитчатые протофибриллы, в которых молекулы фибрина смещены относительно друг друга на $^1/_2$ длины. В образовании протофибрилл участвуют центры связывания в доменах E и D. Происходит удлинение при сохранении поперечника, равного сумме поперечников 2 мономерных единиц. При достижении протофибриллами определенной критической длины начинается латеральная ассоциация протофибрилл, ведущая к образованию толстых фибриновых волокон (см. рис. 13.8).

• Стабилизация полимера фибрина осуществляется ферментом трансглутамидазой (XIIIa). Фактор XIII активируется тромбином путем отщепления пептида с N-конца его молекулы.

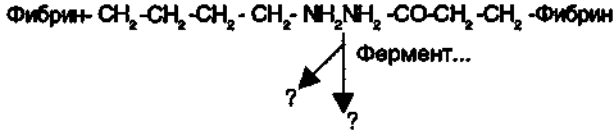
• Сжатие геля. Фактор тромбоцитов – сократительный белок тромбостенин, обладающий АТРазной активностью и по своим свойствам похожий на актомиозин мышц, обеспечивает сжатие (ретракцию) геля фибрина.

## 13.5.1. Задания

1. Запомните особенности строения и основные свойства фибриногена и фибрина.
2. Выучите этапы образования фибринового сгустка.
3. Научитесь писать реакцию образования межмолекулярной амидной связи между мономерами фибрина.

## 13.5.2. Проверьте ваши знания

1. **Какое значение имеют фибринопептиды A и B молекулы фибриногена для предотвращения агрегации и сохранения растворимости фибриногена?**
2. **Почему на ранней стадии образования нерастворимый фибриновый сгусток является непрочным?**
3. **Продолжите реакцию образования амидной связи между остатками глутамина и лизина мономеров фибрина. Укажите название фермента, катализирующего эту реакцию.**




4. **Почему при отравлении «печеночными» ядами, циррозе и удалении части печени снижается содержание фибриногена в крови?**

5.

А. Фибриноген.
Б. Фибрин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Субстрат трансглутамидазы.
2. Синтезируется в печени.
3. Не содержится в тромбоцитах.
4. Протеаза.

**6. Подберите к утверждению, характеризующему фактор свертывающей системы крови, соответствующий ему фактор:**

А. Фибриноген.
Б. Фибрин-мономер.
В. Тромбин.
Г. Трансглутамидаза.
Д. Протромбин.

1. Имеет строение $(\alpha, \beta, \gamma)_2$.
2. Имеет строение $(A\alpha_2, B\beta_2, \gamma_2)$.
3. Катализирует образование межмолекулярных амидных связей в геле фибрина.

**7. Известны наследственные заболевания, при которых синтезируется фибриноген с молекулярными дефектами, например лизин в цепях α в положении 19 заменяется на серин. Как изменяется способность крови свертываться при таких заболеваниях?**

---

# ТЕМА 13.6. ПРОКОАГУЛЯНТНЫЙ ПУТЬ СВЕРТЫВАНИЯ

1. Прокоагулянтный путь (рис. 13.9) занимает центральное место в свертывании крови.

2. В циркулирующей крови содержатся проферменты протеолитических ферментов: фактор VII (проконвертин), фактор IX (Кристмаса), фактор X (Стюарта) и фактор II (протромбин).

Циркулирующие в крови факторы VIIIa и Va, а также мембранный белок (тканевый фактор) выполняют роль белков-кофакторов этих ферментов. При повреждении сосуда включается каскадный механизм активации ферментов с последовательным образованием 3 связанных с клеточной мембраной комплексов (см. рис. 13.9). Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов $Ca^{2+}$. Комплекс Xa–Va–$Ca^{2+}$ (протромбиназный комплекс) активирует протромбин (фактор II), и каскад завершается образованием фибрина.

3. Активация ферментов каскада включает три основных механизма:

А. **Частичный протеолиз.** Все ферменты прокоагулянтного пути являются сериновыми протеазами, синтезируются в печени в виде неактивных проферментов и в такой форме циркулируют в крови. В процессе реализации тромбогенного сигнала проферменты путем частичного протеолиза превращаются в активные ферменты. Таким образом, например, активируется протромбин (рис. 13.10). Путем частичного протеолиза активируются также и факторы VIII и V, превращаясь в факторы VIIIa и Va. Тканевый фактор в протеолитической модификации не нуждается.

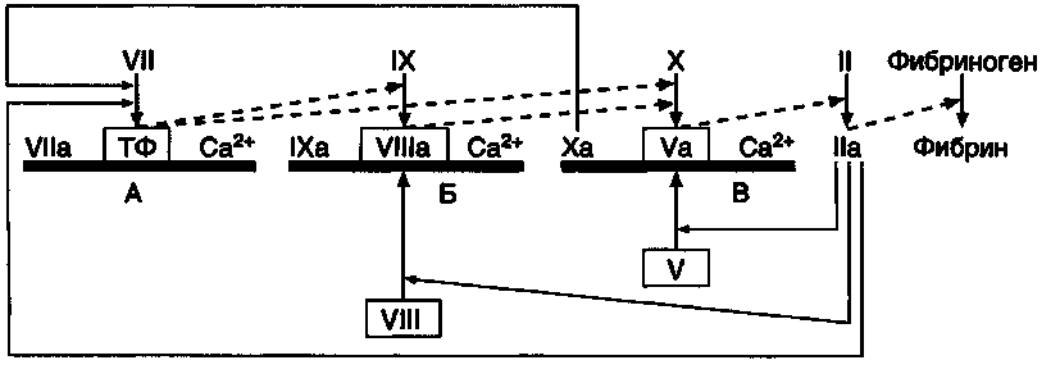



**Рис. 13.9.** Прокоагулянтный путь свертывания крови.
Жирной чертой подчеркнуты ферментные комплексы, связанные с мембранами; непрерывные стрелки – положительные обратные связи; в прямоугольниках – белки-кофакторы.

Б. **Взаимодействие с белками-активаторами.** Тканевый фактор, фактор VIIIa и фактор Va имеют центры связывания ферментов VIIa, IXa и Xa соответственно. При связывании с белками-активаторами активность этих ферментов повышается в результате конформационных изменений.

В. **Взаимодействие с клеточными мембранами.** Все ферменты прокоагулянтного пути (II, VII, IX, X) содержат γ-карбоксиглутаминовую кислоту. С помощью ионов $Ca^{2+}$ отрицательно заряженные участки молекул этих ферментов связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточной мембраны и белками-кофакторами. В отсутствие ионов $Ca^{2+}$ кровь не свертывается.

4. Тканевый фактор представляет собой интегральный мембранный белок. Домен этого белка, экспонированный на наружной поверхности мембраны, представляет собой рецептор фактора VII. Тканевый фактор обнаруживается в плазматической мембране большинства клеток, в том числе эндотелиальных и тромбоцитов.

5. В отличие от тканевого фактора, факторы VIII и V – это белки плазмы крови; образующиеся из них в результате частичного протеолиза активные факторы VIIIa и Va присоединяются к мембране ионными и гидрофобными связями. В результате образуются 3 активных ферментных комплекса (см. рис. 13.9), каждый из которых содержит мембрану клетки, фермент, $Ca^{2+}$ и белок-активатор.

6. Активация ферментов комплекса является результатом взаимодействия всех его компонентов. Если факторы IX, X и II требуют активации, то фактор VII обладает невысокой протеолитической активностью. В результате повреждения или реализации какого-либо тромбогениого сигнала возможно образование на поверхности клеточной мембраны модифицированных фосфолипидных участков и как следствие этого формирование первого активного комплекса А. Этот комплекс активирует факторы IX и X, что приводит к образованию комплексов Б и В. При этом фактор Xa протеолитически активирует фактор V, а комплекс В не только превращает протромбин в тромбин, но и активирует фактор VII, протеолитическая активность которого в комплексе VIIa–тканевый фактор–$Ca^{2+}$ в 10 000 выше, чем в комплексе VII–тканевый фактор–$Ca^{2+}$. Таким образом, комплекс В по принципу положительной обратной связи усиливает те реакции, в результате которых он образовался.

7. Тромбин катализирует частичный протеолиз фибриногена и фактора XIII (фермент трансглутамидаза) и по механизму положительной обратной связи протеолитически активирует факторы V, VII и VIII. В процессе свертывания крови действуют два механизма усиления сигнала: каскад реакций, в котором каждое ферментативное звено обеспечивает усиление сигнала, и положительные обратные связи.

8. Контактная фаза свертывания (внутренний путь) содержит проферменты (фактор XII, прекалликреин, фактор XI), которые активируются частичным протеолизом. Они образуют мембранно-связанные комплексы с высокомолекулярным кининогеном (ВМК) (рис. 13.11). Контактная фаза является витамин К-независимой, так как участвующие в ней ферменты не содержат γ-карбоксиглутаминовую кислоту. Фактор XI активирует фактор IX прокоагулянтного пути. Контактная фаза не является абсолютно необходимой для инициации свертываемости крови. Это подтверждает тот факт, что ни одна известная мутация белков контактной фазы не приводит к нарушению свертывания. Вероятно, контактная фаза служит для сопряжения системы гемкоагуляции с различными регуляторными системами организма.

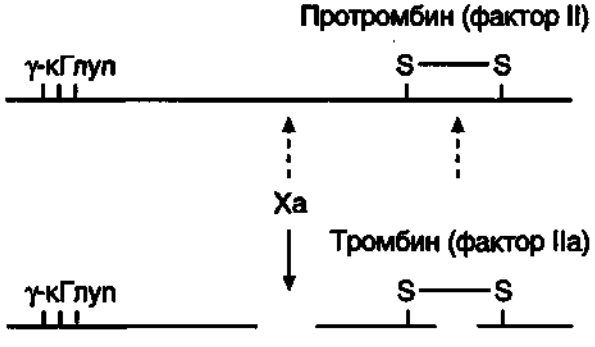



**Рис. 13.10.** Протеолитическая активация протромбина. γ-кГлуп–остатки γ-карбоксиглутаминовой кислоты; штриховые стрелки указывают положение гидролизуемых пептидных связей.

## 13.6.1. Задания

1. Запомните основные компоненты ферментных комплексов прокоагулянтного пути, принципы их образования и функционирования.
2. Выучите последовательность взаимодействия ферментных комплексов прокоагулянтного пути.
3. Запомните механизмы регуляции активности ферментов каскада свертывания крови.
4. Умейте объяснять роль витамина К в синтезе ряда ферментов коагуляции.
5. Умейте объяснять причины нарушений свертываемости крови, обусловленные генетическими дефектами факторов свертывания, снижением скорости синтеза ферментов при заболеваниях печени, дефицитом витамина К.

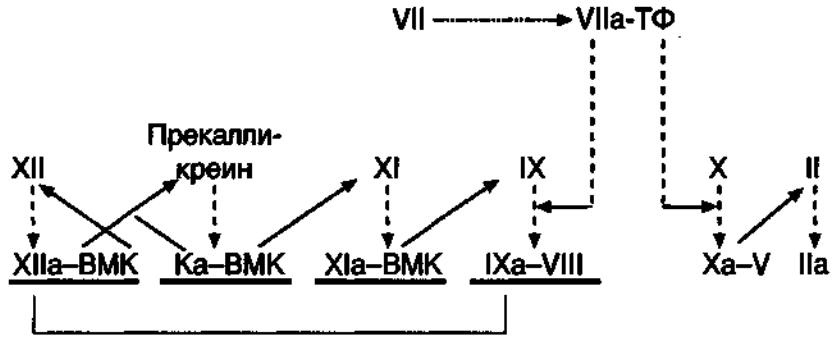



**Рис. 13.11.** Контактная фаза и прокоагулянтный путь свертывания. ВКМ – высокомолекулярный кининоген; Ка – калликреин.

## 13.6.2. Проверьте ваши знания

**1.**

**а) в прокоагулянтном пути:**

А. Все субстраты находятся в плазме крови.
Б. Конечный продукт – тромбин.
В. Тканевый фактор – интегральный белок мембран.
Г. Активные комплексы связаны с мембранами.
Д. Субстраты ферментных комплексов – проферменты и профакторы.

**б) в прокоагулянтном пути белки активируются:**

А. Частичным протеолизом.
Б. Аллостерически.
В. Взаимодействием с белком-активатором.
Г. Фосфорилированием.
Д. Взаимодействием с интегральным белком-рецептором.

**в) в инициирующий комплекс входит:**

А. Протромбин.
Б. Тканевый фактор.
В. $Ca^{2+}$.
Г. Фактор VII.
Д. Модифицированная клеточная мембрана.

**2.**

А. Тканевый фактор.
Б. Фактор VIII.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Активируется путем частичного протеолиза.
2. Не требует протеолитической активации.
3. Является белком-активатором.
4. Входит в состав протромбиназного комплекса.

**3.** В процессе посттрансляционной модификации остатки глутаминовой кислоты в N-концевых участках молекул факторов II, VII, IX, X превращаются в γ-карбоксиглутаминовую кислоту. Фермент протеинкарбоксилаза, который карбоксилирует остатки глутаминовой кислоты в этих белках, содержит кофермент витамин К. Лечебные препараты дикумарол и варфарин являются структурными аналогами витамина К и угнетают реакцию карбоксилирования. Почему дикумарол и варфарин не влияют на свертываемость крови in vitro?

**4. Витамин К:**

А. Жирорастворимый витамин.
Б. Синтезируется кишечной флорой.
В. Кофермент протеинкарбоксилазы.
Г. Гиповитаминоз приводит к гиперкоагуляции.
Д. Активатор протромбина.

**5.**

А. Витамин К.
Б. Дикумарол.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Кофермент трансглутамидазы.
2. Используется при лечении тромбозов.
3. Кофермент протеинкарбоксилазы.
4. Является гидрофобным веществом

**6.** Гемофилии – это наследственные заболевания, которые проявляются склонностью к кровотечениям. Причиной этих кровотечений, спонтанных или вызванных травмой, является наследственная недостаточность белков свертывающей системы крови. При гемофилии А наблюдается недостаточность фактора VIII. Ген фактора VIII находится в Х-хромосоме и проявляется как рецессивный признак. Примерно 1 мальчик из 10 000 рождается с недостаточностью фактора VIII. Больных с тяжелой формой гемофилии обычно лечат переливаниями крови. Однако в настоящее время для лечения больных гемофилией А используют фактор VIII, полученный методом генной инженерии. Какие возможные осложнения систематических переливаний крови предотвращает использование чистого белкового препарата фактора VIII?

21. Заказ № 2215.

# ТЕМА 13.7. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФИБРИНОЛИЗА

1. Фибрин тромба гидролизуется с образованием растворимых пептидов под действием сериновой протеазы плазмы крови плазмина.

2. Протеолитический фермент тканевый активатор плазмина (ТАП) путем частичного протеолиза превращает неактивный плазминоген в активный плазмин. ТАП синтезируется в эндотелии сосудов всех тканей, кроме печени.

3. Растворение фибринового сгустка осуществляется при взаимодействии фибрина, плазминогена и ТАП (рис. 13.12). Построение сети фибриновых волокон при образовании тромба сопровождается сорбцией на ней плазминогена и его активаторов. В молекуле плазмина и плазминогена есть участки, комплементарные доменам фибрина, причем одна молекула плазмина может связывать несколько молекул фибрина. Молекула ТАП также имеет центр связывания с фибрином. Образующийся в результате взаимодействия плазминогена и ТАП плазмин гидролизует фибрин.

4. Растворение фибринового сгустка приводит к освобождению из него плазмина и ТАП, которые попадают в кровоток и ингибируются специфическими ингибиторами.




**Рис. 13.12.** Растворение фибринового сгустка.

## 13.7.1. Задания

1. Выучите механизмы фибринолиза.
2. Нарисуйте схему растворения фибринового сгустка (см. рис. 13.12) и укажите все известные вам активаторы плазминогена.
3. Запомните активаторы плазминогена.

## 13.7.2. Проверьте ваши знания

**1. Плазминоген активируют:**

А. ТАП.
Б. Урокиназа.
В. Стрептокиназа.
Г. Гепарин.
Д. Тромбин.

**2. Плазмин:**

А. Является сериновой протеазой.
Б. Связывается с фибрином.
В. Циркулирует в крови.
Г. Инактивируется ТАП.
Д. Образуется в печени.

**3.**

А. Урокиназа.
Б. ТАП.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Является физиологическим активатором.
2. Синтезируется только в почках.
3. Активируется тромбином.
4. Инактивируется специфическими ингибиторами.

# ТЕМА 13.8. ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

1. Физиологические ингибиторы ферментов свертывания крови ограничивают распространение тромба и сохраняют кровь в жидком состоянии.

2. Антитромбин III инактивирует ряд сериновых протеаз крови: тромбин, факторы IXa, Xa, XIIa, плазмин, урокиназу, калликреин. Факторы, не относящиеся к сериновым протеазам, не инактивируются антитромбином. Гепарин является активатором антитромбина III.

3. $\alpha_2$-Макроглобулин образует комплексы с сериновыми протеазами, инактивируя их.

4. Антиконвертин специфически взаимодействует с ферментным комплексом тканевый фактор—VIIa—$Ca^{2+}$. Он является доменным белком, причем один домен взаимодействует с VIIa, а другой — с тканевым фактором.

Антиконвертин ингибирует не отдельные ферменты, а образованный на мембране ферментный

комплекс, поэтому его называют связанным с липопротеинами ингибитором коагуляции.

5. Антикоагулянтный путь устроен по тому же принципу, что и коагулянтный. **Антикоагулянтный путь** – это короткий каскад реакций, в котором учас-твуют тромбин (IIa), тромбомодулин (Тм), белок С, белок-кофактор S и факторы Va и VIIIa (рис.13.13). В результате этого каскада разрушаются факторы Va и VIIIa, необходимые для прокоагулянтного пути.

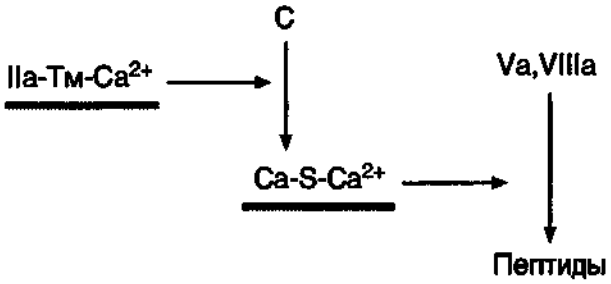



**Рис. 13.13.** Антикоагулянтный путь.
Тм – тромбомодулин; Са – активированный белок С; S – белок-кофактор.

6. Тромбомодулин – это интегральный белок плазматической мембраны, обнаруживается только в эндотелиальных клетках. Он не нуждается в протеолитической активации и служит рецептором тромбина. Белок С – профермент, содержит остатки карбоксиглутаминовой кислоты, активируется путем частичного протеолиза комплексом IIa–тромбомодулин. Активированный белок С образует с белком-кофактором S мембранно-связанный комплекс, который расщепляет в факторах Va и VIIIa 2 пептидные связи, инактивируя их.

## 13.8.1. Задания

1. Выучите компоненты и последовательность реакций антикоагулянтного пути.
2. Запомните основные антикоагулянты крови и механизмы их действия.

## 13.8.2. Проверьте ваши знания

1.
   А. Антитромбин III.
   Б. $\alpha_2$-Макроглобулин.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Не инактивирует ферменты в составе ферментных комплексов.
   2. Является антикоагулянтом.
   3. Содержит участки пептидной цепи, являющиеся субстратами сериновых протеиназ.
   4. Активируется кальцием.
2. Почему при наследственных и приобретенных формах дефицита антитромбина III гепарин не оказывает антикоагулянтного действия?
3. Почему в комплексе $\alpha_2$-макроглобулин–протеаза фермент сохраняет способность гидролизовать низкомолекулярные пептиды?
4. **Выберите антикоагулянты:**
   А. Тромбин.
   Б. Плазмин.
   В. Активированный протеин С.
   Г. Гепарин.
   Д. Антитромбин.
5. **Установите последовательность событий при активации протеина С.**
   А. Взаимодействие тромбина с тромбомодулином.
   Б. Фиксация тромбомодулина на поверхности эндотелиальной клетки.
   В. Изменение первичной структуры протеина С.
   Г. Разрушение дисульфидной связи в молекуле протеина С.
   Д. Частичный протеолиз протеина С.
6.
   А. Протеин С.
   Б. Тромбин.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Активирует фактор V.
   2. Не содержит остатков γ-карбоксиглутаминовой кислоты.
   3. Растворяет фибриновый сгусток.
   4. Инактивирует фактор Va.

# ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

## РАЗДЕЛ 1. **СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ**

**1.1.2**
1. 1-Д, 2-Е, 3-Г, 4-Ж, 5-З, 6-В.
2. 1-Г, 2-В, 3-Б, 4-А, 5-В.

**1.1.4**
1. 1-В, 2-Б, 3-Д.
2. 1-Б, 2-Г, 3-А, 4-В.
3. 1-Б, 2-Г, 3-А, 4-В.

**1.2.2**
1. Г.
2. 1-А, 2-Г, 3-Б, 4-В.
3. а) атропин;
   б) с м-холинорецепторами;
   в) атропин по структуре похож на ацетилхолин – естественный лиганд м-холинорецепторов;
   г) структурные аналоги лиганда.

**1.2.4**
1. 1-Г, 2-В, 3-Б.
2. А, Б, В, Д.
3. А, Б, В, Д.
4. 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-А.
5. Г.

**1.3.2**
1. Б, В, Г.
2. А, Б, Г.
3. 1-А, 2-В, 3-Б, 4-Г.

**1.4.2**
1. Б, В, Г.
2. В, Д.
3. А, В, Г, Д.
4. В.
5. В, Д.
6. А, Г, Д.
7. А, Б, В, Г.

**1.5.2**
1. 1-Б, 2-В, 3-Г, 4-А.
2. 1-Б, 2-Д, 3-В.
3. Все 3 белка можно разделить методом электрофореза в полиакриламидном геле.

## РАЗДЕЛ 2. **ФЕРМЕНТЫ**

**2.1.2**
1. 1-Г, 2-Б, 3-В, 4-А.
2. Б, Д.
3. Г.

**2.2.2**
1. 1-В, 2-Г, 3-А, 4-Б.
2. А, Г, Д.

**2.3.2**
1. А, Б, В, Г, Д.
2. А, Б, В, Д.

**2.4.2**
1. А, В, Д.
2. 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Г.

**2.5.2**
1. 1-В, 2-Г, 3-А, 4-Б.
2. Г.
3. 1-В, 2-А, 3-Г.

**2.6.2**
1. А, В, Д.
2. 1-Д, 2-Г, 3-Б.
3. В.
4. 1-А, 2-В, 3-Б.

**2.7.2**
1. Б, Г.
2. 1-А, 2-С, 3-Г, 4-Б.

**2.8.2**
1. Г.
2. 1-В, 2-Б, 3-Д, 4-А.
3. А, Г, Д.
4. А, Б, В, Г, Д.

## РАЗДЕЛ 3. **БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ (МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ). ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ**

**3.1.4**
1. А, Г.
2. А, Б, Д.
3. А, Б, В, Г, Д.
4. 1-В, 2-Г, 3-А, 4-Б.
5. А, Б, В, Д.
6. А, Б, В, Д.

**3.2.2**
1. а) см. тему 3.2.1;
   б) 1-А, 2-Г, 3-В, 4-Б.

2. А, Б, Г, Д.
3. А, Б, В, Д.
4. А, Г, Д.
5. А, Б, В, Г.
6. 1, 2-Д, 3-Б.

3.3.2

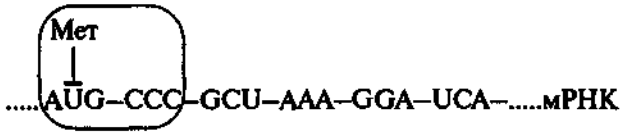
1. 3—2—4—1.
2. А, Б, Г, Д.
3. 1-В, 2-А, 3-Б, 4-Г.
4. 1-А, 2-Г, 3-Д.
5. 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Г.

3.4.2

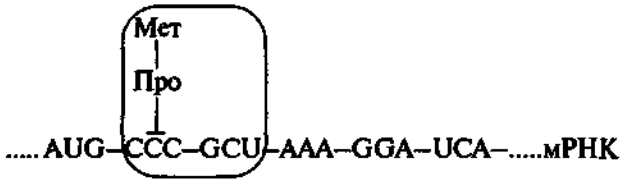
1. а) см. тему 3.4.1;
   б) 1 – транскрипция, 2, 3 – этапы посттранскрипционной модификации;
   в) Б, В, Г, Д;
   г) А, Б, В;
   д) А, В, Г, Д.
2. А, Б, Г.
3. 1-В, 2-А, 3-Б, 4-Г.

3.5.2

1. В.
2. а) стадия инициации;
   б)




   в) про-тРНК$^{про}$ 3′-GGG-5′
3. а) элонгация;
   б) + EF2, транслокация




   в) Ала-тРНК$^{Ала}$.
4. А, Б, В, Г, Д.

3.6.2

1. Б, А
2. 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-А.
3. Д.
4. А, Б, В, Д.

3.7.2

1. 1-Б, 2-Г, 3-В.
2. В.
3. В.
4. А. Индукция транскрипции генов, участвующих в синтезе глюкозы.

Б. а) 6 → 4 → 1;
   б) 3 → 7 → 5 → 8 → 2.

3.8.2

1. А, В, Г, Д.
2. В → Б → А → Г → Д.
3. 1-В, 2-Г, 3-А, 4-Б.

3.9.2

1. 1-В, 2-Б, 3-Д.
2. А, В, Д.
3. А, В.
4. Д.
5. Г.
6. Б, В.
7. А, Б, В, Г, Д.
8. 10 генетически различных групп:
АА, АВ, АС, АД, ВВ, ВС, ВД, СС, СД, ДД.
9. а)

| | ДНК | мРНК | |
|---|---|---|---|
| Асп | CTA | GAU | Произошла мутация по типу замены первого нуклеотида в кодоне С → Т |
| | CTG | GAC | |
| Асн | TTA | AAU | |
| | TTG | AAC | |

   б) существование генетически детерминированных вариантов одного и того же белка в популяции, возникших в результате генетической неоднородности. Описанные варианты фермента – пример полиморфизма.

3.10.2

1. Б, Г, Д.
2. А, Б, В, Г, Д.
3. Б, Г, Д.

## РАЗДЕЛ 4. **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ**

4.2.2

1. а) ЭР, мембрана аппарата Гольджи, ядро;
   б) лизосомы;
   в) митохондрии.
2. А, Б, В, Г, Д.
3. а) Фук-Гал-ГлкNАц-Гал-Глк-Цер
   Фук-Гал-ГлкNАц-Гал-Глк-Цер
   |
   ГалNАц
   б) 1-В, 2-Б, 3-В, 4-А.
4. 1-Г, 2-А, 3-Б, 4-В.

5. а) см. тему 4.2.
б) 1-В, 2-Г, 3-А, 4-Б.
6. 1-А, 2-Б, 3-В, 4-Г.
7. А, Б, Д.
8. Поперечная диффузия затруднена из-за наличия полярных «головок» в структуре липидов.

**4.3.2**

1. А, Б, Г, Д.
2. а) антипорт;
б) В, Г.
3. 1-В, 2-А, 3-Б, 4-Г.
4. 1. а) $HCO_3^-$ в плазму крови;
б) $HCO_3^-$ в цитозоль эритроцита.
2. В.
3. 1-А, 2-В, 3-Г, 4-Б.

**4.4.2**

1. В.
2. Рецептор-канал.
3. Б, В.
4. А, Б, В, Г, Д.
5. А, Б, В, Г.
6. А, Б, Д.
7. А, Б, Г, Д.
8. 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-А.

## РАЗДЕЛ 5. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН

**5.1.2**

1. А, Б, В, Д.
2. Б, В, Д.
3. В.

**5.2.2**

1. А, Б, В.
2. 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-А.
3. 1-А, 2-Б, 3-Г, 4-В.
4. а) 1-Б, 2-Г, 3-В, 4-А.
б) 1-Г, 2-Б, 3-В, 4-А.

**5.3.2**

1. А.
2. А, В, Д.
3. А.
4. Б, Д.
5. А, В, Д.

**5.4.2**

1. 1-А, 2-В, 3-Г.
2. 1-Б, 2-Г, 3-В, 4-А.
3. 1-А, 2-В, 3-Г, 4-Б.
4. 1-Б, 2-А, 3-В, 4-Г.
5. а) торможение дыхания при полном использовании ADP;
б) 1 1/3 ммоль субстрата;
в) ADP.
6. А, В, Д.
7. 1-Г, 2-В, 3-А, 4-Б.

**5.6.2**

1. А, В, Г.
2. Б, Д.
3. А, В, Д.
4. 1-Г, 2-А, 3-В, 4-Б.

**5.7.2**

1. Б, Г, Д.
2. А, В, Д, Г.
3. а) катализируемых ПДК и α-кетоглутаратдегидрогеназным комплексом. В состав этих комплексов в качестве одного из коферментов входят производные витамина $B_1$ (TDP);
б) нарушается окислительное декарбоксилирование пирувата, который превращается в лактат; возникает лактат-ацидоз;
в) скорость окислительного фосфорилирования у этих больных снижена, так как уменьшена концентрация субстратов дыхания.

## РАЗДЕЛ 6. ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

**6.1.2**

1. 1-Г, 2-В, 3-Б, 4-Д, 5-А.
2. Б, Д.
3. А, Б, В, Г.
4. 1-Б, 2-Г, 3-В, 4-В.
5. 1-А, 2-В, 3-Б.

**6.2.2**

1. А, Г.
2. А, В, Д.
3. А, Б.
4. Б, Г, Д.
5. 1-А, 2-Г, 3-В, 4-Б.

**6.3.2**

1. 1-Г, 2-В, 3-Б.
2. 1-Г, 2-В, 3-В.
3. 1-А, 2-Б, 3-Г, 4-Б.
4. Д.
5. Д.

**6.** В.
**7.** 1-А, 2-Б, 3-В, 4-Г.
**8.** 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-Б.
**9.** 1-Б, 2-Б, 3-В, 4-В.
**10.** Д.
**11.** Д.

**6.4.2**
**1.** А, Б, Д.
**2.** Г.
**3.** 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-В.
**4.** 1-А, 2-Б, 3-Г, 4-В.

**6.5.2**
**1.** 1-А, 2-А, 3-В, 4-В.
**2.** 1-Г, 2-А, 3-А, 4-Г.
**3.** 2, 4, 5, 9, 8, 7.
**4.** А.
**5.** 1-А, 2-В, 3-В, 4-В.

**6.6.2**
**1.** Фосфорилаза мышц. Распад гликогена печени приводит к выходу свободной глюкозы в кровь, в мышцах этого не происходит.
**2.** а) нет, так как нарушен распад и клетка заполнена гликогеном;
б) нет.

**6.7.2**
**1.** Б, В, Г, Д.
**2.** 1-В, 2-Г, 3-В, 4-В.
**3.** Б, Д.
**4.** Г, Д.
**5.** Г.
**6.** Г.
**7.** А, Д.

**6.8.2**
**1.** Д.
**2.** А, В, Д.

**6.9.2**
**1.** 1-А, 2-В, 3-Б, 4-В.
**2.** Д.
**3.** 1-А, 2-Б, 3-А, 4-В.
**4.** Д.
**5.** 1-Б, 2-В, 3-А, 4-Б.
**6.** Г, Б.
**7.** Б, Д.
**8.** Б, В, Г, Д.

**6.10.2**
**1.** А, Б, В, Д.
**2.** А, Б, В, Г, Д.
**3.** А, Б, В, Г, Д.

## РАЗДЕЛ 7. **БИОХИМИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА**

**7.2.2**
**1.** А, В.
**2.** Нет, каждой 3-й аминокислотой может быть только глицин, так как он находится в центре плотно закрученной тройной спирали и для более крупного аминокислотного остатка нет свободного пространства.
**3.** А, Б, В, Д.
**4.** 1-А, 2-Д, 3-Б, 4-В.
**5.** А, Б, В, Г.
**6.** Б, Г.
**7.** Г.
**8.** 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Г.

**7.5.2**
**1.** Б, В, Г, Д.
**2.** 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Д.
**3.** Б, В, Г, Д.
**4.** Эти молекулы являются полианионами, которые присоединяют большое количество воды. При воздействии физической нагрузки вода вытесняется из хрящевого межклеточного матрикса, а при снятии нагрузки вода возвращается в матрикс.
**5.** А, Б, В.
**6.** Б, В, Г.
**7.** А, Б, В, Д.
**8.** 1-А, 2-В, 3-Б, 4-Г.

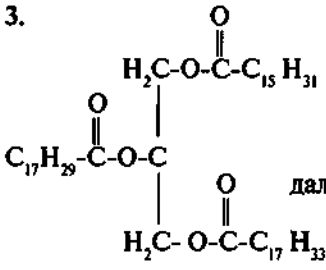
**7.6.2**
**1.** Коллагены IX и XI типов, декорин.
**2.** 1-Б, 2-А, 3-Г, 4-В.
**3.** Почки, легкие.
**4.** Б, В, Г, Д.
**5.** А, В, Д.

## РАЗДЕЛ 8. **ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ**

**8.1.2**
**1.** 1-Е, 2-В, 3-Б, 4-Г, 5-А, 6-Д.
**2.** а) ω-3: Г (4);
б) ω-6: А (5), Б (3).
**3.** 1-А, 2-Г, 3-В.
**4.** 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-А.
**5.** 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Г.

**8.2.2**
**1.** 1-Г, 2-А, 3-В, 4-Б.
**2.** А, В.

3.



далее см. реакции 8.2.1.3

4. В состав ресинтезированного жира входят жирные кислоты не только пищи, но и синтезированные в организме.
5. А, Б, В.

**8.3.2**

1. 1-В, 2-А, 3-Г, 4-Б.
2. А, В.
3. 1-Г, 2-А, 3-Б, 4-В (А).

**8.4.2**

1. В.
2. Нет, так как в мышцах в этот период работы анаэробные условия.
3. А, Д.

**8.5.2**

1. Б, Г, Д.
2. 1-А, 2-Г, 3-Б, 4-В.
3. 26 АТР.
4. Б, Г.
5. См. рис. 8.9.
6. А.
7. 1-А, 2-Г, 3-Б, 4-В.

**8.6.2**

1. 1-Б, 2-А, 3-В, 4-Г.
2. 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Г.
3. 1. Синтез жирных кислот.
   2. См. рис. 8.11.
4. 1-Г, 2-Б, 3-А, 4-В.
5. А, Г.

**8.7.2**

1. 1-А, 2-В, 3-Г, 4-Б.
2. А, В.
3. Б.
4. Как источник глицерина.
5. 1-Б, 2-А, 3-В, 4-Г.

**8.8.2**

1. А↑, Б↑, В↓, Г↑, Д↓.
2. При введении адреналина должна увеличиться концентрация жирных кислот в крови.
3. Количество жирных кислот увеличится.
4. А, Б, В.
5. Б, Д.

**8.9.2**

1. Б.
2. В, Д.

**8.10.2**

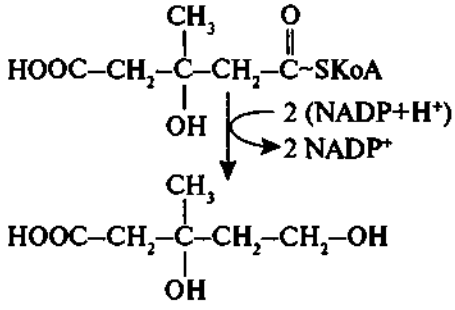
1. 1-А, 2-Б, 3-В, 4-Г.
2. 1-В, 2-Б, 3-А, 4-В.
3. а) тромбоксанов;
   б) клетки эндотелия продуцируют новые молекулы циклооксигеназы
4. Да, так как кортикостероиды ингибируют синтез всех эйкозаноидов.

**8.12.2**

1. В, Д.
2. Г.
3. А.
4. 1-Г, 2-Б, 3-В, 4-А.
5. Б.
6. 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Г.

**8.13.2**

1. А.
2. 8→4→5→6→9→7→1→2→3.
3. Г.
4. В.
5. А, Б, В.
6. 4⟶7⟶6⟶2→3→5→8→1.
   (4, 4)
7. Г.
8.




   а) Е-ГМГ-КоА-редуктаза, оксидоредуктаза
   б) В, Д.
9. Повышается соотношение инсулин/глюкагон. Будет стимулирован синтез холестерина, так как ГМГ-КоА-редуктаза будет в дефосфорилированной, активной форме.

**8.14.2**

1. 1-В, 2-А, 3-Г, 4-Б.
2. А, В, Г.
3. А, Г, Д.

**8.15.2**

1. 1-Г, 2-Б, 3-А.
2. Б, Д.

3. В, Д.
4. 1-В, 2-А, 3-Б, 4-Г.
5. 1-А, 2-А, 3-А.

**8.16.2**

1. В, Г, Д.
2. В.
3. Б.
4. А.
5. А.
6. А, Б, В, Д.

# РАЗДЕЛ 9. **ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ**

**9.1.2**

1. Б, Г, Д.
2. А, Б, В, Д.
3. Б, Г.
4. 1-Г, 2-А, В, Д, 3-Б.

**9.2.2**

1. 1, 2, 4-А, 3, 5-В.
2. А, Б, Г, Д.
3. А, Б, В, Г.
4. 1-Б, 2-А, 3-А, 4-Г.
5. Д.
6. 1-В, 2-А, 3-Б, 4-Г.
7. А, Б, В, Г, Д.

**9.3.2**

1. А, Б, В, Д.
2. Аланин+α-Кетоглутарат ⟷ Пируват+Глутамат
   Е – аланин-α-кетоглутаратаминотрансфераза,
   КоЕ – пиридоксальфосфат.
3. А, Б, Г.

**9.4.2**

1. а) Глу + $NAD^+$ → α-Кетоглутарат + $NH_3$ + NADH + $H^+$
   Глутаматдегидрогеназа, окислительное дезаминирование;
   б) Сер → Пируват + $NH_3$ + $H_2O$
   Серинтреониндегидратаза, неокислительное дезаминирование;
   в) Асп + α-Кетоглутарат → ЩУК + Глу
   АСТ, пиридоксальфосфат
   Глу+ $NAD^+$ → α-Кетоглутарат + $NH_3$ + NADH + $H^+$
   Глутаматдегидрогеназа, непрямое дезаминирование;
   г) Гис → Уроканиновая кислота + $NH_3$
   Гистидаза, пиридоксальфосфат, неокислительное дезаминирование.
2. 1-Г, 2-Б, В, 3-А, Д.
3. Б, В.
4. Вал + α-Кетоглутарат → α-Кетокислота + Глу
   Глу + $NAD^+$ → α-Кетоглутарат + $NH_3$ + NADH + $H^+$.
5. А, Б, В, Г.

**9.5.2**

1. А, Б, В, Г.
2. В, Д.
3. 1-Б, 2-В, 3-Г, 4-А.
4. Глу + $NH_3$ + АТР → Глн + АДР + $H_3PO_4$
   глутаминсинтетаза, Глн переносится в печень и почки и снова дезаминируется.
5. 1-А, 2-Г, Д, 3-Б.
6. А, Б, Г, Д.

**9.6.2**

1. А. 1 – Карбамоилфосфат, 2 – Орнитин, 3 – Аргининосукцинат, 4 – Аспартат;
   Б. Карбамоилфосфатсинтетаза I, орнитинкарбамоилтрансфераза, аргининосукцинатсинтетаза, аргининосукциназа.
2. А, В.
3. Б, В.
   Б. $NH_3$ + $CO_2$ + 2АТР + $H_2O$ → Карбамоилфосфат + 2ADP + $H_3PO_4$
   Цитруллин + Аспартат + АТР → Аргининосукцинат + AMP + $H_4P_2O_7$.
4. Карбамоилфосфат, цитруллин, аргининосукцинат, аргинин, мочевина.

**9.7.2**

1. А. В отсутствие аргинина снизились количество орнитина в клетках и скорость цикла синтеза мочевины.
   Б. Аргинин → Мочевина + Орнитин
   Аргиназа
   В. Можно.
2. 1-В, 2-Д, 3-Г.
3. А, Г, Д.

**9.8.2**

1. 1-А, В, 2-Г, Д, 3-Б.
2. 1-В, 2-А, 3-Г, 4-Б, 5-Б.
3. Сер → Пируват → ЩУК → Фосфоенолпируват → 2-Фосфоглицерат → 3-Фосфоглицерат → 1,3-Дифосфоглицерат → Фосфоглицериновый альдегид → Фруктозо-1,6-дифосфат → Фруктозо-6-фосфат → Глюкозо-6-фосфат → Глюкоза.
   6 моль

**9.9.2**

1. 1-А, Г, Д, 2-В, 3-Б.
2. А. Глюкоза → Глюкозо-6-фосфат → Фруктозо-6-фосфат → Фруктозо-1,6-дифосфат → Фосфоглицериновый альдегид + Диоксиацетонфосфат →

1,3-Дифосфоглицерат → 3-Фосфоглицерат → 2-Фосфоглицерат → Фосфоенолпируват → Пируват.

Б. Пируват + $CO_2$ + АТР + $H_2O$ → Оксалоацетат + ADP + $H_3PO_4$

Пируваткарбоксилаза, биотин.

В. Глу+Оксалоацетат ↔ α-Кетоглутарат+Асп

АСТ, пиридоксальфосфат.

Г. 6 Глюкозы → 12 Пирувата → 12 Оксалоацетата → 12 Асп.

3. Глюкоза → Глюкозо-6 фосфат → . . . → Пируват → Ацетил-КоА + ОА → Цитрат → Изоцитрат → α-Кетоглутарат

α-Кетоглутарат + Ала ↔ Глу + Пируват.

4. а) Орнитиновый цикл.

б) 1 – карбамоилфосфат; 2 – аргининосукцинат.

в) Карбамоилфосфатсинтетаза I, орнитинкарбамоилтрансфераза, аргининосукцинатсинтетаза, аргининосукциназа.

**9.10.2**

1. Б, В, Д.
2. А, Б, Г, Д.
3. 1 – пуриновых нуклеотидов;

2 – тимидиловой кислоты;

3 – регенерация метионина.

4. А, В.
5. Снизит антибактериальное действие.

**9.11.2**

1. А, Б, В, Г, Д.
2. В, Д.
3. Потому что в SAM, активной форме Мет, $CH_3$-группа легко отщепляется.
4. а) Мет + АТР → SAM + $H_4P_2O_7$ + $H_3PO_4$;

б) Аргинин+Глицин → Орнитин+Гуанидинацетат.

в) Гуанидинацетат + SAM → Креатин + SAH.

**9.12.2**

1. 1-Г, 2-Д, 3-В, 4-А.
2. В, Д.
3. Г.
4. Фен → Тир → ДОФА → Дофамин → Норадреналин → Адреналин.
5. 1-Б, 2-В, 3-Д.
6. Тир → п-Оксифенилпируват → Гомогентизиновая кислота → Фумарилацетоацетат → Фумарат → Малат → ЩУК → Фосфоенолпируват → Глюкоза

Ацетоацетат

**9.13.2**

1. 1-Б, 2-В, 3-А, 4-Г, 5-Г.
2. 1-Г, 2-А, 3-Б, 4-Г.
3. А, В.
4. Ингибиторы МАО – депренил, ниаламид, препараты ДОФА – леводопа, мадопар.
5. Потому что ГАМК является тормозным медиатором высших отделов мозга.

## РАЗДЕЛ 10. **ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ**

**10.1.2**

1. А, В, Г.
2. 1-Г, 2-Д, 3-Б.
3. 1-В, 2-Б, 3-А, 4-Г.

**10.2.2**

1. 1-Г, 2-Б, 3-В, 4-А, 5-Д.
2. 1-А, 2-Б, 3-Г, 4-Д.
3. Включение в пуриновое ядро $N_2$ и $N_9$.
4. 1-Б, 2-А, 3-В, 4-Г.
5. а) См. рис. 10.2.

б) 1-Б, 2-В, 3-А, 4-Г.

6. 1-Д, 2-А, 3-В.
7. Б, В.

**10.3.2**

1. 1-Г, 2-Д, 3-В, 4-А, 5-Б.
2. Оротат + ФРДФ —(оротатфосфорибозилтрансфераза)→ OMP → UMP + $CO_2$; OMP + $H_4P_2O_7$

Уридин + АТР —(уридинкиназа)→ UMP + ADP

Урацил + ФРДФ —(пиримидинфосфорибозил трансфераза)→ UMP

3. А, В, Д.
4. 1-А, 2-В, 3-Г, 4-Б.
5. 1-В, 2-А, 3-Г.
6. 1-Г, 2-В, 3-А, 4-Б.

**10.4.2**

1. А, В, Г, Д.
2. В.
3. Б, В, Г, Д.
4. А, В, Г.
5. В, Д.

**10.5.2**

1. 1-Г, 2-А, 3-Б, 4-Г.
2. А, Б, В.
3. А, Б, Г.

## РАЗДЕЛ 11. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

**11.1.2**
1. 1-А, 2-Б, 3-В, 4-Г.
2. А, Б, В, Г.
3. 1-Г, 2-Б, 3-Б, 4-В.
4. 1-В, 2-Г, 3-А, 4-Б.

**11.2.2**
1. А, Б, В, Г.
2. А.
3. Г.
4. 1-А, 2-Б, 3-Г, 4-В.
5. Б.

**11.3.2**
1. Г.

**11.4.2**
1. Б, А, В, Д, Г.
2. Д.
3. 1-Г, 2-Б, 3-А, 4-В.
4. 1-Г, 2-Б, 3-Д.
5. Б, В, Д.

**11.5.2**
1. В→Б→Г→А→Д.
2. 1-А, 2-Б, 3-Г, 4-В.
3. А, В, Г, Д.

**11.6.2**
1. А, Б, Г.
2. А, Б, Г, Д.
3. А, Б, Г.
4. В.
5. Б, Г.
6. 1-А, 2-Г, 3-Б, 4-В.

**11.7.2**
1. Д.
2. А.
3. Г.
4. В.

**11.8.2**
1. Г.
2. 1-Г, 2-В, 3-Б, 4-А.
3. А, В, Д.

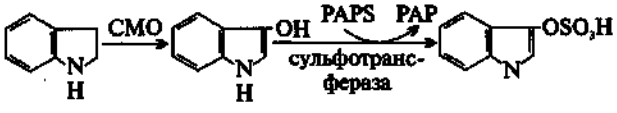
**11.9.2**
1. В.
2. 1-Г, 2-В, 3-А, 4-Б.
3. 1-Б, 2-А, 3-Г, 4-А.
4. А, В, Д.
5. Д $\xrightarrow{В}$ А, Б, Г.

**11.10.2**
1. 1-Г, 2-Б, 3-В, 4-А.
2. А, В.
3. А, В, Г, Д.
4. 1-В, 2-А, 3-Б, 4-Г.
5. Б, В, Д.
6. А, Б, В, Г.

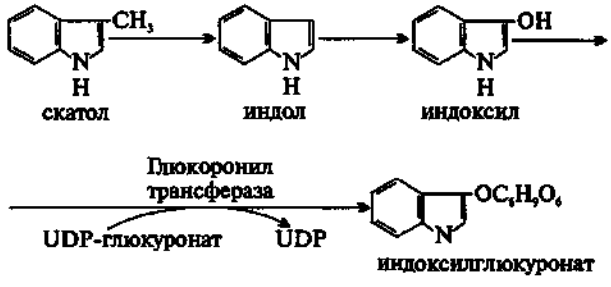
## РАЗДЕЛ 12. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

**12.1.2**
1. А, Б, В, Г.
2. А, Б, В, Д.
3. 1-Г, 2-Д, 3-А.
4. 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-А.

**12.2.2**
1. а) триптофан;
б)




CMO – система микросомального окисления
в) скатол;
г)

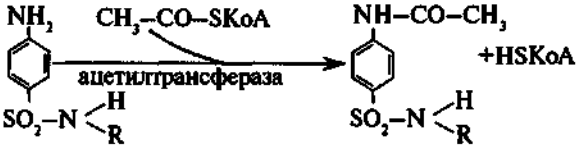



2. а) желтуха новорожденных;
б) см. рис. 12.2;
в) фенобарбитал, индуктор транскрипции гена UDP-глюкуронилтрансферазы.

3. а) обтурационная желтуха;
б) селезенка, костный мозг, печень; непрямой билирубин в комплексе с альбумином транспортируется в печень.
4. 1-В, 2-Б, 3-Г, 4-А.
5. 1-А, 2-Б, 3-Д.

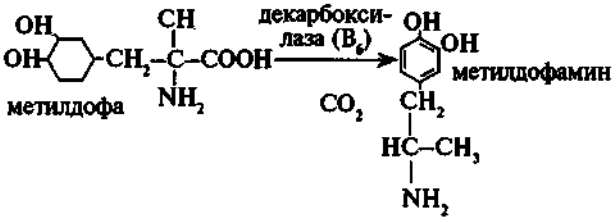
**12.3.2**

**1.**




сульфаниламид

**2.**




3. 1-Б, 2-А, 3-В.
4. Небольшие дозы ядов стимулировали СМО.

**12.4.2**

1. 1-Г, 2-Д, 3-В.
2. а) 2,3-эпоксиафлотоксин $B_1$;
б) ковалентное связывание с ДНК.
3. 1-В, 2-Г, 3-А, 4-Б.
4. А, Б, В, Д.
5. 1-Б, 2-Д, 3-В.
6. Б, В, Г, Д.

# РАЗДЕЛ 13. **БИОХИМИЯ КРОВИ**

**13.1.2**

1. 8 молекул глицины, 4 атома азота.
2. Накопление порфиринов. Порфирии.
3. Сульфаниламиды являются индукторами синтеза аминолевулинатсинтазы, поэтому могут вызвать вторичную порфирию.

**13.2.1**

4.

| Анемии | Причины | Проявления |
|---|---|---|
| Макроцитарная | Гиповитаминоз фолиевой кислоты и витамина $B_{12}$ в результате отсутствия в пище, нарушений всасывания и метаболизма | Увеличение размеров эритроцитов на фоне снижения их количества, снижение содержания Hb в крови |
| Гемолитическая | Гемолиз эритроцитов | Гемолитическая желтуха. Повышение содержания непрямого билирубина в крови, уробилина и стеркобилина в моче и кале |
| Железодефицитная | Кровопотери, беременность, отсутствие железа в пище, нарушения всасывания железа | Снижение содержания Hb в крови при снижении количества и размеров эритроцитов |
| Серповидно-клеточная | Миссенс-мутация гена β-цепи гемоглобина | Снижение растворимости гемоглобина и сродства к кислороду |

# ЧАСТЬ II

## ЗАДАЧИ, УПРАЖНЕНИЯ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЯХ

# РАЗДЕЛ 1. СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

1.1. Строение пептидов, первичная структура белков
1.2. Конформация белков, ее зависимость от первичной структуры
1.3. Основы функционирования белков. Зависимость функции белков от их конформации
1.4. Особенности функционирования олигомерных белков
1.5. Физико-химические свойства белков и методы их разделения

# ТЕМА 1.1. СТРОЕНИЕ ПЕПТИДОВ, ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ

## 1.1.1. Задания

**Аминокислоты – это мономеры, из которых состоит полимерная молекула любого белка.**

**1. Выберите характеристики аминокислот, входящих в состав белков:**

А. α-Аминокислоты.
Б. В состав белков входят все 20 известных в природе аминокислот.
В. Различаются боковыми радикалами.
Г. В составе радикала всегда имеется гидрофильная функциональная группа.
Д. Среди аминокислот имеется иминокислота.

**2. Функциональные группы радикалов аминокислот определяют их свойства.**

а) подберите названия функциональных групп, присутствующих в радикалах данных аминокислот:

А. Карбоксильная группа.
Б. Гидроксильная группа.
В. Гуанидиновая группа.
Г. Тиольная группа.
Д. Аминогруппа.

1. Арг.
2. Цис.
3. Асп.
4. Тир.

б) выберите из перечисленных ниже аминокислот те, радикалы которых плохо растворимы в воде (неполярные) и хорошо растворимы в воде (полярные): Сер, Про, Лей, Тир, Глу, Глн, Лиз.

**3. Пептиды – это полимеры α-аминокислот.**

а) напишите трипептид: Арг–Про–Фен. Укажите N- и С-концы пептида, пептидные связи, пептидный остов и радикалы аминокислотных остатков;

б) напишите трехбуквенными символами и подсчитайте количество возможных вариантов трипептидов с аналогичным аминокислотным составом.

**4. Первичная структура индивидуального белка специфична.**

а) дайте определение первичной структуры белка;

б) правильно ли утверждение, что 20 природных аминокислот обеспечивают структурное многообразие белков, потому что аминокислоты могут соединяться в белках в различной последовательности;

**в) первичные структуры разных индивидуальных белков отличаются друг от друга:**

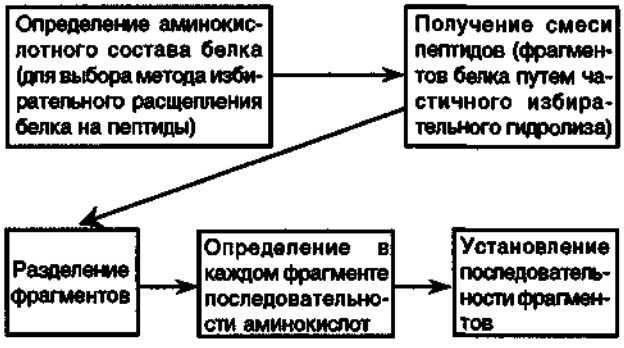
А. Общим количеством аминокислот, входящих в состав белка.
Б. Количеством отдельных аминокислот.
В. Соотношением отдельных аминокислот в белке.
Г. Порядком чередования аминокислот.
Д. Способом связи отдельных аминокислот.

г) вспомните, какие связи соединяют отдельные аминокислоты в белке. Опишите условия, необходимые для их неферментативного гидролиза;

д) все ли 20 аминокислот непременно присутствуют во всех индивидуальных белках? Ответ аргументируйте, используя данные о строении коллагена.

**5. Основные этапы изучения первичной структуры белков.**

а) изучите схему. Рассмотрите последовательность обработки белка при установлении его первичной структуры.




Обратите внимание, что разные протеолитические ферменты, используемые для частичного избирательного протеолиза изучаемого белка, обладают специфичностью, т.е. разрывают пептидные связи между определенными аминокислотами. Например, трипсин гидролизует пептидные связи, которые образуются между карбоксильной группой Лиз или Арг и любой другой аминокислотой;

**б) с помощью какого химического реактива можно**

**определить N-концевую аминокислоту?**

А. Нингидрина.

Б. Фенилизотиоцианата.

В. Биуретового.

Г. Милона.

Д. Лоури.

в) **решите задачу.** Определите последовательность аминокислот в гексапептиде, используя следующие данные:

1) изучение аминокислотного состава пептида показало наличие в нем Ала, Гис, Вал, Глу, Сер, Лей;

2) N-концевой аминокислотой данного пептида является Сер;

3) частичным гидролизом получены 4 фрагмента данного пептида, где через запятую даны аминокислоты, порядок соединения которых не установлен, а через тире – аминокислоты, связанные друг с другом пептидной связью: Сер–Гис; Вал–Глу; Гис–(Лей, Вал, Глу); Вал–(Глу, Ала).

6. Выполните лабораторную работу «Количественное определение белка биуретовым методом».

7. **Зависимость биологической активности белков от их первичной структуры.**

**Решите задачу.** Сравните аминокислотные последовательности и функции 2 сходных по структуре и эволюционно близких пептидных гормонов нейрогипофиза млекопитающих – окситоцина и вазопрессина (табл. 1.1).

1) сравните состав и последовательность аминокислот 2 пептидов;

2) найдите сходство первичной структуры 2 пептидов и сходство их биологического действия;

3) найдите различия в структуре 2 пептидов и различие их функций;

4) сделайте вывод о влиянии первичной структуры пептидов на их функции.

8. **Изменение первичной структуры белков лежит в основе возникновения наследственных болезней.**

**Решите задачу.** Основная функция белка – гемоглобина А (HbA) – транспорт кислорода к тканям. Известны множественные формы этого белка с измененными свойствами и функцией, так называемые аномальные гемоглобины. Например, установлено, что гемоглобин S, обнаруженный в эритроцитах больных серповидно-клеточной анемией (HbS), имеет низкую растворимость в условиях низкого парциального давления кислорода (как это имеет место в венозной крови). Это приводит к образованию агрегатов данного белка. Белок теряет свою функцию, выпадает в осадок, а эритроциты приобретают неправильную форму (в виде серпа) и быстрее обычного разрушаются в селезенке. В результате развивается серповидно-клеточная анемия.

Единственное различие в первичной структуре HbA и HbS обнаружено в N-концевом участке β-цепи гемоглобина.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HbA: | Вал– | Гис– | Лей– | Тре– | Про– | Глу– | Глу– | Лиз– |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| HbS: | Вал– | Гис– | Лей– | Тре– | Про– | Вал– | Глу– | Лиз– |

1) сравните последовательность аминокислот N-концевого участка HbA и HbS;

2) напишите формулы аминокислот, по которым различаются HbA и HbS, сравните свойства этих аминокислот (полярность, заряд);

3) сделайте вывод о причине снижения растворимости HbS.

**Таблица 1.1.** Структура и функции окситоцина и вазопрессина

| Гормон | Структура | Физиологическое действие |
|---|---|---|
| Окситоцин | 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br>Цис–Тир–Иле–Глн–Асн–Цис–Про–Лей–Гли–$NH_2$ | Сокращение гладкой мускулатуры матки |
| Вазопрессин | 1 2 3 4 5 6 7 8 9<br>Цис–Тир–Фен–Глн–Асн–Цис–Про–Арг–Гли–$NH_2$ | Антидиуретическое и сосудосуживающее |

# ТЕМА 1.2. КОНФОРМАЦИЯ БЕЛКОВ, ЕЕ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

## 1.2.1. Задания

**1. Формирование пространственных структур белка (конформации) и его активного центра.**

На шнуре, моделирующем полипептидную цепь, покажите этапы формирования конформации белка и его активного центра:

а) из растянутого шнура постройте модель вторичной структуры (2 α-спирали в разных местах шнура, 1 β-структуру, 1 «беспорядочный клубок»);

б) закрепите кусочки проволоки любого из предложенных цветов (кроме красного), символизирующих гидрофобные радикалы аминокислот, в следующем порядке: по одному на каждую α-спираль, 2 на каждую β-структуру, 2 на «беспорядочном клубке»; рядом с ними в таком же порядке и количестве закрепите кусочки красной проволоки, символизирующей радикалы, входящие в активный центр белка;

в) постройте модель третичной структуры, учитывая, что в водной среде ее компактность в основном достигается стремлением гидрофобных радикалов попасть внутрь глобулы. Отметьте, что полярные радикалы, оказавшись в гидрофобном окружении, стремятся образовать между собой водородные и ионные связи;

г) обратите внимание на то, что оставшиеся на поверхности белка гидрофильные группы формируют полярную оболочку, благодаря которой белок растворим в воде;

д) зрительно зафиксируйте область красных меток, символизирующих расположение радикалов аминокислот в активном центре;

е) покажите на модели возможные изменения конформации белка, перемещая отдельные участки молекулы относительно друг друга (конформационная лабильность белка).

**2.**

А. Водородные связи.
Б. Ионные связи.
В. Гидрофобные связи.
Г. Пептидные связи.
Д. Дисульфидные связи

1. Участвуют в формировании вторичной структуры.
2. Участвуют в формировании первичной структуры.
3. С этих связей начинает формироваться третичная структура.
4. Наиболее редко встречающаяся связь в третичной структуре.

**3. Выберите верные утверждения:**

А. Активный центр формируется на уровне первичной структуры.
Б. Конформация белка жестко зафиксирована ковалентными связями.
В. Первичная структура белка содержит информацию о его конформации.
Г. Активный центр белка формируется на уровне третичной структуры.
Д. В формировании конформации белка участвуют слабые связи.

22. Заказ № 2215.

# ТЕМА 1.3. ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БЕЛКОВ. ЗАВИСИМОСТЬ ФУНКЦИИ БЕЛКОВ ОТ ИХ КОНФОРМАЦИИ

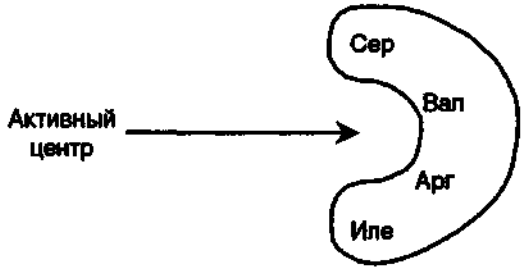
## 1.3.1. Задания

**1. В основе функционирования белка лежит его взаимодействие с лигандом.**

а) дайте определение понятиям: «конформация белка», «активный центр белка», «лиганд»;

б) на чем основана специфичность взаимодействия белка с лигандом?

в) ниже представлена схема строения белка, имеющего центр связывания с лигандом:




г) нарисуйте лиганд, который мог бы специфично взаимодействовать с активным центром белка. Укажите на нем функциональные группы, способные образовать связи с радикалами аминокислотных остатков белка, входящих в состав активного центра.

**2. Денатурация белков как следствие их конформационной лабильности.**

А. Нативный белок.
Б. Денатурированный белок.
В. Оба.
Г. Ни один.

а) Все молекулы одного индивидуального белка:

1. Имеют одинаковую конформацию.
2. Имеют одинаковую первичную структуру.
3. Имеют случайную конформацию.
4. Способны специфично взаимодействовать с разными лигандами.

**б) решите задачу.** Денатурация цистеинсодержащих белков кислородом воздуха.

В состав многих белков входят остатки цистеина, SH-группы которых располагаются на поверхности молекул. При контакте белков с $O_2$ воздуха происходит окисление SH-групп, в результате образуются дисульфидные связи, нехарактерные для нативной структуры белка (рис. 1.1). Почему функциональная активность белков при этом падает?

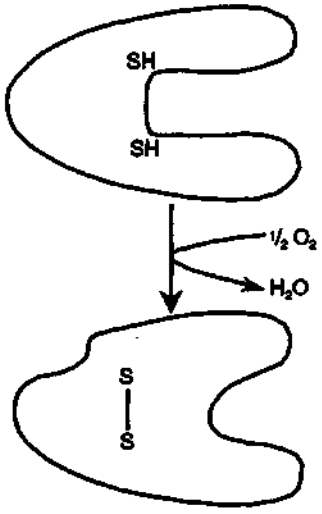



**Рис. 1.1.** Окисление SH-групп белков кислородом воздуха.

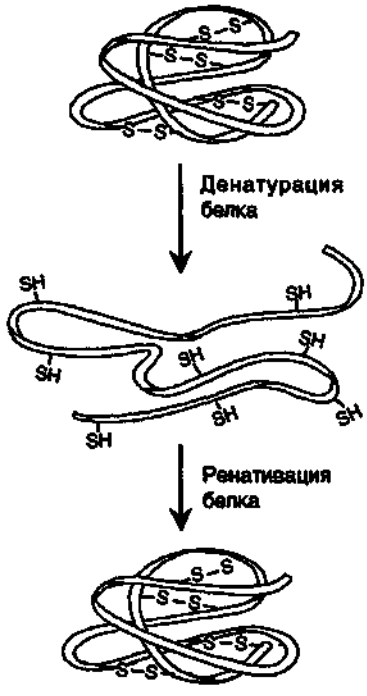



**Рис. 1.2.** Денатурация и ренативация рибонуклеазы.

Опишите, что происходит с белками, используя ключевые слова: слабые связи, конформация, активный центр, лиганд, функция белка.

**3. Первичная структура белка содержит информацию о его пространственных структурах и функции белка.**

а) **решите задачу.** Денатурация и ренативация рибонуклеазы.

1) ознакомьтесь с рис. 1.2;

2) вспомните условия, при которых происходит денатурация рибонуклеазы;

3) какие связи в белке разрываются при действии денатурирующих агентов?

4) повреждается ли при этом первичная структура?

5) почему возможно восстановление нативной конформации и функции белка после удаления денатурирующих агентов? Нужны ли для ренативации рибонуклеазы дополнительные молекулы или источники энергии?

б) вспомните, как формируется конформация белков в условиях клетки и ответьте на вопросы:

1) почему в условиях клетки для многих белков самосборка нативной структуры белка затруднена или невозможна? В ответе используйте словосочетания: неустойчивое состояние, гидрофобные радикалы, склонность к агрегации, высокая концентрация белка;

2) как называются белки, помогающие другим белкам принимать нативную конформацию и предотвращающие их денатурацию в условиях стресса?

3) каковы особенности строения этих белков, обеспечивающие их функцию?

---

# ТЕМА 1.4. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОЛИГОМЕРНЫХ БЕЛКОВ

## 1.4.1. Задания

**Особенности строения и функционирования олигомерных белков на примере гемоглобина**

**1.** Дайте определение понятиям: «протомер», «олигомерный белок», «четвертичная структура белка».

**2.** Сравните строение и функции 2 гемсодержащих белков – миоглобина (Mb) и гемоглобина – по следующей схеме: 1) сходство строения и функций; 2) особенности строения и функционирования.

**3. С какими лигандами может взаимодействовать α-цепь Hb?**

А. Гемом.
Б. $O_2$.
В. α-Цепью.
Г. β-Цепью.
Д. 2,3-БФГ.

**4.**

А. Миоглобин.
Б. Гемоглобин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Сложный белок.
2. Олигомерный белок.
3. В своем составе имеет $Fe^{3+}$.
4. Имеет очень высокое сродство к $O_2$.

**5.** Сравните зависимость насыщения Hb и Mb кислородом от его парциального давления в тканях (рис. 1.3).

Обратите внимание на то, что форма кривых насыщения белков кислородом различна: для миоглобина – это форма гиперболы, для гемоглобина – сигмовидная форма.

1) сравните значения парциального давления кислорода, при котором Mb и Hb насыщены $O_2$ на 50%. Какой из этих белков характеризуется более высоким сродством к $O_2$?

2) какие особенности строения Mb определяют его высокое сродство к $O_2$?

3) какие особенности строения Hb позволяют ему отдавать $O_2$ в капиллярах покоящихся тканей (при относительно высоком парциальном давлении $O_2$) и резко увеличивать эту отдачу в работающих мышцах? Какое свойство олигомерных белков обеспечивает это?

4) вычислите, какое количество $O_2$ (в процентах) отдает оксигенированный Hb покоящейся и работающей мышцам?

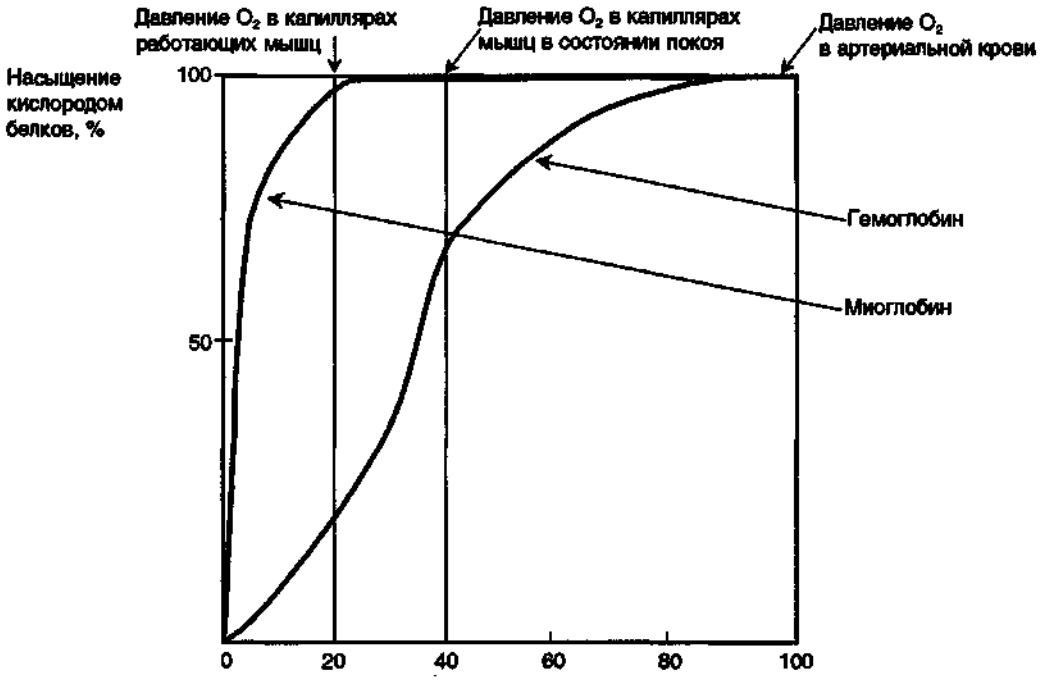
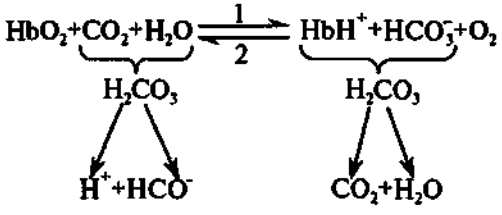



**Рис. 1.3.** Зависимость насыщения Hb и Mb кислородом от его парциального давления.
По оси абсцисс – парциальное давление $O_2$, мм рт. ст.

6. Количество освобождаемого гемоглобином кислорода в капиллярах зависит от интенсивности процессов катаболизма в тканях (эффект Бора).

Влияние $CO_2$ и $H^+$ на сродство Hb к $O_2$




1) опишите эффект Бора;

2) в каком направлении протекает процесс, представленный на схеме:

а) в капиллярах легких;

б) в капиллярах тканей.

3) в чем физиологическое значение эффекта Бора?

4) почему взаимодействие Hb с $H^+$ на участках, удаленных от гема, изменяет сродство белка к $O_2$?

7. **Решите задачу.** Регуляция сродства гемоглобина к $O_2$ аллостерическим лигандом 2,3-бисфосфоглицератом (2,3-БФГ).

1) где и из чего синтезируется 2,3-БФГ? Напишите его формулу, укажите заряд данной молекулы;

2) с какой формой Hb (окси- или дезокси-) взаимодействует БФГ и почему? В каком участке молекулы Hb происходит взаимодействие?

3) в каком направлении протекает процесс, представленный на схеме:

$$4O_2 + Hb\text{-БФГ} \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} Hb(O_2)_4 + БФГ$$

а) в капиллярах тканей;

б) в капиллярах легких;

4) где должна быть более высокой концентрация комплекса Hb–2,3-БФГ?

а) в капиллярах мышц, находящихся в состоянии покоя;

б) в капиллярах работающих мышц (при условии одинаковой концентрации БФГ в эритроцитах).

5) как изменится сродство Hb к кислороду при адаптации человека к условиям высокогорья, если концентрация БФГ в эритроцитах при этом повышается? В чем физиологическое значение этого явления?

8. **2,3-бисфосфоглицерат является аллостерическим эффектором для гемоглобина, так как он:**

А. Связывается в центре, пространственно удаленном от молекул гема.

Б. Оказывает регулирующее действие только на белок, имеющий четвертичную структуру.
В. Соединяется с гемоглобином ковалентными связями.
Г. Изменяя конформацию молекулы гемоглобина, влияет на конформацию всех 4 центров связывания кислорода в молекуле белка.
Д. Способствует диссоциации субъединиц.

**9. Для аллостерических белков характерны:**
А. Наличие четвертичной структуры.
Б. Наличие нескольких лигандов, взаимодействующих с белком в пространственно удаленных участках.
В. Способность областей контакта между протомерами передавать конформационные сдвиги, вызванные связыванием лиганда, от одной полипептидной цепи к другой (кооперативные конформационные изменения).
Г. Зависимость функциональных свойств белка от соотношения концентрации специфических лигандов в растворе.
Д. Способность к регуляции функции белков.

## 1.4.2. Задания

**Иммуноглобулины – белковые молекулы, отвечающие за гуморальный иммунитет.**

1. Нарисуйте и отметьте особенности строения Ig на примере IgG.
2. Какие функции выполняют Ig?
3. На какие классы делятся Ig и по какому признаку?
4. **Иммуноглобулины:**
А. Вырабатываются в В-лимфоцитах.
Б. Различают 5 классов Ig.
В. Содержат 4 типа полипептидных цепей.
Г. Все молекулы одного класса Ig имеют одинаковые антигенсвязывающие участки.
Д. Полипептидные цепи в мономерах соединены слабыми связями.
5.
А. IgE.
Б. IgG.
В. Оба.
Г. Ни один.
1. Секретируются в виде пентамера.
2. Взаимодействуют с антигеном на поверхности клеток.
3. Проникают через плаценту.
4. Участвуют в развитии воспалительной реакции.

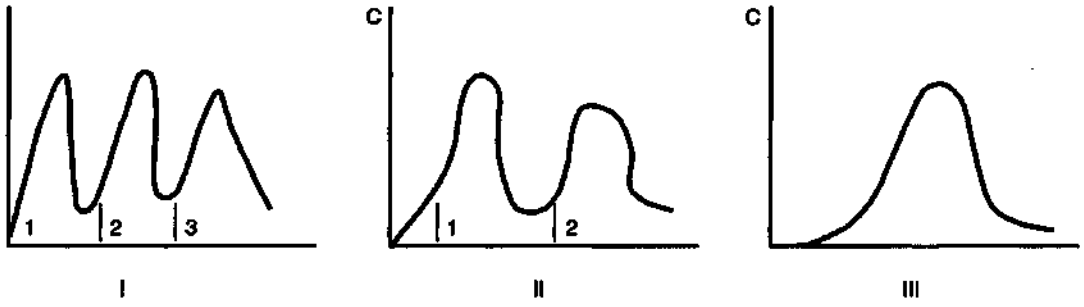
6.
А. IgA.
Б. IgG.
В. Оба.
Г. Ни один.
1. Вырабатываются при первичном иммунном ответе.
2. Функционируют в виде мономера.
3. Проникают через плаценту.
4. Преобладают в секретах желез.

---

# ТЕМА 1.5. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ И МЕТОДЫ ИХ РАЗДЕЛЕНИЯ

## 1.5.1. Задания

1. **Вспомните, как суммарный заряд белка влияет на его растворимость:**
а) определите суммарный заряд пептида при pH 7,0 Ала–Глу Тре–Про–Асп–Лиз–Цис;
б) как изменится заряд этого пептида при pH >7,0, pH<7,0, pH<<7,0?
в) что такое изоэлектрическая точка (ИЭТ) белка и в какой среде лежит ИЭТ данного пептида?
г) при каком значении pH будет наблюдаться наименьшая растворимость данного пептида?
2. Почему кислое молоко в отличие от свежего при кипячении сворачивается (т.е. белок молока казеин выпадает в осадок)? В свежем молоке молекулы казеина имеют отрицательный заряд.
3. **Решите задачу.** Смесь, содержащую белки А, В и С с мол. массой соответственно 160 000, 80 000 и 60 000 Д, анализировали методом гель-фильтрации. Гранулы набухшего геля проницаемы для белков с мол. массой менее 70 000 Д. Какой из графиков правильно отражает результаты фракционирования? Укажите порядок выхода белков А, В и С с колонки.




По горизонтали – объем элюата, мл.

4. Сравните использование метода диализа и гель-фильтрации:
   А. Характерно для диализа.
   Б. Характерно для гель-фильтрации.
   В. Характерно для обоих методов.
   Г. Нехарактерно ни для одного из них.
   1. Метод используется для очистки белков от низкомолекулярных соединений.
   2. Метод используется для фракционирования высокомолекулярных веществ по различию молекулярной массы.
   3. Метод используется для разделения белков по суммарному заряду.
   4. Метод используется для определения молекулярной массы.
5. Выполните лабораторную работу «Обессоливание белкового раствора методом гель-фильтрации».
6. **Решите задачу.** Соотношение белков сыворотки крови у здорового и больного человека. На рис. 1.4 представлена схема электрофореза на бумаге белков сыворотки крови здорового и больного. Относительное количество белковых фракций, полученных с помощью этого метода, составляет: альбумины 54–58%, $\alpha_1$-глобулины 6–7%, $\alpha_2$-глобулины 8–9%, β-глобулины 13%, γ-глобулины 11–12%. Многие болезни сопровождаются изменением количества сывороточных белков (диспротеинемии). Характер этих изменений учитывается при постановке диагноза и оценке тяжести и стадии заболевания.

С помощью данных табл. 1.2 сделайте предположение о заболевании, для которого характерен электрофоретический профиль, представленный на рис. 1.4, *б*.

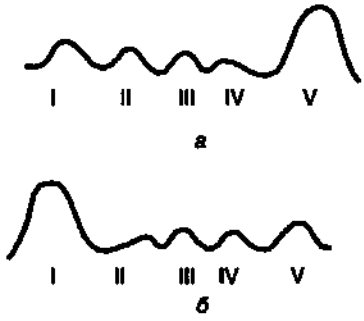



**Рис.1.4.** Электрофорез белков плазмы крови на бумаге здорового (*а*) и больного (*б*).
I – γ-глобулины; II – β-глобулины; III – $\alpha_2$-глобулины; IV – $\alpha_1$-глобулины; V – альбумины.

**Таблица 1.2.** Изменение концентрации белков сыворотки крови при патологии

| Белки (фракции) | Заболевания, при которых происходит изменение соотношения белков сыворотки крови (↑ повышение, ↓ понижение) |
|---|---|
| γ-Глобулины | Хронические воспаления, цирроз печени, миелоз ↑ |
| β-Глобулины | Нефроз, атеросклероз ↑ |
| $\alpha_2$-Глобулины | Опухоли (рак, саркома), болезни печени ↑<br>Респираторные болезни (новорожденных) ↓ |
| Альбумины | Нефроз, цирроз печени ↓ |

# РАЗДЕЛ 2. **ФЕРМЕНТЫ**

2.1. Особенности ферментативного катализа
2.2. Активный центр и механизм действия ферментов
2.3. Ингибирование активности ферментов
2.4. Регуляция активности ферментов
2.5. Применение ферментов в медицине

# ТЕМА 2.1. ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

## 2.1.1. Задания

1. Определите активность трипсина, выполнив лабораторную работу «Определение протеолитической активности трипсина; расчет общей и удельной активности фермента».
2. Оформите работу, используя алгоритм действий, составленный из рекомендаций и вопросов, которые помогут понять и обсудить полученные результаты:

1) запишите схематически реакцию, которую ускоряет трипсин, укажите класс фермента и оптимальные условия определения его активности;

2) по изменению концентрации каких веществ можно измерить активность трипсина, какой подход предложен для определения активности трипсина?

3) для чего используется контрольная проба и чем она отличается по составу от опытной?

4) объясните использование трихлоруксусной кислоты и фенольного реактива;

5) что такое единица активности фермента и удельная активность фермента, в чем они измеряются?

6) что показывает калибровочная кривая и как ее используют для расчета удельной активности трипсина?

7) какие еще протеолитические ферменты вы знаете, какую роль они выполняют в организме?

3. Изучите свойства фермента уреазы, выполнив лабораторные работы «Специфичность действия уреазы» и «Термолабильность уреазы».
4. Оформите работу по изучению свойств уреазы, используя алгоритм действий, составленный из рекомендаций и вопросов, которые помогут понять и обсудить полученные результаты:

1) запишите схематически реакцию, катализируемую уреазой, укажите класс фермента, прокомментируйте ход своих рассуждений;

2) по изменению концентрации каких веществ можно измерить активность фермента и для чего в работе использовали фенолфталеин?

3) с какой целью использовали тиомочевину, будет ли она подвергаться действию уреазы? При ответе используйте знание структуры мочевины и тиомочевины:



4) какой вид специфичности к субстрату характерен для уреазы? Сравните специфичность к субстрату уреазы и трипсина;

5) как на активность уреазы влияет высокая температура?

При ответе используйте следующую последовательность рассуждений:

а) повышение температуры приводит к разрыву слабых связей;

б) изменяется конформация фермента, а следовательно, и активного центра;

в) количество активных молекул уменьшается.

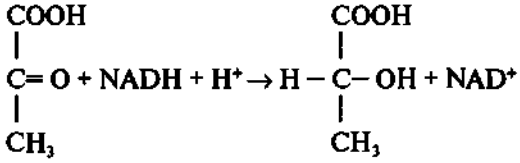
6) что произойдет, если в пробирку с вытяжкой уреазы добавить каплю щелочи?

При ответе используйте ключевые слова: степень ионизации функциональных групп, фермент, субстрат, первичная структура, конформация, активный центр, комплементарность, активность.

## 2.1.2. Задания

1. **Два фермента имеют одинаковую удельную активность. Это означает, что ферменты не различаются по:**
   А. Молекулярной массе.
   Б. Количеству в клетке.
   В. Локализации.
   Г. Скорости превращения субстрата 1 мг фермента.
   Д. Максимальной скорости реакции ($V_{макс}$).
2. **Оптимальные условия действия глутаматдекарбоксилазы: температура 37 °С, pH 4,5. Активность фермента изменяется при изменении pH до 10,0, так как происходит:**
   А. Изменение конформации молекулы фермента.
   Б. Утрата комплементарности активного центра и субстрата.
   В. Гидролиз пептидных связей фермента.
   Г. Изменение ионизации функциональных групп субстрата.
   Д. Изменение ионизации функциональных групп фермента.

3. Оптимальные условия действия лактатдегидрогеназы, катализирующей превращение:




температура 37 °С, pH 7,5.

1) объясните причины уменьшения активности фермента:

а) при повышении температуры до 60 °С;

б) во время хранения ферментного препарата при pH 5,0;

в) при снижении в клетке отношения $NADH/NAD^+$;

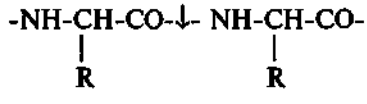
2) рассчитайте удельную активность фермента, если за 5 с 10 мг лактатдегидрогеназы вызывает превращение 80 мкмоль пирувата, запишите размерность этой величины;

3) по изменению концентрации каких веществ можно определить активность лактатдегидрогеназы?

**4. Решите задачу.** Специфичность протеолитических ферментов.

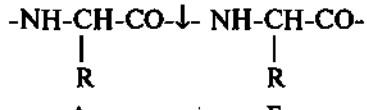
Протеолитические ферменты, катализирующие гидролиз пептидных связей, например трипсин и субтилизин, различаются по субстратной специфичности. Обратите внимание на аминокислоты, участвующие в образовании пептидных связей, гидролизуемых указанными ферментами. Объясните, какой из этих ферментов, демонстрирующих групповую специфичность, обладает узкой, а какой – наиболее широкой субстратной специфичностью.

Трипсин (фермент пищеварительного тракта):



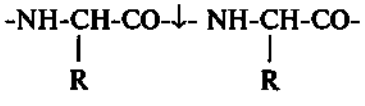

Арг (Лиз) Любой аминокислоты

Тромбин (фермент свертывания крови):



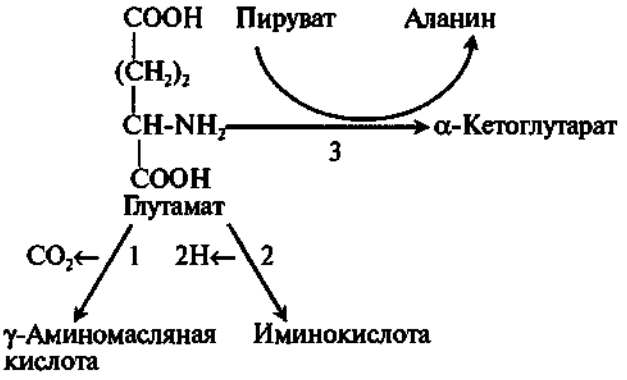

Арг Гли

Субтилизин (бактериальный фермент):




Любой аминокислоты Любой аминокислоты

5. Опишите схему превращения глутамата, используя алгоритм, составленный из рекомендаций и вопросов.




1) что определяет специфичность пути превращения глутамата, почему реакции метаболизма глутамата не беспорядочны и протекают строго в определенном направлении?

2) дайте полное название ферментов, ускоряющих эти реакции;

3) оцените значение витаминов для протекания реакций, изображенных на схеме;

4) объясните, изменится ли скорость этих реакций:

а) при длительном приеме антибиотиков и сульфаниламидов, которые угнетают микрофлору кишечника, участвующую в синтезе пиридоксина;

б) при гиповитаминозе $B_1$, который может возникнуть при преобладании в пище очищенных круп или хлеба, приготовленного из муки высшего сорта.

6. Ответьте на вопросы:

1) какие свойства отличают ферменты от других катализаторов?

2) как ферменты ускоряют реакции?

Используйте ключевые слова: энергия активации, переходное состояние, свободная энергия системы, скорость прямой и обратной реакций, состояние равновесия. Для аргументации нужно использовать примеры и рисунки;

3) что такое изоферменты? Приведите примеры, объясните роль изоферментов, покажите понимание того, как они образуются;

4) почему активность ферментов в лабораториях измеряют в стандартных условиях?

Используйте ключевые слова: сравнение активностей, начальная скорость реакции, ионизация групп, денатурация, изменение количества продукта и субстрата, pH, температура, буфер;

5) как повлияет изменение концентрации глюкозы в крови на активность глюкокиназы и гексокиназы?

6) какие ферменты катализируют фосфорилирование и дефосфорилирование белков?

$$\text{Протеин(OH)} + \text{ATP} \rightarrow \text{Протеин(O-PO}_3\text{H}_2\text{)} + \text{ADP}$$
$$\text{Протеин(O-PO}_3\text{H}_2\text{)} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Протеин(OH)} + \text{H}_3\text{PO}_4$$

Используйте ключевые слова: класс фермента, подкласс, тип превращения, гидроксиаминокислоты, донор фосфора, гидролаза, киназа;

7) что такое кофакторы?

Используйте ключевые слова: кофермент, микроэлементы, холофермент, простетическая группа, витамины, активный центр, лиганд, катализ;

8) какие коферменты являются производными нуклеотидов и в каком типе реакций они участвуют?

9) что вы узнали о значении витамина PP?

Используйте ключевые слова: состав коферментов, NAD-зависимые дегидрогеназы, нуклеотидсвязывающий домен, активный центр, перенос водорода, регенерация кофермента, комплементарность, конформация.

# ТЕМА 2.2. АКТИВНЫЙ ЦЕНТР И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ

## 2.2.1. Задания

1. Ознакомьтесь с рис. 2.1 и прочитайте примечание к нему.
2. Какая аминокислота может находиться на С-конце пептида, расположенного в активном центре карбоксипептидазы А?
3. Какой из основных этапов ферментативного катализа иллюстрирует рис. 2.1, что происходит на этом этапе?
4. Какие функциональные группы активного центра фермента взаимодействуют с субстратом и участвуют в катализе? С какими группами активного центра карбоксипептидазы связываются:
   1) С-концевая карбоксильная группа субстрата;
   2) С-концевой радикал субстрата;
   3) NH-группа гидролизуемой пептидной связи;
   4) карбонильный кислород гидролизуемой пептидной связи?
5. Какие группы активного центра принимают непосредственное участие в дестабилизации гидролизуемой пептидной связи?

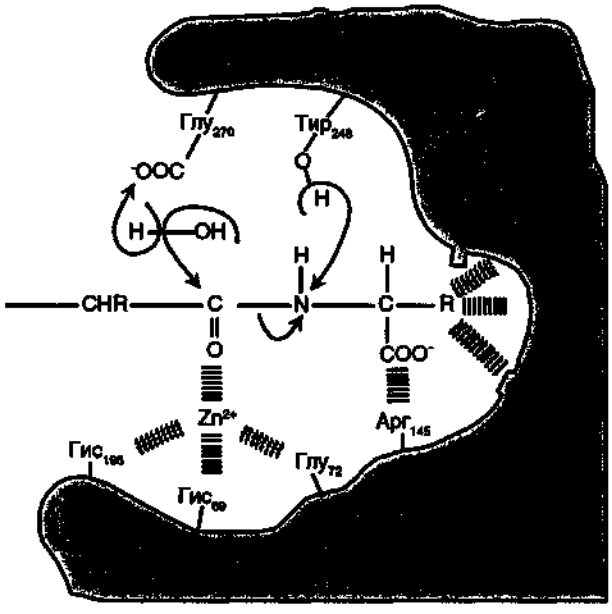



**Рис.2.1** Связывание субстрата в активном центре карбоксипептидазы А.
Карбоксипептидаза А – протеолитический фермент, катализирующий отщепление С-концевых аминокислотных остатков от пептидов.
Молекула карбоксипептидазы А состоит из одной полипептидной цепи, включающей 307 аминокислотных остатков (размеры молекулы 5×4, 2×3,8 нм).
Активный центр расположен в нише глубиной примерно 1 нм. В активном центре имеется «гидрофобный карман» – углубление, содержащее неполярные радикалы аминокислот. Для активности нужен $Zn^{2+}$.
Наилучшими субстратами карбоксипептидазы А являются полипептиды с гидрофобной С-концевой аминокислотой. При присоединении субстрата в ходе катализа происходят значительные конформационные перестройки молекулы фермента. Величина перемещения некоторых групп составляет $^1/_2$ поперечника всей молекулы фермента ($Тир_{248}$ на 12 Å, $Арг_{145}$ и $Глу_{270}$ на 2Å).

## 2.2.2. Задания

1. **Выберите одно наиболее общее утверждение, характеризующее активный центр ферментов:**
   А. В активный центр входят радикалы аминокислот разных участков полипептидного остова.
   Б. Активный центр составляет относительно небольшую часть молекулы фермента.
   В. Активный центр располагается в гидрофобном углублении поверхности фермента, изолируя связываемый субстрат от водной фазы среды.

Г. Это участок фермента, непосредственно участвующий в катализе.
Д. Связывание субстрата с активным центром происходит многоточечно, с участием нескольких функциональных групп.

**2. Для протекания ферментативной реакции необходимо:**

А. Связывание субстрата в любой области активного центра фермента.
Б. Взаимное изменение конформации субстрата и фермента.
В. Комплементарное связывание субстрата с ферментом.
Г. Образование фермент-субстратного комплекса.
Д. Образование ковалентных взаимодействий между субстратом и ферментом.

**3.**

А. Трипсин.
Б. Карбоксипептидаза.
В. Карбангидраза.
Г. Гексокиназа.
Д. Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа.

1. Связывание кофермента происходит в нуклеотидсвязывающем домене фермента, а связывание субстрата – в каталитическом домене.
2. Сериновая протеаза.
3. Молекула фермента имеет протяженный β-складчатый слой, который напоминает винтовую лестницу.

4. Ответьте на вопрос, используя конкретные примеры: какую роль выполняют кофакторы – ионы металлов?

---

# ТЕМА 2.3. ИНГИБИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

## 2.3.1. Задания

1. Изучите влияние трасилола на активность трипсина, выполнив лабораторную работу «Ингибирование активности трипсина трасилолом», и оформите ее, используя алгоритм, составленный из рекомендаций и вопросов:

   1) запишите схематически реакцию, которую ускоряет трипсин, укажите оптимальные условия проведения реакции и способ определения активности трипсина в данном случае;
   2) какой способ использован для остановки реакции?
   3) какое вещество добавляют в пробы перед инкубацией последним и почему?
   4) чем отличается по составу контрольная проба от опытных?
   5) на основании каких результатов вы сделали вывод о том, что трасилол – ингибитор трипсина?
   6) какую структуру имеет трасилол? По какому механизму он уменьшает активность трипсина?

2. Выполните лабораторную работу «Ингибирование ацетилхолинэстеразы крови прозерином» и оформите ее, используя алгоритм, составленный из рекомендаций и вопросов:

   1) запишите схематически исследуемую реакцию. Какой метод определения активности фермента вам предложен и на чем он основан?
   2) почему кровь добавляют последней в пробы?
   3) чем отличаются пробы по составу, какой вывод вы сделали?
   4) почему этот метод называют экспресс-методом?
   5) с какой целью этот метод применяют в клинике?

## 2.3.2. Задания

А. Только прозерин.
Б. Только ДФФ.
В. Оба вещества.
Г. Ни одно из этих веществ.

1. Является антихолинэстеразным веществом.
2. Конкурирует с субстратом за место в активном центре.
3. Действует необратимо.
4. Используется при лечении подагры.

2. **Лекарства–ингибиторы ферментов:**

А. Являются исключительно необратимыми ингибиторами.

Б. Могут быть структурными аналогами субстратов.

В. Часто похожи на промежуточные соединения реакции.

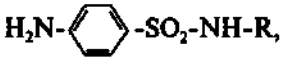
Г. Могут взаимодействовать с несколькими ферментами.

Д. Изменяют структуру образованного продукта реакции.

3. Решите задачи.

**1. Механизм действия сульфаниламидных препаратов.**

1) познакомьтесь со строением некоторых широко используемых в медицине сульфаниламидных препаратов, общая формула которых:

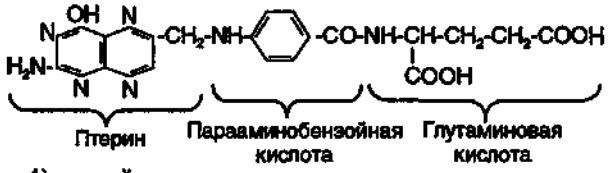


где R: если H – белый стрептоцид, если $COCH_3$ – альбуцид, если C-$NH_2$ – сульгин



2) с каким компонентом этих лекарств связана их антибактериальная активность?

3) рассмотрите строение фолиевой кислоты, принимающей участие в функционировании ряда ферментов:

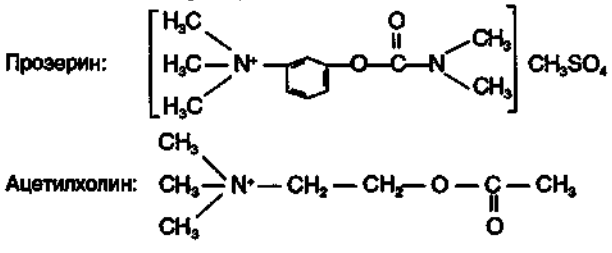



4) какой компонент этого витамина является структурным аналогом сульфаниламида?

5) синтез фолиевой кислоты важен для роста и размножения бактерий, в том числе патогенных (стафилококков, гонококков и др.). Объясните, почему сульфаниламидные препараты вызывают гибель бактерий и могут использоваться в качестве лекарств.

**2. Механизм лечебного действия прозерина.**

1) сравните структуру прозерина (антихолинэстеразного препарата) и ацетилхолина (медиатора, осуществляющего передачу нервных импульсов в холинергических нервах);




2) наличие каких групп позволяет отнести эти вещества к структурным аналогам? Укажите вид ингибирования холинэстеразы прозерином;

3) подтверждением диагноза миастении – заболевания, характеризующегося мышечной слабостью и патологической утомляемостью, служит улучшение состояния пациента после внутримышечного введения прозерина. Почему состояние больного при этом улучшается?

**3. Механизм лечебного действия трасилола.**

В норме поджелудочная железа защищена от протеолитического действия синтезируемых ею ферментов, в частности трипсина.

Защита от самопереваривания обеспечивается прежде всего тем, что трипсин синтезируется в виде неактивного профермента, а активация его происходит в полости кишечника. Кроме того, в секрете поджелудочной железы присутствует ингибитор-полипептид, инактивирующий трипсин.

Структурные аналоги этого природного ингибитора (трасилол, контрикал, гордокс и др.) используются как лечебные препараты при панкреатите.

Какова структура этих лечебных препаратов и на чем основано их лечебное действие?

4. Ответьте на вопросы:

1) как можно уменьшить действие конкурентного ингибитора?

Используйте ключевые слова: структурный аналог, малонат, активный центр, обратимое связывание, сукцинатдегидрогеназа, сукцинат;

2) каковы отличительные особенности лекарств – конкурентных ингибиторов ферментов?

В качестве примеров используйте аллопуринол, сульфаниламидные препараты или прозерин;

3) некоторые фосфорорганические соединения, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, применяются в медицине для лечения мышечной слабости (миастении – аутоиммунной болезни, при которой уменьшается количество рецепторов для ацетилхолина). На чем основано действие таких лекарств?

Используйте ключевые слова: нейромедиатор, активный центр, гидролиз ацетилхолина, миастения – аутоиммунная болезнь, активность ацетилхолинэстеразы, ковалентная связь, восстановление активности фермента;

4) на чем основано нервно-паралитическое действие фторфосфатов?

Используйте ключевые слова: ацетилхолинэстераза, зарин, необратимое связывание в активном центре, стойкая деполяризация постсинаптической мембраны.

# ТЕМА 2.4. РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

## 2.4.1. Задания

1. Ознакомьтесь с рис. 2.2.

В проведении многих сигналов внутрь клетки участвуют ферменты **аденилатциклаза** и **протеинкиназа** А. Активатором протеинкиназы А является cAMP, выполняющий роль вторичного посредника.

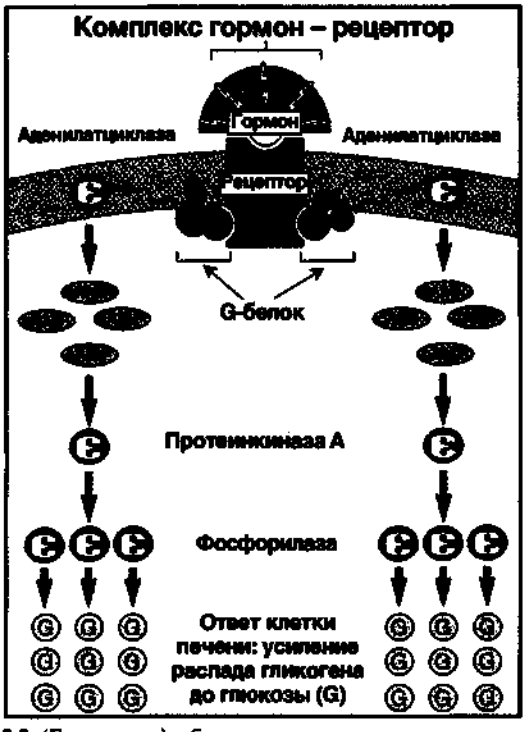



**Рис. 2.2.** (Е – энзимы) и белки – участники аденилатциклазного сигнального каскада.

Аденилатциклаза активируется **мембранным GTP-связывающим белком ($G_s$)**, который приобретает сродство к аденилатциклазе после взаимодействия с белком-рецептором (R), имеющим центр для связывания с сигнальной молекулой.

Обратите внимание на роль ферментов в усилении сигнала: один активный комплекс сигнальная молекула – рецептор может стимулировать много молекул $G_s$. Каждая молекула аденилатциклазы образует много молекул cAMP, и каждая молекула протеинкиназы А активирует много молекул фосфорилазы, что приводит к высвобождению большого количества молекул глюкозы в результате расщепления гликогена.

Протеинкиназа А регулирует путем фосфорилирования активность ключевых ферментов метаболических путей (например, на рис. 2.2 фосфорилазы – регуляторного фермента распада гликогена, в результате усиливается распад гликогена в печени до глюкозы). Кроме того, фермент осуществляет контроль $K^+$-, $Cl^-$ и $Ca^{2+}$-ионных каналов. Перемещение протеинкиназы А в ядро изменяет активность белков – регуляторов синтеза РНК.

2. **В метаболизме 3′,5′-cAMP участвуют 2 фермента: аденилатциклаза** (АЦ), которая катализирует реакцию образования этого важного вторичного посредника из ATP, и **фосфодиэстераза** (ФДЭ), разрушающая это соединение до 5′-AMP:

$$\text{ATP} \xrightarrow{\text{АЦ}} \text{3′,5′-cAMP} \xrightarrow{\text{ФДЭ}} \text{5′-AMP}$$

От активности этих ферментов, находящихся под контролем гормонов, зависит внутриклеточная концентрация cAMP, а следовательно, активация протеинкиназы А. С другой стороны, cAMP является активатором фосфодиэстеразы (кроме cAMP-зависимой фосфодиэстеразы, существуют и другие формы этого фермента, активаторами которых может быть cGMP, а также активированный ионами $Ca^{2+}$ белок кальмодулин).

Ингибиторы фосфодиэстераз используются в медицине: **теофиллин** и **папаверин** при лечении астмы, **милринон** и **амринон** как кардиотонические средства для кратковременной терапии при острой сердечной недостаточности. Лечение этими препаратами основано на накоплении в клетках 3′,5′-cAMP, а следовательно, на активации протеинкиназы А, регулирующей активность специфических белков. В сердечной мышце изменяется активность $Ca^{2+}$-ионного насоса, увеличивается поступление в миоцит $Ca^{2+}$, в результате происходит активация сократительных белков.

## 2.4.2. Задания

1. Неактивная форма фермента пепсина – одна полипептидная цепь – имеет мол. массу 42 000 Д. После добавления к раствору этого белка HCl мол. масса белка уменьшилась до 25 000 Д и фермент стал активным.

**Выберите возможные причины активации фермента:**

А. Изменение pH.

Б. Отщепление субъединиц.

В. Фосфорилирование.

Г. Изменение первичной структуры.

Д. Метилирование.

2. Фермент гликогенсинтаза стал активным после отщепления $H_3PO_4$. Используя рис. 2.21 (см. часть I), нарисуйте схему регуляции активности этого фермента.
3. Рассмотрите рис. 2.3, на котором показана схема метаболизма cAMP.

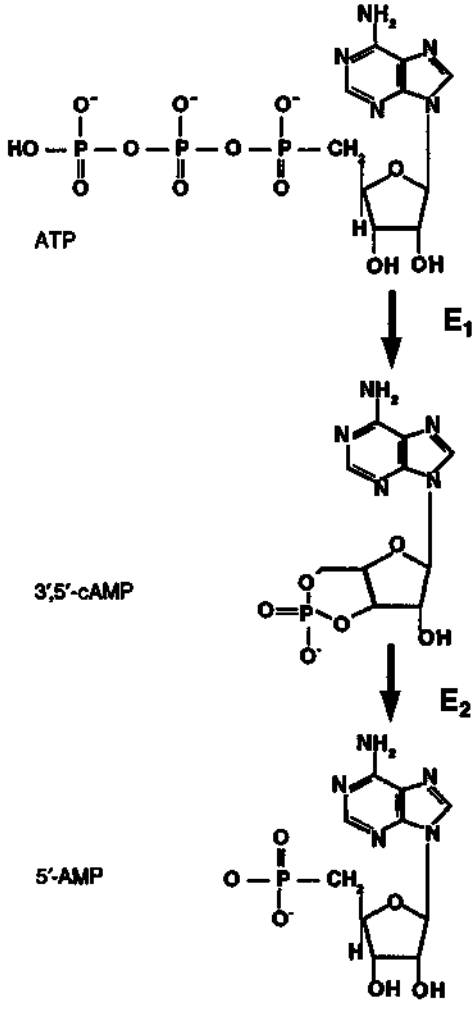



**Рис. 2.3.** Метаболизм cAMP.

1) назовите ферменты синтеза и распада cAMP;

2) какой фермент в клетке имеет центр для взаимодействия с циклическим AMP?

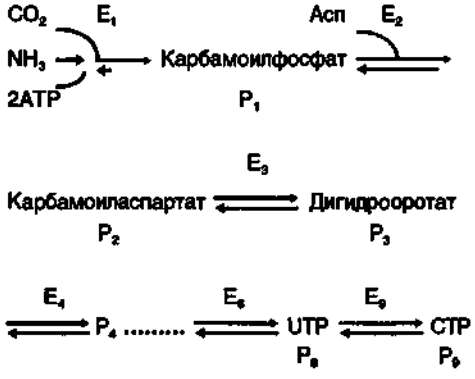
3) какие вещества активируют стадии синтеза и разрушения cAMP?

4) назовите лиганды для ферментов $E_1$ и $E_2$;

5) как повлияет на количество cAMP в клетке кофеин – ингибитор пути распада этого соединения?

6) какие вы знаете лекарства – ингибиторы фермента $E_2$ и при лечении каких болезней они используются?

4. Регуляция активности ферментов путем фосфорилирования – широко распространенный процесс, происходящий в клетках. Фермент, осуществляющий фосфорилирование белков, активируется cAMP. Взаимодействие cAMP с регуляторной субъединицей фермента приводит к высвобождению активной каталитической субъединицы этого фермента. Активация какого фермента описана? Какие изменения в структуре фермента имели решающее значение для формирования активного центра фермента?
5. В клетках *E. coli* синтез пиримидиновых нуклеотидов осуществляется по указанному метаболическому пути:




1) назовите субстраты метаболического пути, промежуточные метаболиты и конечные продукты;

2) при увеличении в клетке концентрации CTP синтез пиримидиновых нуклеотидов (UTP и CTP) прекращается. При этом наблюдается снижение концентрации всех промежуточных продуктов этого метаболического пути, в том числе $P_1$. Какое соединение является ингибитором? Какой фермент является регуляторным?

# ТЕМА 2.5. ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ В МЕДИЦИНЕ

## 2.5.1. Задания

**1. Решите задачу. Противоопухолевое действие аспарагиназы.**

Нормальные клетки способны амидировать аспарагиновую кислоту и превращать ее таким образом в аспарагин. Некоторые лейкозные клетки лишены этого свойства.

1) напишите реакцию, катализируемую аспарагиназой;

2) как изменится синтез белка в лейкозных клетках при введении в кровь больных лейкозом аспарагиназы и почему?

**Введение аспарагиназы (фермента, расщепляющего аспарагин) в кровь больных лейкозом снижает:**

А. Концентрацию аспарагина в крови.

Б. Синтез белков в лейкозных клетках.

В. Синтез белков во всех клетках организма.

Г. Синтез аспарагина в лейкозных клетках.

Д. Концентрацию аспартата в крови.

**2.** Изоферменты лактатдегидрогеназы (ЛДГ) образуются при объединении 2 разных субъединиц (Н и М) в тетрамерную молекулу. Набор изоферментов ЛДГ в разных тканях неодинаков.

1) напишите, из каких субъединиц состоят разные изоформы ЛДГ (их всего 5);

2) на рис. 2.4 показано распределение изоферментов ЛДГ в тканях (ЛДГ-1, ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4, ЛДГ-5). Сделайте вывод о том, какой из изоферментов ЛДГ преобладает в сердечной и скелетной мышцах и печени;

3) сравните активность изоферментов ЛДГ в сыворотке крови в норме и при патологии (рис. 2.5). Обратите внимание на низкую активность этих изоферментов в сыворотке крови в норме. Сделайте предположение о том, какой орган поврежден.

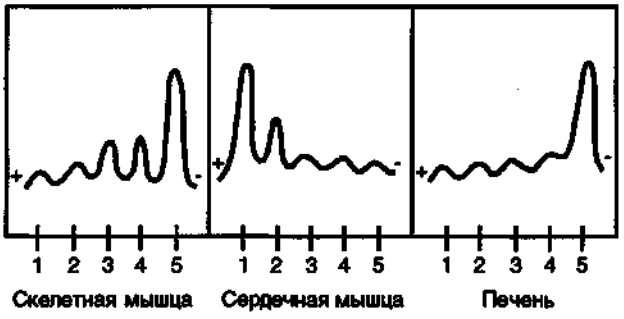



**Рис. 2.4.** Распределение изоферментов ЛДГ в тканях.

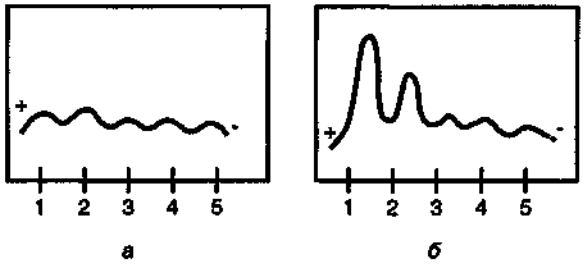



**Рис. 2.5.** Активность изоферментов ЛДГ в сыворотке крови в норме (*а*) и при патологии (*б*).

# РАЗДЕЛ 3. БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ (МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ). ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ

3.1. Строение ДНК и РНК. Методы изучения ДНК
3.2. Биосинтез ДНК (репликация)
3.3. Репарация ошибок и повреждений ДНК
3.4. Биосинтез РНК (транскрипция). Посттранскрипционные модификации РНК
3.5. Трансляция как механизм перевода генотипической информации в фенотипические признаки
3.6. Ингибиторы матричных биосинтезов: лекарственные препараты и бактериальные токсины
3.7. Механизмы регуляции активности генов у прокариотов и эукариотов
3.8. Регуляция разнообразия и количества белков у эукариотов
3.9. Механизмы генетической изменчивости: эволюционная изменчивость, полиморфизм белков. Наследственные болезни
3.10. Использование рекомбинантных ДНК в медицине

# ТЕМА 3.1. СТРОЕНИЕ ДНК И РНК. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ДНК

## 3.1.1. Задания

**1.**

а) напишите формулы нуклеотидов CMP и dGMP.

б) сравните состав этих нуклеотидов:

А. CMP.
Б. dGMP.
В. Оба.
Г. Ни один.

В структуру входит:

1. Пуриновое основание.
2. Пиримидиновое основание.
3. Пентоза.
4. Пирофосфат.

**2.**

а) напишите формулу динуклеотида dA-dT.

б) Покажите:

1. 3′-Фосфоэфирную связь.
2. 5′-Фосфоэфирную связь.
3. 3′-Конец.
4. 5′-Конец.
5. N-гликозидную связь в одном из мономеров.

в) сравните состав мономеров в данном динуклеотиде:

А. dAMP.
Б. dTMP.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Рибоза.
2. Пуриновое основание.
3. Пиримидиновое основание.
4. Остаток фосфорной кислоты.

**3. Дан фрагмент одной из цепей молекулы ДНК:**

-A-G-C-T-T-A-G-C-C-

а) запишите, какую нуклеотидную последовательность имеет 2-я цепь ДНК;

б) укажите 3′- и 5′-концы в цепях ДНК.

**4. Сравните первичную структуру цепей ДНК и РНК:**

А. ДНК.
Б. РНК.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. В молекуле различают 3′- и 5′-концы.
2. Мономерами являются AMP, GMP, CMP, UMP.
3. В состав мономеров входит d-рибоза.
4. На 5′-конце полинуклеотидной цепи находится 3 фосфорных остатка.

**5. Сравните вторичную структуру ДНК и РНК:**

А. ДНК.
Б. РНК.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Молекула состоит из 1 полинуклеотидной цепи.
2. При формировании вторичной структуры образуются водородные связи.
3. Молекула состоит из 2 полинуклеотидных цепей.
4. Формирование вторичной структуры идет при участии специфических белков.

**6.**

А. Рибосома.
Б. Гистоновый кор.
В. Хроматин.
Г. Нуклеосома.
Д. Гистон H1.

1. Связывается с ДНК в межнуклеосомных участках.
2. Структура включает фрагмент ДНК длиной 146 пар нуклеотидов.
3. Нуклеопротеин, содержащий ферменты репликации, репарации и транскрипции.

**7.**

А. Позволяет определить первичную структуру фрагментов цепи ДНК.
Б. Метод выделения ДНК.
В. Позволяет получить большое количество исследуемой ДНК.
Г. Дает возможность установить различия или идентичность образцов ДНК.
Д. Проводится под действием рестрикцирующих нуклеаз.

1. Специфическос фрагментирование ДНК.
2. Гибридизация.
3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР).

**8. При гибридизации ДНК печени мыши и ДНК печени лошади невозможно образование совершенных гибридов, так как:**

А. ДНК печени мыши и ДНК печени лошади различаются по первичной структуре.
Б. ДНК, выделенные из печени мыши и лошади, не идентичны.
В. ДНК печени мыши и ДНК печени лошади различаются по вторичной структуре.
Г. Первичная структура ДНК характеризуется видовой специфичностью.
Д. Последовательность нуклеотидов в цепях ДНК печени мыши и ДНК печени лошади различается.

23. Заказ № 2215.

**9. Решите задачу.** Оцените, сколько в среднем генов может быть на молекуле ДНК и какую долю составляют гены от всей ДНК клетки, если известно, что диплоидная клетка человека содержит 46 хромосом, в каждой из которых присутствует одна молекула ДНК, содержащая примерно 100 млн нуклеотидных пар. По оценкам ученых, геном человека (все молекулы одного ядра) состоит из 50 000–60 000 структурных генов, а размер гена колеблется от 1000 до 1500 нуклеотидных пар.

# ТЕМА 3.2. **БИОСИНТЕЗ ДНК (РЕПЛИКАЦИЯ)**

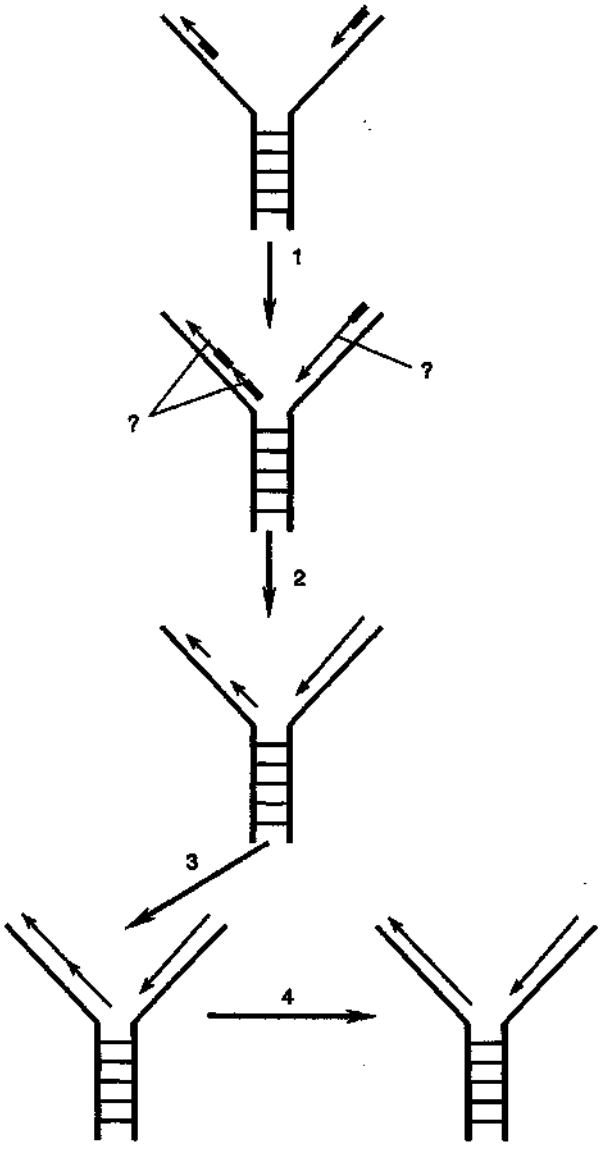



**Рис. 3.1.** Репликация.

## 3.2.1. **Задания**

**1.** Перенесите рис. 3.1 в тетрадь и выполните следующие задания:

а) покажите 5′- и 3′-концы матричных ДНК и вновь синтезированных цепей;

б) какая из цепей запаздывающая, какая лидирующая?

в) на каком этапе (1, 2, 3, 4) и какой фермент синтезирует лидирующую и запаздывающую цепи, удаляет праймеры, заполняет «брешь», завершает формирование запаздывающей цепи ДНК?

**2.**

А. ДНК-полимераза β.
Б. ДНК-полимераза δ.
В. Обе.
Г. Ни одна.

1. Катализирует образование 3′,5′-фосфодиэфирной связи.
2. Участвует в синтезе праймера.
3. Катализирует непрерывный синтез лидирующей цепи.
4. Удаляет праймеры.

**3.**

А. Лидирующая цепь.
Б. Отстающая цепь.
В. Оба.
Г. Ни одна.

1. Комплементарна матрице.
2. В синтезе участвует ДНК-полимераза ε.
3. В синтезе цепи не участвует ДНК-полимераза α.
4. Удлиняется непрерывно по ходу раскручивания репликативной вилки.

**4.**

А. Ориджины репликации.
Б. Репликон.
В. Промотор.
Г. Транскриптон.
Д. ТАТА-последовательность.

1. Единица репликации.
2. Участок ДНК, ограниченный промотором и сайтом терминации.
3. Точки инициации репликации.

# ТЕМА 3.3. РЕПАРАЦИЯ ОШИБОК И ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК

## 3.3.1. Задания

**1. При спонтанном дезаминировании цитозина в одной из цепей ДНК появился урацил.**

а) какие ферменты участвуют в устранении этого повреждения?

А. ДНК-полимераза β.
Б. Эндонуклеаза.
В. Экзонуклеаза.
Г. ДНК-лигаза.
Д. ДНК-N-гликозидаза.

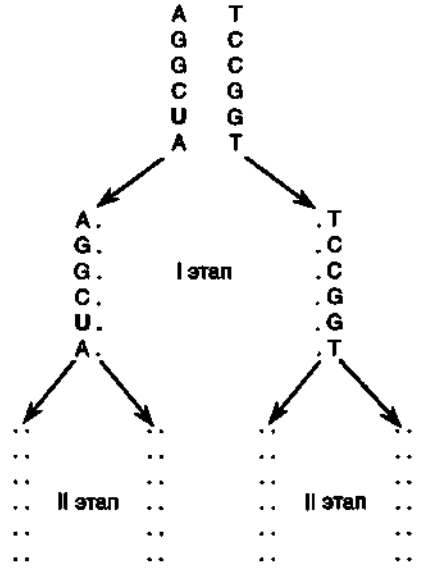
б) выбранные ферменты запишите в порядке их участия в устранении повреждения (Г-...);

в) если снижена активность процесса репарации, то нехарактерное для цепей ДНК основание – урацил – остается в структуре фрагмента;

Методом ПЦР in vitro фрагмент ДНК был амплифицирован 2 раза. Напишите строение продуктов I и II этапов амплификации.

г) сохранится ли остаток урацила в новых цепях ДНК?

д) все ли синтезированные фрагменты ДНК идентичны исходному?




**2. Репарация:**

А. Происходит в ядре.
Б. Невозможна при повреждении комплементарной пары нуклеотидов.
В. Устраняет спонтанные повреждения ДНК.
Г. Необходима для сохранения структуры генома.
Д. Не связана с фазами клеточного цикла.

# ТЕМА 3.4. БИОСИНТЕЗ РНК (ТРАНСКРИПЦИЯ). ПОСТТРАНСКРИПЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ РНК

## 3.4.1. Задания

**1.**

А. мРНК.
Б. Первичный транскрипт (пре-мРНК).
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Имеет кэп на 5′-конце.
2. Образуется в цитоплазме.
3. Продукт посттранскрипционных модификаций.
4. Образует совершенные гибриды с транскриптоном.

**2.** Ознакомьтесь с рис. 3.2.

а) назовите стадии процесса: I , II, III;

б) к цифре на рис. 3.2 подберите соответствующую букву:

А. ТАТА-фактор.
Б. Сайт терминации.
В. Факторы инициации.
Г. РНК-полимераза.
Д. Факторы элонгации.
Е. Фактор терминации.

в) как называется участок ДНК, ограниченный промотором и последовательностью нуклеотидов (2)?

г) какие изменения в структуре синтезированной нуклеиновой кислоты происходят на стадии «созревания»?

3. Ознакомьтесь с рис. 3.3.

а) к цифре на рис. 3.3 подберите соответствующую букву:

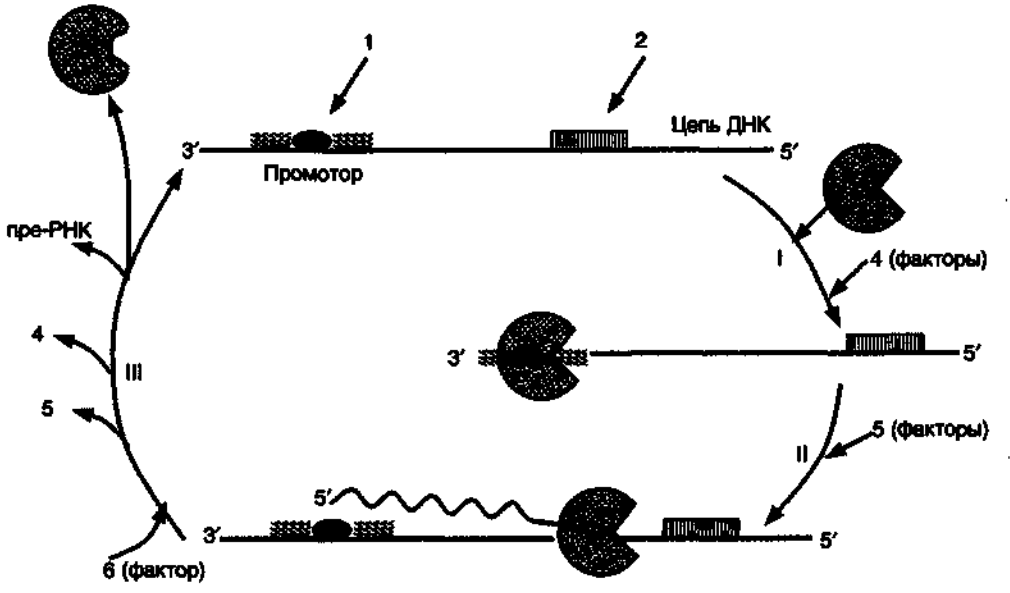



Рис. 3.2. Схема транскрипции.

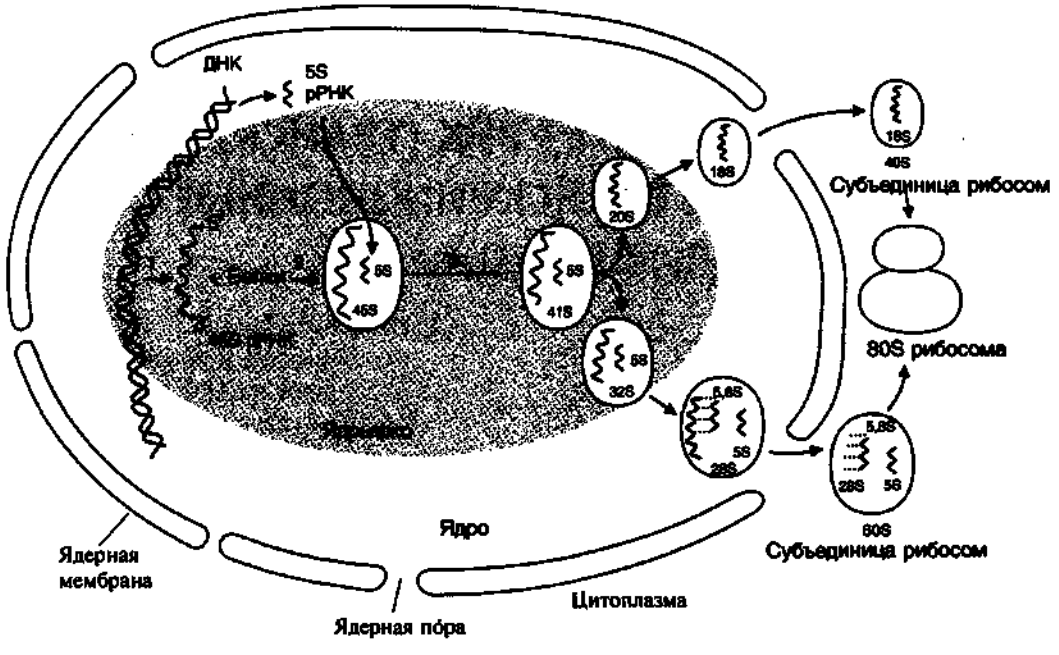



Рис. 3.3. Образование и выход из ядра субъединиц рибосом.

А. Репликация.
Б. Транскрипция.
В. Связывание со специфическими белками.
Г. Вырезание интронов.
Д. Образование кэпа.

б) **на первом (1) этапе участвуют:**
А. РНК-полимераза I.
Б. TATA-фактор.
В. Факторы инициации.
Г. SSB-белки.
Д. ДНК-топоизомераза.

в) **на втором (2) этапе происходит:**
А. Вырезание интронов.
Б. Сплайсинг экзонов.
В. Взаимодействие РНК со специфическими белками.
Г. Кэпирование 5′-конца.
Д. Активация полиА-полимеразы.

г)
А. Вырезание интронов.
Б. Сплайсинг экзонов.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Протекает под действием сплайсосом.
2. Происходит из первичного транскрипта.
3. Сопровождается образованием 3′,5′-фосфодиэфирной связи.
4. Происходит на стадии элонгации.

---

# ТЕМА 3.5. ТРАНСЛЯЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ ПЕРЕВОДА ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

## 3.5.1. Задания

**1. Для биологического кода характерны следующие свойства:**
А. Каждый кодон соответствует одной аминокислоте.
Б. Кодоны мРНК считываются в направлении от 5′- к 3′-концу.
В. Каждую аминокислоту кодирует один кодон.
Г. Одну аминокислоту может кодировать несколько кодонов.
Д. Смысл кодонов одинаков для всех живых организмов на Земле.

**2.**
А. Вырожденность.
Б. Универсальность.
В. Колинеарность.
Г. Специфичность.
Д. Однонаправленность.

1. Кодоны мРНК считываются в направлении от 5′- к 3′-концу.
2. Последовательность кодонов зрелой мРНК соответствует последовательности аминокислот в белке.
3. Одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами.

**3.**
А. Транскрипция.
Б. Трансляция.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Строение продукта задается матрицей.
2. Процесс катализирует РНК-полимераза.
3. Информация, содержащаяся в продукте, передается из поколения в поколение.
4. Продукт колинеарен матрице.

**4. Адапторные молекулы:**
А. Транскрибируются с определенных участков ДНК.
Б. Около 70% полинуклеотидной цепи образуют «шпильки».
В. Необходимы для процесса транскрипции.
Г. Имеют триплет, связывающийся с кодоном мРНК по принципу комплементарности и антипараллельности.
Д. Могут присоединять аминокислоты к 3′-ОН-концу молекулы.

**5.**
А. тРНК.
Б. рРНК.
В. Обе.
Г. Ни одна.

1. Транскрибируется с определенного участка ДНК.
2. Катализирует пептидилтрансферазную реакцию.
3. Содержит экзоны и интроны.
4. Может участвовать в кодон-антикодоновом взаимодействии.

**6. Адапторная функция тРНК обусловлена ее способностью специфически взаимодействовать с:**

А. мРНК.
Б. ДНК.
В. Аминокислотой.
Г. аа-тРНК-синтетазой.
Д. Субъединицами рибосомы.

**7. Компоненты, необходимые для подготовки рибосомы к синтезу белка на стадии инициации:**

А. ATP.
Б. GTP.
В. Субъединицы рибосомы.
Г. Мет-тРНК$^{Мет}$.
Д. мРНК.

**8. Укажите, какие источники энергии используются на отдельных этапах биосинтеза белка:**

А. ATP.
Б. GTP.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Включение аминокислоты в растущую полипептидную цепь.
2. Перемещение рибосомы по мРНК на один кодон.
3. Присоединение аминокислоты к 3′-OH концу тРНК.
4. Присоединение eIF3 к 40S-субъединице рибосомы.

**9. В процессе превращения препроинсулина в функционально активный гормон происходит:**

А. Образование олигомера.
Б. Частичный протеолиз.
В. Образование дисульфидных связей.
Г. Формирование третичной структуры белка.
Д. Фосфорилирование остатков Сер и Тре.

**Решите задачи**

**10.** В молекуле инсулина имеется 3 остатка глутаминовой кислоты в положении 14 и 17 цепи А и 13 цепи В.

1. Пользуясь таблицей биологического кода, определите, как эта аминокислота может быть закодирована в молекуле ДНК.
2. Можно ли предсказать, какой из триплетов кодирует эту аминокислоту в разных участках инсулина?
3. Зная первичную структуру молекулы белка, можно ли определить единственную нуклеотидную последовательность в гене инсулина?

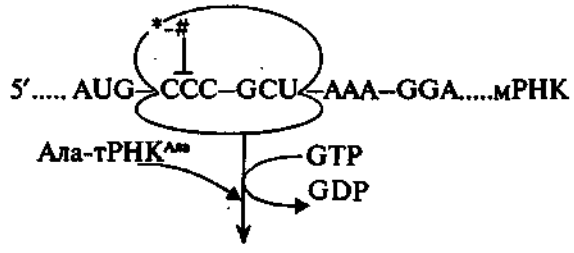
**11.** Пользуясь таблицей биологического кода:

1) установите строение пептида, синтезированного на фрагменте матрицы следующего строения:

5′.....-GUC-CAC-UCA-.....3′

2) назовите нуклеиновую кислоту, которая является матрицей, и укажите, в каком направлении будут идти ее прочтение и синтез пептида;
3) перечислите компоненты, необходимые для синтеза белка;
4) напишите реакцию образования аа-тРНК для аминокислоты, закодированной триплетом CAC. Назовите фермент;
5) укажите последовательность и направление нуклеотидов антикодона адапторной молекулы.

**12.** Ниже изображены события на рибосоме на стадии...




А. Продолжите события, изобразив включение Ала-тРНК$^{Ала}$ в рибосому.
Б. Допишите в местах, обозначенных значками * и #, соответствующие аминокислоты.
В. Назовите центр на рибосоме, в который включается Ала-тРНК$^{Ала}$, и фактор, необходимый для осуществления этой стадии.

**13.** Ниже показано включение очередной аминокислоты в молекулу препроинсулина:




1. Продолжите синтез пептида, изобразив соответствующую схему. Замените значки * и # на соответствующие аминокислоты.
2. Назовите последующие стадии процесса и участвующие в них факторы.

**14.** Гемоглобин представляет собой сложный белок гемопротеин, состоящий из α- и β-цепей. Какие посттрансляционные превращения этих цепей приводят к формированию функционально активного белка?

# ТЕМА 3.6. ИНГИБИТОРЫ МАТРИЧНЫХ БИОСИНТЕЗОВ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ТОКСИНЫ

## 3.6.1. Задания

**1. Антибиотики, использующиеся в химиотерапии опухолей:**
А. Являются ингибиторами репликации.
Б. Взаимодействуют с субъединицами рибосом.
В. Являются ингибиторами транскрипции.
Г. Повреждают структуру ДНК.
Д. Являются ингибиторами трансляции.

**2. Эритромицин связывается с 50S-субъединицей рибосомы и ингибирует:**
А. Трансляцию в клетках человека.
Б. Созревание РНК.
В. Трансляцию в бактериальных клетках.
Г. Посттрансляционную достройку белков.
Д. РНК-полимеразу бактериальных клеток.

**3.**
А. Тетрациклин.
Б. Доксорубицин.
В. Оба.
Г. Ни один.
1. Вызывает гибель вирусинфицированных клеток.
2. Нарушает структуру матрицы ДНК.
3. Прекращает синтез белков в клетках патогенной микрофлоры.
4. Является ингибитором матричных биосинтезов.

**4. Охарактеризуйте действие веществ, влияющих на скорость матричных биосинтезов:**
А. Дауномицин.
Б. Тетрациклин.
В. Интерфероны.
Г. Дифтерийный токсин.
Д. Вирусы.
1. Подавляет трансляцию только в бактериальных клетках.
2. Вызывает модификацию фактора элонгации EF2.
3. Активирует РНКазу.

**5. Многие вирусы:**
А. Связываются с субъединицами рибосом.
Б. Выключают транскрипцию генома человека.
В. Прекращают синтез клеточных белков.
Г. Синтезируют нуклеиновые кислоты вируса.
Д. Переключают белоксинтезирующий аппарат клеток на синтез белков вируса.

**6. Решите задачу.** Одним из ответов организма на вирусную инфекцию является продукция интерферонов.
1. Укажите, какие процессы стимулируют интерфероны в инфицированных клетках. Как меняется скорость матричных биосинтезов в этих клетках?
2. Как влияют интерфероны на распространение инфекции в организме человека?

---

# ТЕМА 3.7. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ У ПРОКАРИОТОВ И ЭУКАРИОТОВ

## 3.7.1. Задания

**1.** а) изобразите лактозный оперон;
б) выберите положения, правильно характеризующие отдельные участки оперона, подобрав соответствующие пары:
А. Ген-регулятор.
Б. Белок-репрессор.
В. Оператор.
Г. Промотор.
Д. Оперон.
1. Белок, конформация которого меняется под влиянием лактозы.
2. Определенная нуклеотидная последовательность, способная связываться с белком-репрессором.
3. Участок ДНК, который при повышении концентрации лактозы в среде присоединяет РНК-полимеразу.

2. а) изобразите гистидиновый оперон (His-оперон);
б) выберите правильные характеристики His-оперона, подобрав соответствующие пары:

А. Гистидин.
Б. Белок-репрессор.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Образуется при участии ферментов $E_1$–$E_{10}$.
2. В комплексе с гистидином имеет высокое сродство к оператору.
3. Участвует в регуляции синтеза гистидина у бактерий.
4. Специфически взаимодействует с промотором.

3.

А. Lac-оперон.
Б. His-оперон.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Регулируется по механизму репрессии.
2. Содержит участок, регулирующий транскрипцию структурных генов.
3. При повышении концентрации регулятора скорость транскрипции возрастает.
4. Регулирует синтез ферментов у эукариотов.

**4. При стойкой репрессии в ходе клеточной дифференцировки наблюдается:**

А. Связывание ДНК с гистонами.
Б. Образование тиминовых димеров.
В. Метилирование ДНК.
Г. Конденсация хроматина.
Д. Образование межцепочечных сшивок в ДНК.

**5. Какие причины обусловливают фенотипические различия органов и тканей многоклеточного организма?**

А. Стойкая репрессия отдельных генов.
Б. Аллостерическое ингибирование разных ферментов.
В. Различия в наборе мРНК, поступающих из ядра в цитоплазму.
Г. Разная скорость элонгации пептидных цепей в ходе трансляции.
Д. Альтернативный сплайсинг.

**Решите задачи**

6. В клетках *E. coli* Иле синтезируется из аминокислоты Тре. В присутствии Иле синтез прекращается.
1) как меняется активность структурных генов Иле-оперона в этих условиях: повышается, снижается или не меняется?
2) как меняется сродство белка-репрессора к оператору?
3) скорость каких матричных биосинтезов при этом меняется и как (повышается или снижается)?

7. В клетках *E. coli* оперон, кодирующий ферменты, которые участвуют в утилизации лактозы, содержит 3 структурных гена. Выберите положения, правильно отражающие события в опероне:
а) при высоких концентрациях лактозы;
б) при низких концентрациях лактозы в клетках.
Соедините выбранные вами номера стрелками, указывающими последовательность событий в этом процессе:

1. Лактоза связывается с белком-репрессором.
2. РНК-полимераза не способна присоединиться к промотору.
3. Комплекс лактозы с белком-репрессором не присоединяется к оператору.
4. Не синтезируются ферменты, структура которых закодирована в генах данного оперона.
5. Белок-репрессор присоединяется к оператору.
6. РНК-полимераза транскрибирует структурные гены.
7. Синтезируются ферменты, закодированные в структурных генах данного оперона.

8. При введении животным тестостерона наблюдается ускорение роста и увеличение мышечной массы.
а) укажите, по какому механизму гормон стимулирует анаболические процессы в организме;
б) скорость какого матричного биосинтеза изменяется первично в этом случае?
в) поставьте в правильном порядке события, происходящие в мышечных клетках при повышении концентрации тестостерона в крови:

А. Повышается скорость транскрипции структурных генов.
Б. Гормон проходит двойной липидный слой мембраны клеток и взаимодействует с белком-рецептором.
В. Облегчается связывание РНК-полимеразы с промотором.
Г. Комплекс гормон–рецептор проходит в ядро.
Д. Комплекс гормон–рецептор взаимодействует с энхансером на молекуле ДНК.

9. При введении гормона альдостерона у животных наблюдается задержка ионов $Na^+$ за счет увеличения количества белков – переносчиков этих ионов.
1) перечислите последовательность событий при действии гормона на клетки;
2) назовите участок ДНК, с которым взаимодействует комплекс гормон–рецептор;
3) скорость какого матричного биосинтеза первично изменяет альдостерон?
4) как изменится скорость этого процесса при снижении концентрации альдостерона в крови?

# ТЕМА 3.8. РЕГУЛЯЦИЯ РАЗНООБРАЗИЯ И КОЛИЧЕСТВА БЕЛКОВ У ЭУКАРИОТОВ

## 3.8.1. Задания

**1. Различия в качественном и количественном составе белков в органах и тканях эукариотов возникают за счет:**

А. Разной стабильности мРНК, поступающих из ядра в цитоплазму.
Б. Связывания энхансеров и сайленсеров с комплексами белков-регуляторов и метаболитов или гормонов.
В. Перестроек генетического материала в результате соматических рекомбинаций.
Г. Альтернативного сплайсинга.
Д. Все перечисленное верно.

**2. Поставьте в правильной последовательности события при синтезе L-цепей иммуноглобулинов, соединив выбранные вами номера стрелками:**

А. Один из $V_L$-кодирующих сегментов переносится в область $J_L$- и $C_L$-сегментов.
Б. Трансляция L-цепи.
В. Транскрипция полного гена и синтез пре-мРНК.
Г. Посттранскрипционная модификация.
Д. Образование зрелой молекулы мРНК легкой цепи иммуноглобулинов.

**3.**

А. H-цепь.
Б. L-цепь.
В. Обе.
Г. Ни одна.

1. Ген, кодирующий строение цепи, образуется за счет соматических рекомбинаций.
2. Объединение Vx-, Jn- и C-сегментов приводит к образованию полного гена.
3. С-участок цепи гликозилирован.
4. Сегменты D и J представлены в стволовой кроветворной клетке несколькими сотнями копий.

**4. Иммунодефициты могут быть вызваны:**

А. Поражением Т-лимфоцитов вирусом.
Б. Нечувствительностью Т-лимфоцитов к АГ-представляющим клеткам.
В. Нарушением дифференцировки стволовых кроветворных клеток.
Г. Нарушением дифференцировки В-лимфоцитов.
Д. Контактом организма с новым антигеном.

---

# ТЕМА 3.9. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ: ЭВОЛЮЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ, ПОЛИМОРФИЗМ БЕЛКОВ. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

## 3.9.1. Задания

**1. Делеция нуклеотидов без сдвига рамки считывания:**

А. Укорачивает ДНК на число нуклеотидов, кратное 3.
Б. Изменяет смысл всех кодонов, следующих за местом мутации.
В. Приводит к образованию терминирующего кодона.
Г. Изменяет смысл одного кодона.
Д. Удлиняет молекулу ДНК на отрезок, кратный 3.

**2. Мутации:**

А. Устраняются ферментами репликации.
Б. Повреждения структуры ДНК.
В. Не устраняются ферментами ДНК-репарирующего комплекса.
Г. Происходят только в половых клетках.
Д. Результат альтернативного сплайсинга.

**3. В результате мутации по типу замены одного нуклеотида в одном из экзонов гена тропоколлагена структура синтезирующегося белка может быть:**

А. Не изменена.
Б. Укорочена на одну аминокислоту.
В. Неполной.
Г. Удлинена на одну аминокислоту.
Д. Изменена на одну аминокислоту.

4. В первом экзоне гена фермента $E_2$, катализирующего вторую стадию синтеза продукта P, произошла мутация по типу вставки одного нуклеотида.

$$S \xrightarrow{E_1} M \xrightarrow{E_2} N \xrightarrow{E_3} F \xrightarrow{E_4} P$$

Это привело к:
А. Изменению первичной структуры фермента $E_2$.
Б. Образованию функционально неактивного белка.
В. Изменению скорости образования вещества N.
Г. Накоплению в клетке вещества N.
Д. Уменьшению выхода вещества P.

5. **Какие из перечисленных явлений можно объяснить существованием полиморфных вариантов белков?**
А. Трансплантационная несовместимость.
Б. Наследственные болезни.
В. Предрасположенность к некоторым заболеваниям.
Г. Групповая принадлежность крови.
Д. Все перечисленное верно.

6. Произошла делеция 25 нуклеотидов в структурном гене соматической клетки. Объясните:
а) наблюдается ли в этом случае в ходе трансляции сдвиг рамки прочтения информации гена;
б) может ли такая мутация быть причиной наследственной болезни.

7. При отсутствии в организме фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы развивается тяжелая наследственная болезнь – галактоземия. Больные дети плохо растут, отстают в умственном развитии, в крови отмечается высокое содержание галактозы и продуктов ее превращения, оказывающих токсическое действие. Какие типы мутаций в гене этого фермента могут привести к возникновению галактоземии.

8. В яйцеклетке в смысловой части гена фермента оксигеназы гомогентизиновой кислоты произошла замена 7-го нуклеотида с образованием терминирующего кодона.
А. Какие изменения в структуре белка произойдут в ходе трансляции мутантного гена?
Б. К каким фенотипическим проявлениям приведет эта мутация?

---

# ТЕМА 3.10. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ДНК В МЕДИЦИНЕ

## 3.10.1. Задания

1. Ознакомьтесь с методом проведения ПЦР. Выпишите принцип метода и схему выполнения экспериментальной работы, области применения этого метода в биологии и медицине.
2. Решите учебные задачи по проведению и применению этого метода.
3. **Использование метода ПЦР позволяет:**
А. Идентифицировать мутации в структуре ДНК.
Б. Получать интересующий нас участок ДНК в количествах, достаточных для дальнейших исследований.
В. Идентифицировать чужеродные гены при инфицировании организма вирусами и патогенными организмами.
Г. Устанавливать генетическое родство организмов.
Д. Все перечисленное верно.
4. **Использование термального циклизатора в методе ПЦР позволяет:**
А. Поддерживать определенный температурный режим.
Б. Автоматизировать процесс.
В. Денатурировать ДНК.
Г. Получать миллионы копий исследуемой ДНК за 1–2 ч.
Д. Использовать ДНК-полимеразу из исследуемого образца ткани.
5. Один из современных методов выявления мутаций в генах стал возможен благодаря открытию и выделению фермента Tag-полимеразы.

1. Изобразите схему процесса, в котором участвует этот фермент.
2. Укажите матрицу, источники энергии, дополнительные компоненты реакционной смеси.
3. Объясните различие в строении праймеров при репликации in vitro и in vivo.

6. В одном из родильных домов двое детей родились в один и тот же день. Из-за небрежности медицинской сестры их принадлежность роженицам не была своевременно отмечена. В связи с этим для того, чтобы найти истинных родителей детей, возникла необходимость исследовать ДНК детей и родителей методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. У обследуемых была взята кровь, из лейкоцитов экстрагировали ДНК и провели ПЦР. Полученную ДНК обработали рестриктазой Ban I и образующиеся фрагменты разделили с помощью гель-электрофореза. На электрофореграмме (рис. 3.4) продукты рестрикции обнаруживали с помощью радиоактивно меченных олигонуклеотидов, которые специфически связывались с участками, получающимися при действии на ДНК Ban I. Рассмотрите электрофореграмму и определите, какой из родительских пар принадлежат дети $P_x$ и $P_y$, если $M_a$ и $O_a$ – мать и отец одной супружеской пары, а $M_b$ и $O_b$ – другой.

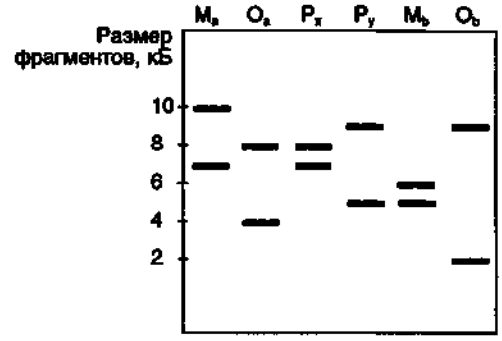



**Рис. 3.4.** Электрофореграмма продуктов рестрикции.

# РАЗДЕЛ 4. **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ**

4.1. Строение мембран
4.2. Перенос веществ через мембраны
4.3. Трансмембранная передача сигнала

# ТЕМА 4.1. **СТРОЕНИЕ МЕМБРАН**

## 4.1.1. **Задания**

**Решите задачи**

**1.** Гемолитическое действие некоторых змеиных ядов объясняется наличием в них ферментов фосфолипазы $A_1$ и фосфолипазы $A_2$.
   1. Напишите реакции гидролиза лецитина (фосфатидилхолина) под действием этих ферментов.
   2. Какой продукт действия липаз накапливается в мембране эритроцитов и как это влияет на структуру бислоя?

**2.** В процессе подготовки зимнеспящих животных к гибернации изменяется фосфолипидный состав мембран. Эти изменения заключаются в первую очередь в увеличении в их составе доли полиненасыщенных жирных кислот.
   1. Как эти изменения влияют на структуру бислоя при понижении температуры?
   2. Содержание каких жирных кислот увеличивается в составе липидов?
   3. Активность каких составляющих мембран сохраняется на достаточно высоком уровне даже при температуре 5 °С?

**3.**
   А. Фосфатидилхолин.
   Б. Сфингофосфолипид.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Содержит остаток глюкозы.
   2. Характеризуется амфифильностью.
   3. В структуру входят два жирно-кислотных остатка.
   4. Построен на основе церамида.

**4.** а) напишите реакции гидролиза ФИФ под действием фосфолипаз С, $A_1$, D.
   б) **под действием фермента образуется:**
   А. Триацилглицерин.
   Б. Регулятор кальциевого канала эндоплазматического ретикулума ИФ-3.
   В. Инозитолбисфосфат (ИФ-2).
   Г. Жирная кислота.
   Д. Глицерин.
   1. Фосфолипаза С.
   2. Фосфолипаза $A_1$.
   3. Фосфолипаза D.

**5.** Молекула холестерина легко встраивается в бислой мембран, особенно в местах дефектов. Существует механизм защиты клеток от избытка холестерина – это реакция его этерификации (присоединение остатка жирной кислоты к ОН-группе холестерина), образованный эфир холестерина не удерживается в мембранном бислое.
   а) как изменится содержание холестерина в бислое при снижении активности фермента, катализирующего реакцию образования эфиров холестерина?
   б) какие изменения в структуре бислоя наблюдаются при этой патологии?

**6.** Известна группа наследственных заболеваний – сфинголипидозы. Причиной липидозов являются дефекты ферментов катаболизма сфинголипидов, приводящие к накоплению соответствующего липида в ЦНС и других органах (печень, селезенка). При болезни Нимана–Пика снижена активность сфингомиелиназы. Какое соединение накапливается в мембранах? Напишите его формулу. Фермент можно вводить в организм больного, но возникает серьезный побочный эффект – гемолиз. Объясните причину гемолиза.

**7.** Все белки мембран подвергаются посттрансляционным модификациям, например ацилированию (присоединение жирно-кислотного радикала).
**Ацилирование белков приводит к повышению:**
   А. Способности белков к «заякориванию» в мембране.
   Б. Растворимости в водной среде.
   В. Молекулярной массы.
   Г. Амфифильности.
   Д. Сродства к специфическим лигандам.

**8. На конформацию белков мембран может влиять:**
   А. Стабильность бислоя.
   Б. Присоединение специфических молекул.
   В. Изменение температуры.
   Г. Изменение электрического потенциала на мембране.
   Д. Содержание холестерина в бислое.

# ТЕМА 4.2. ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

## 4.2.1. Задания

**1.** *Ознакомьтесь с рис. 4.1, выполните тест:*

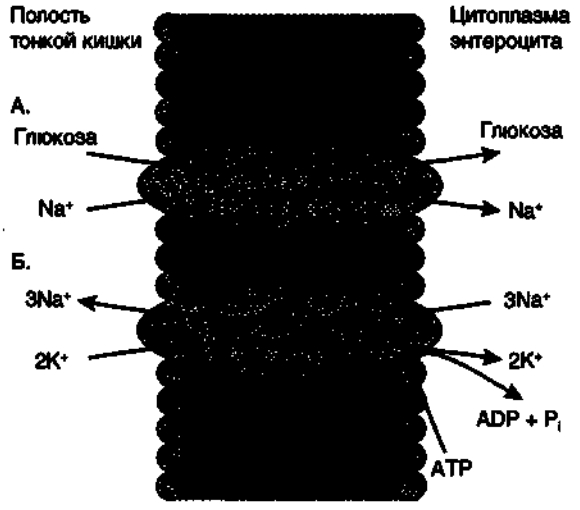



**Рис. 4.1.** $Na^+$-зависимый транспорт глюкозы в клетки кишечника.

В. Оба.
Г. Ни один.

1. Облегченная диффузия.
2. Вторично-активный транспорт.
3. Первично-активный транспорт.
4. Активный транспорт.

**2.**

А. Пассивный симпорт.
Б. Антипорт.
В. Эндоцитоз.
Г. Экзоцитоз.
Д. Первично-активный транспорт.

1. Транспорт вещества в клетку происходит вместе с частью плазматической мембраны.
2. Одновременно в клетку по градиенту концентрации проходят 2 разных вещества.
3. Перенос веществ идет против градиента концентрации.

**3.** А. $Ca^{2+}$-канал эндоплазматического ретикулума.
Б. $Ca^{2+}$-АТРаза эндоплазматического ретикулума.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Переносит $Ca^{2+}$ против концентрации.
2. В процессе функционирования меняет свою конформацию.
3. Механизм транспорта – облегченная диффузия.
4. Активность переноса $Ca^{2+}$ регулируется ИФ-3.

**4. Решите задачу.** Концентрация $Ca^{2+}$ в цитозоле клеток покоящейся мышцы равна $10^{-7}$ моль/л. После поступления нервного импульса ионы $Ca^{2+}$ выбрасываются из цистерн эндоплазматического ретикулума и концентрация $Ca^{2+}$ увеличивается до $10^{-5}$ моль/л – мышца сокращается. Если поступление нервных импульсов прекращается, концентрация $Ca^{2+}$ понижается до первоначальной величины – наступает расслабление мышцы.
а) в какие отделы клетки удаляется $Ca^{2+}$?
б) какие механизмы обеспечивают снижение концентрации $Ca^{2+}$ в цитозоле клеток?

**5.** Ознакомьтесь с рис. 4.2.
а) назовите виды транспорта:
1.
2.
3.
б) охарактеризуйте функционирование системы (см. рис. 4.2):

А. Позволяет усваивать аминокислоты при их низкой концентрации в кишечнике.
Б. Поддерживает градиент концентрации ионов Na, необходимый для всасывания аминокислот.
В. Функционирует аналогично Na-зависимому транспорту глюкозы.
Г. Сохраняет необходимые клетке ионы K.
Д. Снижает потери ценных для человека веществ.

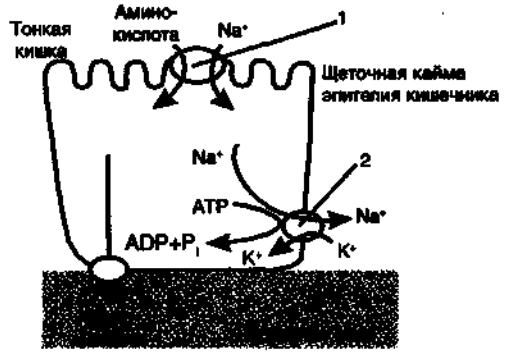



**Рис. 4.2.** $Na^+$-зависимый транспорт аминокислот в клетки кишечника.

# ТЕМА 4.3. ТРАНСМЕМБРАННАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА

## 4.3.1. Задания

**1.** Табл. 4.1 перенесите в тетрадь и дополните ее.

**Таблица 4.1.** Строение и функции инозитолфосфатной системы

| Инозитолфосфатная система | Компонент ИФ-системы |
|---|---|
| Интегральный белок клеточной мембраны, взаимодействующий комплементарно с гормоном | |
| Белок, активирующий фосфолипазу С | |
| Вторичные вестники гормонального сигнала | |
| Внутриклеточные белки, взаимодействующие с вторичными вестниками | |
| Ферменты системы, активируемые вторичными вестниками | |
| Механизм регуляции активности ферментов метаболических процессов с помощью ИФ-системы | |
| Механизм снижения содержания вторичных вестников в клетке | |
| Причина диссоциации α-протомера $G_{q/11}$-белка и фосфолипазы С | |

**2. Решите задачу.** Одна из субъединиц холерного токсина, продуцируемого холерным вибрионом, проникает в липидный бислой мембраны клеток эпителия кишечника и катализирует реакцию:

$$NAD^+ + [\alpha_s\text{-GTP}]\,[\text{АЦ}] = [\text{ADP-рибоза } \alpha_s\text{-GTP}]\,[\text{АЦ}]$$

Это приводит к потере каталитической активности $\alpha_s$-субъединицы. Аденилатциклаза (АЦ), активированная такой видоизмененной α-субъединицей $G_s$-белка, может оставаться в активном состоянии неопределенно долго. Длительное повышение уровня cAMP в клетках эпителия кишечника вызывает выход большого количества воды и натрия из этих клеток в просвет кишечника – возникают характерный для холеры понос и резкая дегидратация тканей.

На рис. 4.3 в форме циклической схемы описано функционирование $G_s$-белков.

1. Опишите события на каждом этапе, подобрав к цифре на схеме соответствующую букву.
   - А. Активация АЦ.
   - Б. Образование комплекса $\beta\gamma\alpha_s$–GDP.
   - В. Активация $G_s$-белка.
   - Г. Диссоциация $G_s$-белка на протомеры.
   - Д. Дефосфорилирование GTP (проявление GTPазной активности $\alpha_s$).
2. Назовите этап, который нарушается при действии холерного токсина.
3. Почему при заболевании холерой в клетках эпителия кишечника наблюдается длительное повышение уровня cAMP?

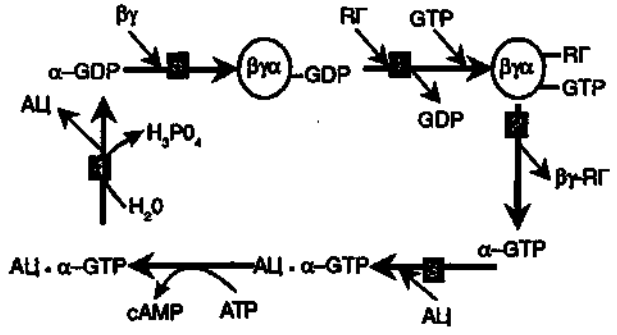



**Рис. 4.3.** Цикл функционирования $G_s$-белка.
РГ – комплекс рецептор–гормон.

**3. Решите задачу.** Коклюшная палочка продуцирует коклюшный токсин, который является олигомерным белком. Субъединица токсина, проникая в мембраны кардиомиоцитов, вызывает ADP-рибозилирование $\alpha_i$-субъединицы G-белка. Изменение конформации $G_i$-белка приводит к потере способности диссоциировать на $\alpha_i$-GTP и димер $\beta_i\gamma_i$.

1. Составьте циклическую схему функционирования $G_i$-белка.
2. Назовите этап, который нарушается при действии коклюшного токсина.
3. Почему в клетках-мишенях сохраняется высокая концентрация cAMP?

4. Известно, что в клетке присутствуют белки, которые активируются комплексом [кальмодулин] [$4Ca^{2+}$]. Выберите и установите порядок событий в клетке начиная с повышения концентрация $Ca^{2+}$.
   1. [Кальмодулин] [$4Ca^{2+}$] взаимодействует с белком клетки.
   2. Изменение конформации белка приводит к его активации.
   3. Меняются заряд и конформация кальмодулина.
   4. Кальмодулин связывает $4Ca^{2+}$.
   5. [Кальмодулин] [$4Ca^{2+}$] фосфорилирует специфический белок.

**5. Установите порядок событий в клетке при действии стероидных гормонов.**

1. Гормон взаимодействует с цитоплазматическим рецептором.
2. Активированный комплекс гормон–рецептор проходит в ядро.
3. Гормон проникает в клетку.
4. Комплекс гормон–рецептор взаимодействует с энхансером.
5. Возрастает скорость биосинтеза белка.
6. Происходит локальное разрыхление хроматина и увеличение сродства промотора к РНК-полимеразе.
7. Увеличивается скорость транскрипции структурных генов.

**6.** Ознакомьтесь с рис. 4.4 и решите задачу.

Инсулин, присоединяясь к своему рецептору, активирует реакции ... В результате этой модификации β-протомеры рецептора могут ... белки и ферменты цитозоля. Одним из таких ферментов является фосфопротеинфосфатаза, которая отвечает за реакции ... Кроме этого, активированный рецептор инсулина вызывает изменение конформации фермента мембраны ФДЭ и его активацию. ФДЭ снижает концентрацию ... а следовательно, и активность фермента аденилатциклазной системы ...

а) дополните задачу недостающими словами;

б) почему снижается скорость фосфорилирования ферментов по серину и треонину после воздействия инсулина на клетку-мишень?

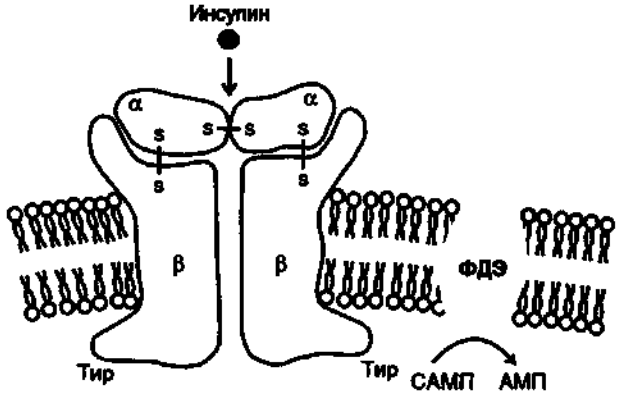



**Рис. 4.4.** Рецептор инсулина.

# РАЗДЕЛ 5. **ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН**

5.1. Механизм окислительного фосфорилирования. Дыхательный контроль
5.2. Разобщение дыхания и фосфорилирования. Термогенная функция цепи переноса электронов
5.3. Общий путь катаболизма – основной источник доноров водорода для цепи переноса электронов
5.4. Регуляция общего пути катаболизма
5.5. Гипоэнергетические состояния

24. Заказ № 2215.

# ТЕМА 5.1. МЕХАНИЗМ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ. ДЫХАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

## 5.1.1. Задания

**Решите задачи**

1. В эксперименте с изолированными митохондриями в качестве доноров водорода для цепи переноса электронов (ЦПЭ) использовали два субстрата: изоцитрат и сукцинат. Одинаков ли коэффициент Р/О для этих субстратов? Подтвердите свои выводы, изобразив схемы ЦПЭ для каждого из указанных субстратов.
2. Митохондрии инкубировали в закрытом сосуде в фосфатном буфере с использованием малата в насыщающей концентрации в качестве донора водорода. О скорости реакции судили по поглощению кислорода в опыте. После каждого добавления ADP концентрация кислорода быстро снижалась и не увеличивалась до добавления следующей порции ADP (рис. 5.1).

   **Ответьте на вопросы:**

   1. Если в точке А добавили 0,001 М ADP, то чему равна концентрация ADP в точке В? Назовите продукт, который образовался из ADP, и укажите его концентрацию в точке В.
   2. Почему в точке А (после добавления ADP) резко увеличится поглощение $O_2$?
   3. В какой продукт превращается кислород?
   4. Какой вывод можно сделать о влиянии ADP на работу ЦПЭ?

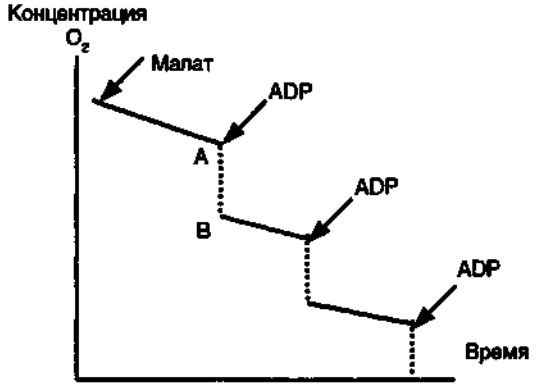



Рис. 5.1. Зависимость поглощения кислорода от концентрации ADP.

# ТЕМА 5.2. РАЗОБЩЕНИЕ ДЫХАНИЯ И ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ. ТЕРМОГЕННАЯ ФУНКЦИЯ ЦЕПИ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ

## 5.2.1. Задания

1. Разобщителями дыхания и окислительного фосфорилирования могут быть свободные жирные кислоты: пальмитиновая и стеариновая, которые образуются при гидролизе жира липазой.

   Рассмотрите рис. 5.2, обратите внимание на этапы участия жирных кислот в транспорте ионов водорода через митохондриальную мембрану. Определите правильную последовательность этапов указанного выше процесса, используя буквенные выражения этих этапов.

   А – перенос $R\text{-}COO^-$ посредством ADP/ATP-транслоказы к наружной поверхности митохондриальной мембраны;
   Б – диссоциация R-COOH с образованием $R\text{-}COO^-$ и протона внутри мембраны с последующим переходом последнего в матрикс митохондрии;
   В – перенос протонов и электронов дыхательной цепью;
   Г – диффузия R-COOH (протонированной жирной кислоты) к внутренней поверхности мембраны митохондрий;
   Д – использование протона межмембранного пространства для протонирования аниона жирной кислоты.

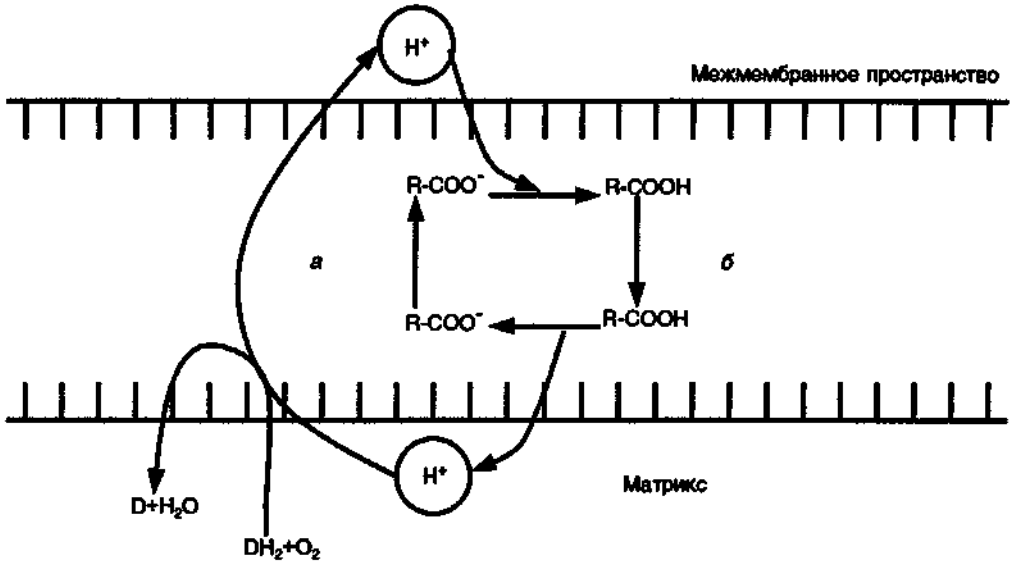



**Рис. 5.2.** Перенос ионов водорода ферментами ЦПЭ в межмембранное пространство (*а*) и возврат их в матрикс митохондрий при участии жирных кислот (*б*).

2. Известно, что в бурой жировой ткани имеются специфические белки-термогенины, которые могут разобщать дыхание и фосфорилирование, участвуя в переносе протонов в матрикс митохондрий.
При охлаждении из симпатических нервных окончаний в бурой ткани освобождается норадреналин и выполняет двоякую функцию: во-первых, он активирует термогенины, а во-вторых, в адипоцитах он активирует гормоночувствительную ТАГ-липазу и стимулирует высвобождение жирных кислот.
В свою очередь выделение норадреналина стимулируется тироидными гормонами, концентрация которых в крови повышается при охлаждении.
**Выберите из перечисленных веществ разобщители дыхания и фосфорилирования:**
   А. Жирные кислоты.
   Б. Аминокислоты.
   В. Термогенины.
   Г. Тироксин.
   Д. Норадреналин.

# ТЕМА 5.3. ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА – ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ДОНОРОВ ВОДОРОДА ДЛЯ ЦЕПИ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ

## 5.3.1. Задания

1. Выполните лабораторную работу «Цитохромоксидаза мышц». Результаты внесите в таблицу и сделайте выводы о роли цитохромоксидазы в дыхательной цепи.
2. Выполните лабораторную работу «Сукцинатдегидрогеназа мышц и конкурентное торможение ее активности».
Напишите реакцию, катализируемую сукцинатдегидрогеназой.
Напишите формулу малоновой кислоты (малона-

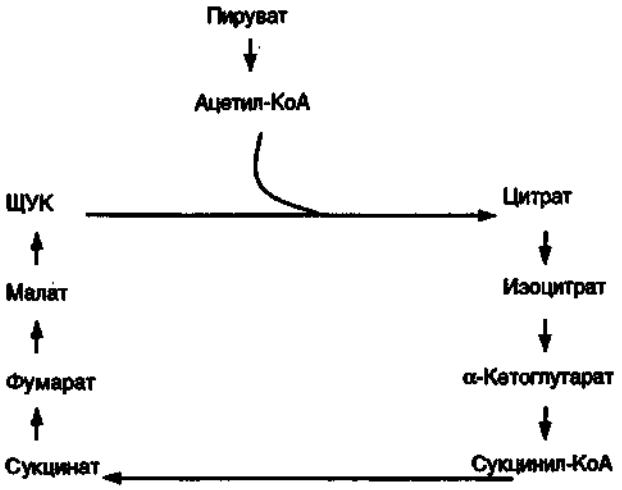
та) и укажите, по какому механизму он может действовать на сукцинатдегидрогеназу.

Проанализируйте результаты опыта и оформите протокол в виде таблицы.

3. Объясните:
   1. Почему для янтарной кислоты коэффициент Р/О равен 2?
   2. Как изменится степень ингибирования сукцинатдегидрогеназы малонатом при изменении концентрации субстрата и почему?
4. В опыте in vitro изучали тканевое дыхание на препаратах изолированных митохондрий, наблюдая за тем, как изменится поглощение кислорода этими препаратами в зависимости от условий. Если к суспензии митохондрий, использующих в качестве единственного источника «топлива» пируват, добавить 0,01 М малоната натрия, то дыхание резко снижается и накапливается один из промежуточных продуктов метаболизма.
   А. Какова структура накапливающегося промежуточного продукта?
   Б. Почему он накапливается?
   В. Почему прекращается потребление кислорода?
   Г. Сколько молей АТР могло образоваться в этих условиях при окислении 1 моль пирувата?

Для ответа на вопрос используйте схему связи ОПК и ЦПЭ (см. рис. 5.7, часть I).

5. Зарисуйте схему общего пути катаболизма в тетради:




   а) Отметьте по схеме реакции, катализируемые регуляторными ферментами.
   б) Внесите в схему названия аллостерических эффекторов для этих ферментов. На схеме справа от стрелки, указывающей направление реакции, напишите название активаторов, слева – ингибиторов.

---

# ТЕМА 5.4. РЕГУЛЯЦИЯ ОБЩЕГО ПУТИ КАТАБОЛИЗМА

## 5.4.1. Задания

1. Выберите ферменты цитратного цикла, активность которых увеличивается при повышении концентрации $NAD^+$ в клетке:
   А. Аконитаза.
   Б. Цитратсинтаза.
   В. Фумараза.
   Г. Изоцитратдегидрогеназа.
   Д. α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс.
2. Почему при интенсивной мышечной работе возрастает скорость реакций цитратного цикла? Подтвердите ответ, используя соответствующие реакции и схемы.
3. При передозировке барбитуратов (амитала) значительно снижается скорость реакций цитратного цикла. Используя схему регуляции цитратного цикла и схему ЦПЭ (см. рис. 5.7, часть I), ответьте на вопросы:
   а) какие реакции цитратного цикла окажутся заблокированными в этих условиях?
   б) что является причиной торможения этих реакций?
4. Выберите утверждения, которые правильно отражают особенности регуляции реакций общего пути катаболизма:
   А. Изоцитратдегидрогеназа является аллостерическим ферментом.
   Б. Пируват является ингибитором киназы пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) и активатором ПДК.

В. Активность ПДК не зависит от концентрации цитрата.
Г. Скорость цитратного цикла не зависит от отношения $NAD^+/NADH$.
Д. Разобщители дыхания и фосфорилирования не влияют на скорость реакций ОПК.

5. Подберите к перечисленным регуляторным ферментам ОПК соответствующие эффекторы.

А. Ингибируется цитратом.
Б. Ингибируется ацетил-КоА.
В. Активируется ADP.
Г. Ингибируется сукцинил-КоА.

1. ПДК.
2. Цитратсинтаза.
3. Изоцитратдегидрогеназа.
4. α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс.

---

# ТЕМА 5.5. ГИПОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

## 5.5.1. Задания

1. Выберите утверждения, которые правильно характеризуют причины гипоэнергетических состояний:
   А. Заболевание сердца с нарушением кровообращения.
   Б. Гиповитаминоз $B_1$.
   В. Гиповитаминоз $B_2$.
   Г. Увеличение в митохондриях концентрации ADP.
   Д. Анемия.
2. У пациента в крови повышена концентрация лактата (равновесие реакции: пируват + NADH → лактат + $NAD^+$ – смещено в сторону образования лактата). Такое состояние называется лактат-ацидоз. Причиной лактат-ацидоза может быть:
   А. Дефект фермента пируваткарбоксилазы.
   Б. Дефект одного из ферментов ПДК.
   В. Недостаточность образования кофермента тиаминдифосфата.
   Г. Гипоксия тканей.
   Д. Все перечисленное верно.
3. При гипоксии миокарда:
   А. Соотношение $NAD^+/NADH$ выше, чем при нормальной оксигенации ткани.
   Б. Скорость синтеза ATP увеличивается.
   В. Активность изоцитратдегидрогеназы в митохондриях снижена.
   Г. Концентрация цитрата в митохондриях повышена, и он ингибирует цитратсинтазу.
   Д. Скорость реакций ЦПЭ увеличивается.

---

# РАЗДЕЛ 6. ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ

6.1. Переваривание углеводов
6.2. Причины нарушения переваривания и всасывания углеводов
6.3. Физиологическое значение катаболизма глюкозы
6.4. Некоторые патологические состояния, связанные с нарушением катаболизма глюкозы
6.5. Синтез и распад гликогена. Регуляция и нарушения обмена гликогена
6.6. Физиологическое значение глюконеогенеза
6.7. Принципы регуляции гликолиза и глюконеогенеза в печени
6.8. Влияние этанола на глюконеогенез
6.9. Значение регуляции обмена углеводов для поддержания нормального уровня

# ТЕМА 6.1. ПЕРЕВАРИВАНИЕ УГЛЕВОДОВ

## 6.1.1. Задания

1. Выполните лабораторную работу «Переваривание углеводов в пищеварительном тракте».
2. Выполните лабораторную работу «Определение активности амилазы в сыворотке крови и моче».
3. **Решите задачу.** В эксперименте к раствору, содержащему сахарозу и крахмал, добавили ферменты, экстрагированные из клеток слизистой оболочки кишечника, и проинкубировали в оптимальных условиях. Напишите реакцию, которая может произойти в данном опыте, укажите фермент.

   а) **Выберите свойства указанного вами фермента:**

   А. Расщепляет α-1, 4-гликозидные связи.

   Б. Образует галактозу.

   В. Синтезируется клетками в неактивной форме.

   Г. Недостаточная активность является причиной непереносимости молока.

   Д. Относится к классу гидролаз.

4. **Решите задачу.** В эксперименте к раствору, содержащему сахарозу, лактозу и крахмал, добавили сок поджелудочной железы и проинкубировали в оптимальных условиях. Напишите реакцию, которая может произойти в данном опыте, укажите фермент. Какую качественную пробу можно использовать для доказательства протекания реакции?

   а) **Выберите характеристику указанного вами фермента:**

   А. Расщепляет α-1, 6-гликозидные связи.

   Б. Образует изомальтозу.

   В. Определение активности используется для диагностических целей.

   Г. Синтезируется клетками железы в неактивной форме.

   Д. Относится к классу трансфераз.

---

# ТЕМА 6.2. ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ПЕРЕВАРИВАНИЯ И ВСАСЫВАНИЯ УГЛЕВОДОВ

1. Причиной нарушения переваривания углеводов могут быть: дефект ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике; нарушение системы транспорта моносахаридов через мембраны клеток кишечника. И в том и в другом случае возникает осмотическая диарея. Кроме того, результатом ферментативного расщепления углеводов микроорганизмами кишечника являются образование газов, а также спазмы и боли в кишечнике.

2. Для диагностики различных нарушений переваривания используют пробы с нагрузкой определенными углеводами (2 г углевода на 1 кг массы). После нагрузки в норме уровень сахара в крови увеличивается примерно на 50 мг в 1 дл по сравнению с исходным. При патологии подъем гликемической кривой незначительный.

3. Если тест при нагрузке моносахаридом сопровождается адекватным повышением его концентрации в крови, а нагрузка дисахаридом не дает нормальной реакции, то это, скорее всего, указывает на дефект кишечной дисахаридазы, а не системы транспорта моносахаридов.

## 6.2.1. Задания

Озиакомьтесь с табл. 6.1 и рис. 6.1. Используйте рис. 6.1 и 6.2 из I части для выполнения следующих заданий.

1. Ребенок 2 мес плохо развивался, терял в массе. После кормления у него постоянно возникала водная диарея. Исключение из пищи молока и перевод на кормление глюкозой не дали положительного результата. При обследовании ребенка получены следующие данные:

   а) нагрузка глюкозой мало влияла на концентрацию сахара в крови, диарея сохранялась;

**Таблица 6.1.** Нарушение переваривания дисахаридов

| Причина заболевания | Клинические проявления и лабораторные данные |
|---|---|
| Недостаточность лактазы (β-галактозидазы): | Нарушение толерантности к лактозе. После употребления молока наблюдаются рвота, диарея, спазмы и боли в животе, метеоризм. С мочой выделяется лактоза, но этот признак непостоянный |
| наследственный дефицит лактазы | Встречается относительно редко. Симптомы – стойкая диарея и гипотрофия – развиваются сразу после рождения. Характерной особенностью является лактозурия |
| низкая активность лактазы у взрослых | Характерна также для детей старшего возраста. Является следствием возрастного снижения активности лактазы у предрасположенных лиц. Причиной может быть выключение гена фермента в онтогенезе |
| низкая активность лактазы вторичного характера | Это временная, приобретенная форма. Непереносимость молока может быть следствием кишечных заболеваний, например колитов, гастритов. Кроме того, временный дефицит лактазы может быть следствием операций на желудочно-кишечном тракте |
| Наследственная недостаточность сахаразы и изомальтазы | Проявляется, когда в рацион детей добавляют сахарозу и крахмал. Больные дети обычно неохотно едят сладкое. После нагрузки сахарозой отмечается незначительный подъем гликемической кривой. Другие сахара – глюкоза, фруктоза, лактоза – переносятся хорошо |

б) нагрузка сахарозой сопровождалась умеренным повышением уровня сахара в крови;

в) нагрузка фруктозой сопровождалась быстрым повышением уровня сахара в крови и хорошо переносилась;

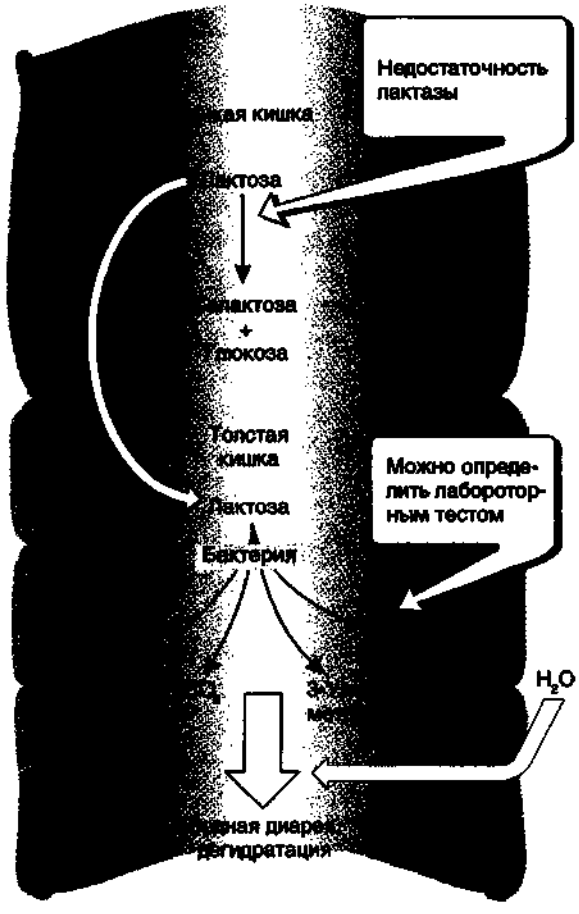



**Рис. 6.1.** Нарушение метаболизма лактозы.

г) при биопсии тонкой кишки обнаружена нормальная активность сахаразы, изомальтазы и лактазы;

д) в кале обнаружены глюкоза и галактоза.

Предположите причину заболевания.

2. У ребенка старше грудного возраста с нормальным развитием и массой при переводе на смешанное питание появились стойкая диарея, рвота, боли в животе после приема пищи. Исключение из рациона молока не дало положительного результата. При обследовании обнаружили, что после нагрузки сахарозой уровень сахара в крови повышался незначительно. Какие дополнительные анализы необходимы для постановки диагноза?
3. Почему у людей с недостаточностью активности лактазы потребление молока вызывает кишечные расстройства, а потребление простокваши нет?

# ТЕМА 6.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

1. Все ткани организма используют гликолиз для образования АТР. Соотношение доли аэробного и анаэробного гликолиза в производстве энергии зависит от наличия митохондрий, их окислительной способности и доступности тканям кислорода.

2. Во время продолжительной физической активности синтез АТР происходит в основном за счет аэробного распада глюкозы. Интенсивность работы мышцы ограничивается активностью митохондриальных ферментов, обеспечивающих полное окисление глюкозы (активность этих ферментов достигает предела, например, во время бега хорошо тренированного стайера со скоростью 6 м/с).

3. Аэробный распад глюкозы обеспечивает клетки не только энергией в виде АТР, но также метаболитами, используемыми для синтеза других веществ, например пентоз, аминокислот, глицерина, жирных кислот.

4. Образование АТР в результате анаэробного распада глюкозы происходит при кратковременных экстремальных усилиях, а также в начале продолжительной мышечной нагрузки. Мышцы в результате анаэробного гликолиза высвобождают в кровь большое количество лактата.

5. Лактат транспортируется в другие ткани, например в печень, сердечную мышцу, где может окисляться до пирувата и включаться в ОПК.

Расщепление молочной кислоты мышцей сердца не только ведет к образованию энергии, но также способствует поддержанию постоянства pH крови. Концентрация конечного продукта анаэробного гликолиза – лактата – зависит от напряжения и длительности работы (концентрация лактата в условиях покоя равна 1 ммоль/л, при тяжелой работе может превышать 15 ммоль/л – метаболический ацидоз).

## 6.3.1. Задания

**1.** Ознакомьтесь с табл. 6.2.

1. Сопоставьте данные и определите, во сколько раз возрастет:

а) скорость расходования АТР;

б) скорость потребления кислорода в разных физиологических состояниях;

в) расход АТР в состоянии максимальной мышечной нагрузки и скорость синтеза АТР при участии ЦПЭ в этих условиях.

2. Оцените правильность утверждения:

Существенный вклад в обеспечение работающей мышцы энергией вносит анаэробный гликолиз, **потому что** мощность механизма транспорта кислорода в этих условиях недостаточна для обеспечения энергетических потребностей мышцы за счет аэробного распада глюкозы.

**2. Анаэробный гликолиз:**

А. Является основным источником энергии для эритроцитов.

Б. Характерен для метаболизма клеток многих злокачественных опухолей.

В. Обеспечивает энергозатраты скелетных мышц при марафонском беге.

Г. Образует метаболиты, используемые в других процессах.

Д. Протекает при условии регенерации NAD с помощью пирувата.

**Таблица 6.2.** Энергетические показания при различных физиологических состояниях

| Физиологическое состояние | Скорость расходования АТР, мкмоль/(мин·г) | Скорость потребления кислорода, мкмоль/(мин·г) | Скорость синтеза АТР при участии ЦПЭ мкмоль/(мин·г) |
|---|---|---|---|
| Состояние покоя | 5 | 0,8 | 20 |
| Состояние интенсивной работы (быстрый бег) | 600 | 20 | 120 |

3. а) **для процесса катаболизма глюкозы, обеспечивающего энергией длительную работу скелетных мышц, характерно:**
   А. Все реакции протекают в цитозоле клетки.
   Б. Обеспечивает синтез 38 моль АТР на 1 моль глюкозы.
   В. Образует метаболиты, используемые для синтеза других веществ.
   Г. Происходит при условии регенерации NAD в ЦПЭ.
   Д. При гиповитаминозах может снижать скорость.

   б) **метаболиты этого процесса:**
   А. Фруктозо-6-фосфат.
   Б. Пируват.
   В. 2-Фосфоглицерат.
   Г. Фосфоенолпируват.
   Д. Глицероальдегидфосфат.

   1. Включается в реакцию дегидрирования.
   2. Образуется в результате необратимой реакции.
   3. Включается в реакцию окислительного декарбоксилирования.

4. а) **Выберите наилучшее определение процесса распада глюкозы, обеспечивающего энергией интенсивную работу мышц в начальном периоде:**
   А. Протекает в цитозоле и митохондриях.
   Б. Включает 3 необратимые реакции.
   В. Включает реакции, протекающие с использованием АТР.
   Г. Обеспечивает распад глюкозы и синтез АТР без участия ЦПЭ.
   Д. Образует конечный продукт, включающийся в дальнейшие превращения в печени.

   б) **метаболиты этого процесса:**
   А. Глицероальдегидфосфат.
   Б. Лактат.
   В. Пируват.
   Г. 1,3-Бисфосфоглицерат.
   Д. Фруктозо-6-фосфат.

   1. Содержит макроэргическую связь.
   2. Конечный продукт.
   3. Выводится из организма.

5. **Лактат:**
   А. Выделяется с потом, проявляя антибактериальные свойства.
   Б. Служит дополнительным «топливом», необходимым для усиленной работы сердца.
   В. Образуется при регенерации NAD в гликолизе.
   Г. Всегда образуется в эритроцитах.
   Д. Может дегидрироваться с образованием $NADH + H^+$.

6. **Промежуточные соединения гликолиза могут быть использованы в синтезе:**
   А. Глицерина.
   Б. Фруктозы.
   В. Аминокислот.
   Г. Нуклеотидов.
   Д. Жирных кислот.

---

# ТЕМА 6.4. НЕКОТОРЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ КАТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

1. При ряде патологических состояний нарушается снабжение тканей кислородом. В этих случаях (инфаркт миокарда, легочная эмболия, кровотечение и др.) энергетические потребности клеток удовлетворяются за счет анаэробного гликолиза. Повышение уровня лактата приводит к падению pH **(лактат-ацидоз)** ниже оптимального уровня, необходимого для активной работы ферментных систем, наступают резкие нарушения в клеточном метаболизме.

2. Недостаточная активность гликолитических ферментов и ферментов цитратного цикла также приводит к образованию избытка лактата и соответственно к уменьшению значения pH плазмы крови.

## 6.4.1. Задания

**1. Решите задачу.** В эритроцитах имеется фермент бисфосфоглицератмутаза, который катализирует превращения 1,3-БФГ в 2,3-БФГ в обход стадии, катализируемой фосфоглицераткиназой. Далее 2,3-БФГ превращается в 3-фосфоглицерат. Дефект фермента пируваткиназы в эритроцитах

приводит к возникновению гемолитической анемии. Выберите утверждения, правильно отражающие биохимические последствия дефекта фермента:

А. Происходит накопление интермедиатов гликолиза, включая 2,3-БФГ.

Б. Повышенный уровень 2,3-БФГ уменьшает сродство Hb к $O_2$.

В. Уменьшение производства АТР нарушает работу ионных насосов.

Г. Клетки подвергаются дегидратации и фагоцитозу.

Д. Все верно.

2. **Ингибирование ферментов ЦПЭ может приводить к лактат-ацидозу. В этом случае происходит:**

А. Увеличение соотношения NADH/$NAD^+$.

Б. Уменьшение соотношения NADH/$NAD^+$.

В. Смещение равновесия лактатдегидрогеназной реакции.

Г. Ингибирование пируватдегидрогеназы.

Д. Активация пируваткиназы.

3. **Повышение уровня лактата в крови может быть обусловлено следующими причинами, кроме:**

А. Снижения активности ферментов цитратного цикла.

Б. Недостатка витамина $B_1$.

В. Интенсивных физических упражнений.

Г. Недостатка витамина $B_6$.

Д. Повышения уровня NADH.

4. Почему во время выполнения физических упражнений в хорошо тренированных мышцах лактата образуется меньше, чем в нетренированных мышцах?

---

# ТЕМА 6.5. СИНТЕЗ И РАСПАД ГЛИКОГЕНА. РЕГУЛЯЦИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛИКОГЕНА

## 6.5.1. Задания

1. Выполните лабораторную работу «Выделение гликогена из печени животных».
2. Выполните лабораторную работу «Количественное определение глюкозы в сыворотке крови ферментативным методом».
3. Ответьте на вопросы:

а) почему анализ крови на определение содержания глюкозы у пациентов берут натощак, а не после приема пищи?

б) в течение какого времени истощается запас гликогена в печени при полном голодании в состоянии покоя?

в) какова концентрация глюкозы в крови в норме? Укажите концентрацию глюкозы в моль/л и мг/дл.

4. Впишите в табл. 6.3, пользуясь значками ↓ (уменьшение) и ↑ (увеличение), изменение содержания в крови и печени гормонов и регуляторных метаболитов, а также изменение скорости синтеза и распада гликогена в указанных состояниях.
5. Впишите в табл. 6.4 изменение содержания в крови и мышцах гормонов и регуляторных веществ, отметьте изменение скорости процессов в указанных состояниях.

**Таблица 6.3.** Регуляция обмена гликогена в печени

| Состояние | Изменение содержания (↑ ↓) | | Изменение скорости процессов в печени (↑ ↓) | |
|---|---|---|---|---|
| Постабсорбтивное | **В крови:** глюкагон<br>инсулин | | Синтез гликогена<br>Распад гликогена | |
| После приема углеводсодержащей пищи | **В крови:** глюкагон<br>инсулин<br>глюкоза<br>**В печени:** cAMP<br>глюкозо-6-фосфат | | Синтез гликогена<br>Распад гликогена | |
| Стресс | **В крови:** адреналин<br>**В печени:** cAMP<br>$Ca^{2+}$–кальмодулин | | Синтез гликогена<br>Распад гликогена | |

**Таблица 6.4.** Регуляция обмена гликогена в мышцах

| Состояние | Изменение содержания (↑ ↓) | | Изменение скорости процессов в мышцах (↑ ↓) | |
|---|---|---|---|---|
| Состояние покоя в постабсорбтивный период | **В крови:** инсулин | | Транспорт глюкозы | |
| Состояние покоя после приема углеводсодержащей пищи | **В крови:** инсулин | | Транспорт глюкозы<br>Синтез гликогена | |
| Физические упражнения | **В крови:** адреналин | | Синтез гликогена | |
| | **В мышцах:** AMP, $Ca^{2+}$–кальмодулин | | Распад гликогена<br>Гликолиз | |

6. **В абсорбтивном периоде в состоянии покоя снижается:**
   А. Инсулин-глюкагоновый индекс в крови.
   Б. Концентрация cAMP в клетках печени и мышц.
   В. Активность фосфолипазы С в печени.
   Г. Фосфорилирование гликогенсинтазы в мышцах и печени.
   Д. Мобилизация $Ca^{2+}$ из эндоплазматического ретикулума в мышцах.
7. **В постабсорбтивном периоде повышается:**
   А. Инсулин-глюкагоновый индекс в крови.
   Б. Перемещение белков-транспортеров из цитозоля в плазматическую мембрану в мышцах.
   В. Фосфорилирование гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы в печени и мышцах.
   Г. Разрушение cAMP фосфодиэстеразой.
   Д. Содержание гликогена в печени.
8. **В мышцах при физической работе в условиях стресса:**
   А. Гликогенфосфорилаза дефосфорилированная активируется преимущественно аллостерически с помощью АМФ.
   Б. Киназа фосфорилазы фосфорилирована.
   В. Киназа фосфорилазы активируется комплексом $Ca^{2+}$–кальмодулин.
   Г. Гликогенсинтаза фосфорилирована.
   Д. Ускоряется высвобождение $Ca^{2+}$ из эндоплазматического ретикулума.
9. При обследовании больного с дефектом гликогенфосфорилазы мышц, выполняющего упражнение по сжиманию резинового мяча, установлено, что по сравнению со здоровым больной не мог выполнять те же упражнения в течение продолжительного времени без усталости. Объясните причину.
10. У новорожденного ребенка обнаружили гипоглюкоземию, повышение содержания пирувата и лактата в крови. В интервалах между приемами пищи возникали судороги. Однако было отмечено, что частое кормление резко улучшало состояние больного ребенка. Эти данные позволили предположить наличие у ребенка нарушения обмена гликогена наследственного характера. Используя предложенную информацию, укажите ферменты, дефект которых может быть причиной описанного заболевания. Объясните причину обнаруженных симптомов.

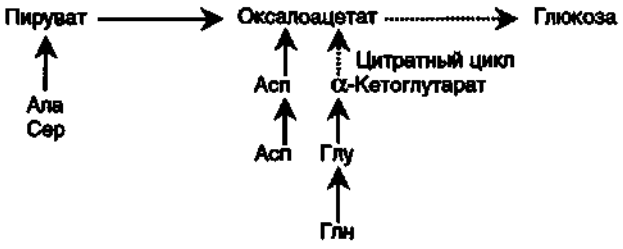
# ТЕМА 6.6. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

1. Все ткани используют глюкозу как источник энергии. На долю мозга приходится большая часть общей потребности организма в глюкозе (120 г). Эритроциты постоянно испытывают потребность в глюкозе как в «топливных молекулах».

2. После приема пищи источником глюкозы в крови являются углеводы пищи. Гликоген печени обеспечивает глюкозой организм в период между приемами пищи. В период углеводного или полного голодания концентрация глюкозы в крови поддерживается только за счет глюконеогенеза из соответствующих субстратов.

## 6.6.1. Задания

1. Рассмотрите схему включения некоторых аминокислот в глюконеогенез:




В условиях голодания часть тканевых белков распадается до аминокислот. Аминокислоты включаются в процесс катаболизма, в котором в качестве промежуточных продуктов образуются метаболиты глюконеогенеза. При несбалансированном питании, в частности когда достаточный по калорийности рацион содержит мало углеводов, для синтеза глюкозы используются аминокислоты, образующиеся из пищевых белков.

2. Составьте схему глюконеогенеза из: а) аланина; б) аспарагиновой кислоты. Подсчитайте, какое количество АТР затрачивается на синтез глюкозы из этих субстратов.
3. При мобилизации жиров в условиях голодания образуется глицерин. Дополните схему синтеза глюкозы из глицерина необходимыми метаболитами:

**Глицерин → α-Глицерофосфат → Диоксиацетонфосфат → 2 → 3 → 4 → Глюкоза**
↓
1

4. Выберите вещества, которые могут быть субстратами для глюконеогенеза:
   А. Глутамат.
   Б. Фумарат.
   В. Ацетил-КоА.
   Г. Пируват.
   Д. Сукцинат.
5. Почему снижение концентрации глюкозы в крови сопровождается прежде всего нарушением деятельности мозга?

---

# ТЕМА 6.7. ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ГЛИКОЛИЗА И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА В ПЕЧЕНИ

1. Координация процессов метаболизма глюкозы, связанных с потреблением энергии и ее образованием, обеспечивается на молекулярном уровне аллостерической регуляцией активности ферментов с помощью энергетического заряда клетки (отношение концентрации АТР к продуктам ее распада).

2. В печени протекают следующие противоположно направленные процессы: синтез и распад гликогена и гликолиз и глюконеогенез.

Направление метаболизма глюкозы связано с режимом питания (рис. 6.2). Главными регуляторами изменения метаболизма при смене состояний пищеварения и голодания являются инсулин и глюкагон.

3. Синтез и секреция инсулина и глюкагона регулируются глюкозой, но противоположным образом: при повышении концентрации глюкозы в крови секреция инсулина увеличивается, а глюкагона уменьшается, следовательно, при пищеварении уровень инсулина в крови высокий, а уровень глюкагона низкий, и наоборот, в постабсорбтивный период уровень инсулина низкий, а уровень глюкагона высокий.

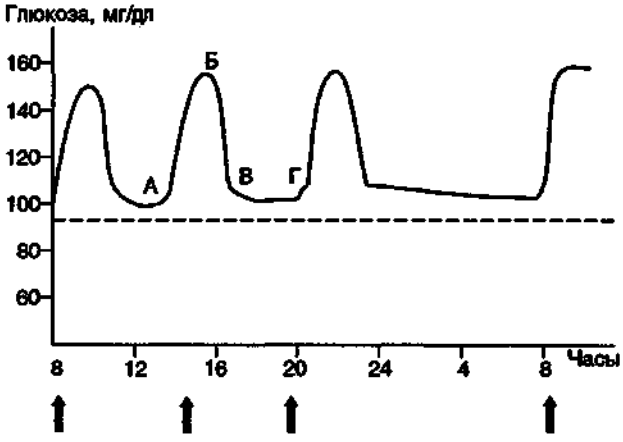



**Рис. 6.2.** Изменение концентрации глюкозы в крови в течение суток.
А–В – период пищеварения; В–Г – постабсорбтивный период, стрелка – время приема пищи; пунктир – нормальная концентрация.

4. В печени фруктозо-2,6-бисфосфат, образующийся под действием БИФ (см. часть I, рис. 6.18, 6.19), является аллостерическим регулятором гликолиза и аллостерическим ингибитором глюконеогенеза.

## 6.7.1. Задания

Используя данные, приведенные в табл. 6.5, 6.6 и в части I, рис. 6.14, 6.18–6.22, выполните следующие упражнения:

1. **По сравнению с состоянием покоя в активно сокращающихся мышцах:**
   А. Увеличивается превращение пирувата в лактат.
   Б. Уменьшается окисление пирувата до $CO_2$ и воды.
   В. Уменьшается соотношение $NADH/NAD^+$.
   Г. Уменьшается концентрация AMP.
   Д. Уменьшается концентрация фруктозо-2,6-бисфосфата.

**Таблица 6.5.** Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени

| Фермент | Эффект действия | Регуляторы |
|---|---|---|
| **Гликолиз:** | | |
| глюкокиназа | ⇧ | Инсулин |
| | ⇩ | Глюкагон |
| фосфофруктокиназа | ⊕ | Фруктозо-2,6-бисфосфат |
| лируваткиназа | ⇧ | Инсулин |
| | ⊕ | Фруктозо-1,6-бисфосфат |
| | ⊖ | Глюкагон, адреналин (путем фосфорилирования) |
| **Глюконеогенез:** | | |
| пируваткарбоксилаза | ⊕ | Ацетил-КоА |
| фосфоенолпируват-карбоксикиназа | ⇧ | Глюкагон, глюкокортикоиды |
| | ⇩ | Инсулин |
| фруктозо-1,6-бисфосфатаза | ⊖ | Фруктозо-2,6-бисфосфат |

Примечание. ⊕, ⊖ – аллостерическая активация, ингибирование; ⇧, ⇩ – индукция, репрессия синтеза ферментов.

**Таблица 6.6.** Аллостерическая регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени

| Процесс | Регуляторный фермент | Активатор | Ингибитор |
|---|---|---|---|
| Гликолиз | Фосфофруктокиназа 1 | AMP, фруктозо-2,6-бисфосфат | ATP, цитрат |
| | Лируваткиназа | Фруктозо-1,6-бисфосфат | ATP, аланин |
| Глюконеогенез | Пируваткарбоксилаза | Ацетил-КоА | |
| | Фруктозо-1,6-бисфосфатаза | | Фруктозо-2,6-бисфосфат, AMP |

2. **Реакция, катализируемая фосфофруктокиназой:**
   А. Активируется высокой концентрацией ATP и цитратом.
   Б. Использует фруктозо-1-фосфат в качестве субстрата.
   В. Является лимитирующей реакцией гликолитического пути.
   Г. Является обратимой реакцией.
   Д. Ингибируется фруктозо-2,6-бисфосфатом.
3. **Глюконеогенез:**
   А. Протекает в мышцах.
   Б. Активируется фруктозо-2,6-бисфосфатом.
   В. Активируется ацетил-КоА.
   Г. Поддерживает нормальный уровень глюкозы в крови в период пищеварения.
   Д. Регулируется аллостерически 2,3-бисфосфоглицератом.
4. **Реакции:**
   А. Фруктозо-6-фосфат → Фруктозо-2,6-бисфосфат.
   Б. Фруктозо-2,6-бисфосфат → Фруктозо-6-фосфат.
   В. Обе.
   Г. Ни одна.
   1. Катализируется бифункциональным ферментом.
   2. Ускоряется в печени в период пищеварения.
   3. Ускоряется в период голодания.
   4. Катализируется ферментом в фосфорилированной форме.
5.
   А. Фруктозо-1,6-бисфосфат.
   Б. Фруктозо-2,6-бисфосфат.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Активатор гликолиза.
   2. Промежуточный метаболит гликолиза.
   3. Ингибитор глюконеогенеза.
   4. Активатор глюконеогенеза.
   5. Образуется путем фосфорилирования фруктозо-6-фосфата.
6.
   А. Фруктозо-2,6-бисфосфатаза.
   Б. Пируваткиназа.
   В. Оба фермента.
   Г. Ни один.
   1. Активен при высоком инсулин-глюкагоновом индексе.
   2. Активен в дефосфорилированной форме.
   3. Активируется аллостерически фруктозо-2,6-бисфосфатом.
   4. Синтез в печени индуцируется инсулином.

**7. При снижении инсулин-глюкагонового индекса в печени происходит:**

А. Активация cAMP-зависимой протеинкиназы.

Б. Фосфорилирование БИФ и проявление его фосфатазной активности.

В. Повышение концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата.

Г. Фосфорилирование пируваткиназы.

Д. Разрушение cAMP фосфодиэстеразой.

**8. В печени в абсорбтивном периоде:**

А. Регуляторные ферменты гликолиза переходят в фосфорилированную форму.

Б. Ускоряется гликолиз.

В. Метаболиты гликолиза используются для синтеза жиров.

Г. Аминокислоты используются для синтеза глюкозы.

Д. Глюкоза депонируется в виде гликогена.

**9. Образование АТР происходит во всех процессах, кроме:**

А. Субстратного фосфорилирования в гликолизе.

Б. Окислительного декарбоксилирования пирувата.

В. Цитратного цикла.

Г. Глюконеогенеза.

Д. Окислительного фосфорилирования в аэробном гликолизе.

**10.**

А. Потребление АТР.

Б. Синтез АТР.

В. Оба.

Г. Ни один.

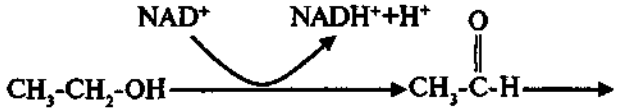
1. Синтез белков.
2. Трансмембранный перенос веществ.
3. Глюконеогенез.
4. Распад гликогена до глюкозы.

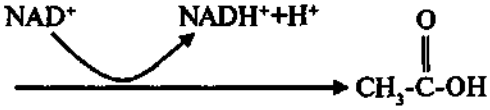
---

# ТЕМА 6.8. ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

1. Метаболизм этанола на 90% происходит в печени.

2. Превращение этанола включает 2 реакции дегидрирования с образованием ацетил-КоА и его последующее окисление в цитратном цикле.




3. Первая реакция дегидрирования протекает в цитозоле при участии $NAD^+$-зависимого фермента алкогольдегидрогеназы. Этот фермент содержится в основном в печени (95%), а также в других органах (мозге, почках, легких, кишечнике). Последующее окисление ацетальдегида катализируется ацетальдегиддегидрогеназой. Продуктом реакции является уксусная кислота, которая далее превращается в ацетил-КоА при участии ацетил-КоА-синтетазы, HSKoA и ATP. Затем ацетильный остаток включается в цитратный цикл или используется для синтеза жирных кислот, жиров, холестерина.

4. Частично окисление этанола протекает под действием микросомальных ферментов окисления.

5. Для окисления суточной нормы углеводов (500 г) требуется такое же количество $NAD^+$, как и для окисления 125 г этанола.

## 6.8.1. Задания

**1.** Учитывая особенности метаболизма этанола, ответьте на вопросы:

а) как изменится при остром алкогольном отравлении отношение $NADH/NAD^+$ в клетках печени?

б) как изменится в этих условиях концентрация пирувата и лактата в клетках печени?

в) почему при остром алкогольном отравлении нередко наблюдается гипоглюкоземия?

г) возможно ли превращение этанола или его метаболита ацетил-КоА в глюкозу?

**2.** Повышение концентрации лактата (~5 ммоль) может быть следствием:

А. Интоксикации этанолом.

Б. Дефекта пируваткарбоксилазы.

В. Дефекта глюкозо-6-фосфатазы.

Г. Недостаточности тиамина.

Д. Все верно.

# ТЕМА 6.9. ЗНАЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ НОРМАЛЬНОГО УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

1. Концентрация глюкозы в артериальной крови в течение суток поддерживается на постоянном уровне 80–100 мг/дл (3,3–5,5 ммоль/л). После приема углеводной пищи уровень глюкозы в крови возрастает в течение 0,5–1 ч до 120–140 мг/дл (≈8 ммоль/л; алиментарная гипергликоземия), затем (приблизительно через 2 ч) возвращается к нормальному уровню (см. рис. 6.2).

2. В регуляции метаболизма глюкозы, связанной с режимом питания, участвуют гормоны инсулин и глюкагон.

3. После приема богатой углеводами пищи концентрация глюкозы в воротной вене повышается до 180–360 мг/дл (10–20 мкмоль/л), инсулин-глюкагоновый индекс возрастает. В этих условиях максимальна активность глюкокиназы и скорость глюкокиназной реакции увеличивается. Инсулин вызывает активацию фосфатаз, которые дефосфорилируют гликогенсинтазу (становится активной) и гликогенфосфорилазу (ингибируется). В результате в печени глюкозо-6-фосфат включается в гликолитический путь, удовлетворяя потребности клеток в энергии, и участвует в депонировании гликогена.




**Рис. 6.3.** Источники глюкозы в крови в период пищеварения, постабсорбтивный период и во время голодания.
1 – в период пищеварения углеводы пищи являются основным источником глюкозы в крови; 2 – в постабсорбтивный период печень поставляет глюкозу в кровь за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем в течение 8–12 ч уровень глюкозы в крови поддерживается в основном за счет распада гликогена; 3 – глюконеогенез и гликоген печени участвуют в равной степени в поддержании нормальной концентрации глюкозы; 4 – в течение суток гликоген печени практически полностью исчерпывается и скорость глюконеогенеза увеличивается. Глюконеогенез – единственный процесс, поддерживающий уровень глюкозы в крови во время голодания; 5 – при длительном голодании (1 нед и более) скорость глюконеогенеза уменьшается (подробно состояние голодания рассматривается в разделе 11), но глюконеогенез остается единственным источником глюкозы в крови.

4. Повышение уровня инсулина увеличивает поступление глюкозы в мышцы и жировую ткань за счет ускорения транспорта глюкозы через клеточные мембраны путем перемещения белков-переносчиков в плазматическую мембрану. Кроме того, инсулин стимулирует синтез гликогена в мышцах. Таким образом, поглощение глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью приводит к восстановлению нормальной концентрации глюкозы приблизительно через 2 ч после приема пищи.

5. В период голодания концентрация глюкозы в крови понижается, значение инсулин-глюкагонового индекса падает. Концентрация глюкозы в крови в этих условиях поддерживается за счет процессов распада гликогена печени и глюконеогенеза.

6. В течение 12-часового голодания гликоген печени является основным поставщиком глюкозы (рис. 6.3). Низкий инсулин-глюкагоновый индекс вызывает активацию глюкогенфосфорилазы и мобилизацию гликогена.

7. Через сутки после последнего приема пищи гликоген печени полностью исчерпан и глюконеогенез – единственный источник глюкозы в крови (см. рис. 6.3).

8. При выполнении физических упражнений средней интенсивности в течение нескольких часов мышцы в качестве источника энергии используют собственный гликоген, другие ткани используют глюкозу, циркулирующую в крови. Печень поддерживает уровень глюкозы в крови как за счет мобилизации гликогена, так и за счет глюконеогенеза. Основным субстратом глюконеогенеза служит лактат, образующийся в работающих мышцах и эритроцитах. Другими субстратами являются аминокислоты, глицерин, пируват (рис. 6.4).

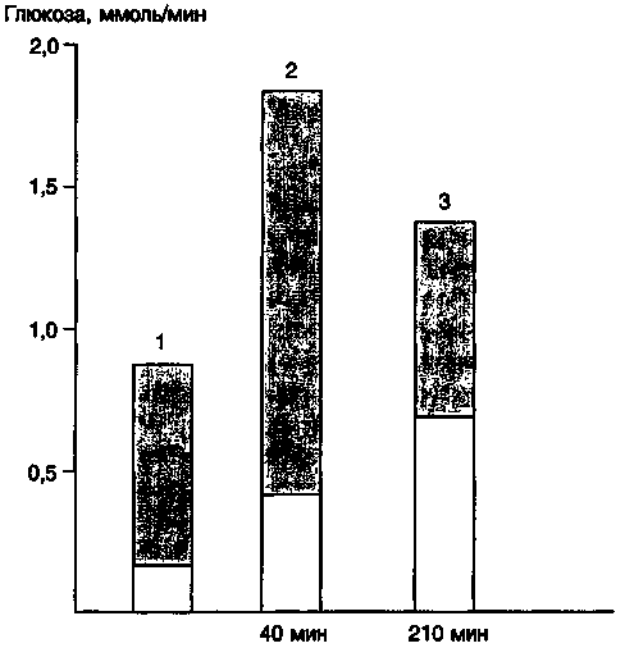



**Рис. 6.4.** Вклад гликогена печени и глюконеогенеза в поддержание уровня глюкозы в крови в период покоя и во время продолжительных физических упражнений.
Темная часть столбика – вклад гликогена печени в поддержание уровня глюкозы в крови, светлые – вклад глюконеогенеза.
При увеличении продолжительности физической нагрузки с 40 мин (2) до 210 мин (3) распад гликогена и глюконеогенез практически в равной степени обеспечивают кровь глюкозой.
1 – состояние покоя; 2, 3 – физическая нагрузка.

## 6.9.1. Задания

**1.**

А. Период пищеварения.
Б. Постабсорбтивное состояние.
В. Оба.
Г. Ни одно.

1. Концентрация глюкозы в артериальной крови 150 мг/дл.
2. Концентрация глюкозы в артериальной крови 80 мг/дл.
3. Возрастает синтез гликогена в печени и мышцах.
4. Возрастает скорость глюконеогенеза из аминокислот в печени.

**2. Для постабсорбтивного состояния характерны:**

А. Период алиментарной гиперглюкоземии.
Б. Синтез жиров из углеводов в печени.
В. Синтез гликогена в мышцах.
Г. Распад гликогена в печени.
Д. Использование всеми клетками в качестве источника энергии преимущественно глюкозы.

**3. Скорость глюконеогенеза возрастает:**

А. В период пищеварения.
Б. При низкой концентрации инсулина в крови.
В. При высоком содержании углеводов в пище.
Г. Во время физических упражнений.
Д. В постабсорбтивный период.

**4. При продолжительной мышечной работе:**

А. Повышается уровень инсулина в крови.
Б. Ускоряется глюконеогенез из лактата в печени.
В. Ускоряется глюконеогенез из глицерина в печени.
Г. В мышцах происходит распад гликогена.
Д. В печени происходит распад гликогена.

**5.**

А. Гликогенолиз.
Б. Глюконеогенез.
В. Оба.
Д. Ни один.

1. Стимулируется глюкагоном.
2. Поддерживает уровень глюкозы в крови через сутки голодания.
3. Основной источник глюкозы крови в периодах между приемами пищи.
4. Протекает только в печени.

**6. Концентрация глюкозы в крови в разные периоды времени поддерживается за счет:**

А. Мобилизации гликогена мышц.
Б. Мобилизации гликогена печени.
В. Глюконеогенеза из пирувата, ацетил-КоА, глицерина и аланина.
Г. Глюконеогенеза из пирувата, глицерина, лактата и аланина.
Д. Углеводов пищи.

**7. Уровень глюкозы в крови после 40-часового голодания поддерживается за счет:**

А. Гликолиза.
Б. Гликогенолиза.
В. Гликогенолиза и глюконеогенеза.
Г. Пентозофосфатного пути.
Д. Глюконеогенеза.

**8. В состоянии покоя спустя 12 ч после последнего приема пищи:**

А. Глюконеогенез – основной источник глюкозы в крови.
Б. Аденилатциклаза печени неактивна.
В. Гликоген печени полностью исчерпан.
Г. Гликоген печени и мышц поддерживает уровень глюкозы в крови.
Д. В печени фосфорилаза, пируваткиназа и гликогенсинтаза находятся в фосфорилированном состоянии.

25. Заказ № 2215.

**9. После приема богатой углеводами пищи:**

А. Повышается активность гликогенсинтазы в печени.

Б. Увеличивается соотношение фосфорилаза активная/фосфорилаза неактивная в печени.

В. Увеличивается скорость образования лактата в эритроцитах.

Г. Снижается активность гликогенсинтазы в печени.

Д. Увеличивается активность гликогенфосфорилазы в печени.

**10.**

А. Инсулин.

Б. Глюкагон.

В. Оба.

Г. Ни один.

1. Синтезируется в поджелудочной железе.
2. Секретируется при концентрации глюкозы в крови 8 ммоль/л.
3. Взаимодействует с цитоплазматическими рецепторами клеток.
4. Переводит пируваткиназу в дефосфорилированную форму.

**11.**

А. Период пищеварения.

Б. Постабсорбтивный период.

В. Оба.

Г. Ни один.

1. Повышается активность аденилатциклазы.
2. Все регуляторные ферменты фосфорилируются.
3. Присоединение гормона к мембранному рецептору создает возможность для транспорта глюкозы в клетку жировой ткани.
4. Гликогенолиз – единственный источник глюкозы в крови.

**12. В клетках скелетных мышц при выполнении срочной физической работы происходит:**

А. Повышение проницаемости мембран клеток для глюкозы под влиянием инсулина.

Б. Распад cAMP, катализируемый фосфодиэстеразой.

В. Активация гликогенфосфорилазы путем ее фосфорилирования.

Г. Переход гликогенфосфорилазы в неактивную форму путем фосфорилирования.

Д. Активация аденилатциклазы в клетке.

**13. Для периода пищеварения характерны:**

А. Концентрация глюкозы в крови 60 мг/дл.

Б. Повышение проницаемости гепатоцитов для глюкозы под влиянием инсулина.

В. Ускорение в печени глюконеогенеза из лактата.

Г. Ускорение в печени и мышцах синтеза гликогена.

Д. Переход гликогенсинтазы в дефосфорилированную форму.

**14. Выберите утверждение, правильно характеризующее регуляцию обмена углеводов инсулином и глюкагоном:**

А. Изменение концентрации гормонов влияет на направление обмена гликогена в печени.

Б. Предотвращают чрезмерное повышение концентрации глюкозы в крови после приема пищи.

В. Стимулируют использование гликогена печени в период между приемами пищи.

Г. Обеспечивают мышцы «топливными молекулами», потребность в которых быстро возрастает при мышечной работе.

Д. Обеспечивают нервные клетки, эритроциты, семенники и мозговое вещество почек глюкозой при голодании.

**15.** Объясните, почему у пациента с дефектом глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке) может развиться ацидоз в постабсорбтивном периоде.

# РАЗДЕЛ 7. БИОХИМИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

7.1. Нарушения обмена коллагена и эластина при некоторых патологических состояниях
7.2. Функции протеогликанов и фибронектина, их нарушения при ряде патологических процессов
7.3. Структурная организация межклеточного матрикса

# ТЕМА 7.1. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА И ЭЛАСТИНА ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

## 7.1.1. Задания

Нарушения обмена коллагена при ряде патологических состояний связаны с тем, что биосинтез коллагена отличается от биосинтеза других белков следующими особенностями:

- молекула коллагена имеет самую длинную полипептидную цепь (1050 аминокислот), образованию которой предшествует многоэтапный сплайсинг мРНК, следовательно, ген, кодирующий про-α-цепь, занимает большой участок ДНК, что увеличивает вероятность мутаций;
- в посттрансляционных превращениях участвует много различных ферментов и кофакторов.

**1.** Ознакомьтесь с табл. 7.1.

**Таблица 7.1.** Нарушения структуры коллагена

| Заболевание | Проявления заболевания | Дефект в молекуле коллагена | Причина дефекта |
|---|---|---|---|
| Несовершенный остеогенез | Выраженная деформация костей, хрупкость костей, легкая ранимость кожи и кровеносных сосудов | Изменения аминокислотного состава цепи коллагена (замена $Цис_{999} \rightarrow Гли$) | Мутация в гене |
| Цинга | Хрупкость стенок кровеносных сосудов, повышенная кровоточивость, снижение прочности и эластичности кожи, расшатывание и выпадение зубов | Снижение содержания оксипролина и оксилизина в коллагене | Дефицит витамина С |

**2. Подберите соответствующие пары:**

А. Мутации в ДНК фибробластов.
Б. Дефицит $Cu^{2+}$.
В. Дефицит витамина А.
Г. Дефицит витамина С.

1. Снижение активности лизилоксидазы.
2. Изменение первичной структуры цепи коллагена.
3. Отсутствие лизилоксидазы.
4. Снижение активности пролилгидроксилазы.

**3.** Какой из этапов биосинтеза коллагена нарушается при цинге и почему?

а) вспомните, что коллагеновые волокна входят в состав стенок кровеносных сосудов и обеспечивают их прочность и другие механические свойства;

б) напишите реакцию этапа биосинтеза коллагена, для которой необходим витамин С, укажите соответствующий фермент, объясните причины повышенной кровоточивости при недостатке витамина С.

**4.** Вспомните, что распад коллагена начинается под действием фермента коллагеназы, который расщепляет молекулу коллагена на 2 фрагмента ($^1/_4$ и $^3/_4$ от общей длины молекулы). После этого коллаген становится доступным для действия лизосомальных протеаз. Коллагеназа малоактивна, активность ее повышается при ряде заболеваний, что приводит к деструкции межклеточного вещества соединительной ткани. Некоторые виды патогенных бактерий способны вырабатывать коллагеназу, обладающую высокой активностью.

**Подберите соответствующие пары:**

А. Коллагеназа.
Б. Лизилоксидаза.
В. Пролилгидроксилаза.
Г. Гликозилтрансфераза.
Д. Лизилгидроксилаза.

1. Вырабатывается некоторыми патогенными бактериями.
2. Катализирует образование реактивного альдегида.
3. Участвует в посттрансляционных модификациях остатков пролина.

**5.** Познакомьтесь с методикой определения свободного оксипролина в моче и определите его концентрацию в исследуемой моче. Рассчитайте количество оксипролина в суточном количестве мочи (1,5 л). Результат работы сравните с данными табл. 7.2. Обратите внимание, что при ряде заболеваний, связанных с нарушениями обмена в

**Таблица 7.2.** Содержание оксипролина (в мкмоль) в суточном количестве мочи

| У здорового человека | При гиперсекреции паратгормона | При ревматоидном артрите |
|---|---|---|
| 200–250 | Около 270 | Свыше 380 |

соединительной ткани, усиливается катаболизм коллагена. В моче таких больных увеличивается количество оксипролина – аминокислоты, которая содержится в основном в коллагене.

6. Ознакомьтесь с табл. 7.3, обратив внимание на графу «Роль в процессах заживления ран».

**а) какие особенности свойств и метаболизма коллагена способствуют заживлению ран?**

А. Увеличение синтеза коллагеназы.
Б. Способность коллагена индуцировать агрегацию тромбоцитов.
В. Угнетение пролиферации коллагенсинтезирующих клеток.
Г. Пролиферация коллагенсинтезирующих клеток.
Д. Образование защитной пленки на поверхности раны.

**б)**

А. Гидроксипролин.
Б. Гидроксилизин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Входит в состав всех полноценных белков.
2. Образуется в процессе посттрансляционных модификаций белка коллагена.
3. Для характеристики интенсивности обмена коллагена определяют содержание в моче.
4. Подвергается гликозилированию.

## 7.1.2. Задания

1. Ознакомьтесь с табл. 7.4 и сравните эластин и синтетические полимерные соединения (СПС), обладающие свойством обратимой деформации, т.е. являющиеся резиноподобными. Уясните общее в составе и строении этих соединений, обеспечивающее свойства обратимой деформации.

2.

А. $Cu^{2+}$.
Б. Витамин $B_6$.
В. Витамин С.
Г. Витамин РР.
Д. $Fe^{2+}$.

1. Кофактор лизилгидроксилазы.
2. Кофактор аминооксидазы лизина.
3. Участвует в формировании реактивного альдегида.

3. **Десмозин:**

А. Образуется между 4 полипептидными цепями.
Б. Определяет способность эластина к растяжению и сжатию.
В. В структуру входят остатки реактивного альдегида.
Г. При недостатке $Cu^{2+}$, $B_6$, РР нарушается формирование этой структуры.
Д. В структуру входят остатки гидроксипролина.

**Таблица 7.3.** Сравнение некоторых биологических функций коллагена и эластина

| Белок | Роль в процессах заживления ран | Изменения, наступающие при старении |
|---|---|---|
| Коллаген | В области заживления ран усиливается синтез коллагеновых волокон, они разрастаются, но их структура лишена регулярности, свойственной нормальным коллагеновым волокнам. Коллаген вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов, что способствует образованию защитной пленки на поверхности раны и заживлению | Увеличивается количество поперечных связей, уменьшается доступность для действия коллагеназы, увеличивается ригидность сухожилий и связок. Уменьшается соотношение протеогликаны/волокна, следовательно, уменьшается количество связанной воды. Уменьшается тургор тканей |
| Эластин | Практически не участвует в заживлении ран | Изменения сходны с происходящими в коллагене |

**Таблица 7.4.** Свойства эластина и СПС

| Эластин | СПС |
|---|---|
| Содержит много аминокислот с гидрофобными радикалами | Состоят из гидрофобных мономеров (например, изопрена) |
| Полимерные молекулы не имеют правильной ориентировки в пространстве, как, например, в фибриллах коллагена | Полимерные молекулы беспорядочно ориентированы |
| Структура десмозина связывает 3–4 отдельные полипептидные цепи | Отдельные цепи полимеров связаны между собой ковалентными связями |
| При натяжении упорядоченность структуры возрастает, энтропия системы уменьшается | При натяжении упорядоченность структуры возрастает, энтропия уменьшается |

# ТЕМА 7.2. ФУНКЦИИ ПРОТЕОГЛИКАНОВ И ФИБРОНЕКТИНА, ИХ НАРУШЕНИЯ ПРИ РЯДЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

## 7.2.1. Задания

1. **Какие из перечисленных ниже особенностей характерны для протеогликанов?**
   А. 90% массы составляют углеводы.
   Б. Молекулы полимеров являются полианионами.
   В. Представляют собой высокополимерные соединения, способные образовывать гелеобразные структуры.
   Г. Содержат в своем составе большое количество ацетилированных аминосахаров.
   Д. Разные протеогликаны различаются по составу гликозаминогликанов и содержанию белка.
2. **Какие из перечисленных ниже функций характерны для протеогликанов?**
   А. Образуют структуры типа молекулярных сит в межклеточном пространстве, препятствующие перемещению крупных молекул, вирусов и бактерий.
   Б. Связывают большое количество воды, $Na^+$, $Ca^{2+}$ в межклеточном пространстве.
   В. Взаимодействуют с коллагеновыми фибриллами, образуя межклеточный матрикс.
   Г. Образуют смазочный материал в суставах.
   Д. Определяют способность соединительной ткани к сжатию и растяжению.
3. Вспомните состав протеогликанов и функции инсулина, объясните, почему у больных сахарным диабетом снижается скорость синтеза протеогликанов в инсулинзависимых тканях?
4. **Важнейшая функция фибронектина как вещества, организующего взаимное расположение клеток и межклеточного вещества и обеспечивающего межклеточное взаимодействие, обусловлена:**
   А. Наличием центров связывания с гликолипидами поверхности клеток.
   Б. Наличием на одной молекуле нескольких центров связывания к различным типам молекул и клеток.
   В. Прочным связыванием с поверхностью клеток.
   Г. Отсутствием на поверхности клеток.
   Д. Наличием в структуре гидроксипролина и гидроксилизина.
5. Одним из факторов, обусловливающих метастазирование клеток злокачественной опухоли, является снижение количества фибронектина на поверхности клеток. Объясните, почему между клетками злокачественной ткани резко ослаблена адгезия.

---

# ТЕМА 7.3. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

## 7.3.1. Задания

1. **Хрящевой межклеточный матрикс:**
   А. Преимущественно содержит коллаген II типа.
   Б. Преимущественно содержит коллаген III типа.
   В. Выполняет функции фильтрационного барьера.
   Г. Выполняет рессорные функции.
   Д. Участвует в регуляции водно-солевого обмена.
2. **В протеогликанах базальных мембран присутствуют:**
   А. Гиалуроновая кислота.
   Б. Хондроитинсульфаты.
   В. Кератансульфаты.
   Г. Гепарансульфаты.
   Д. Дерматансульфаты.
3. **В присоединении эпидермиса к дерме основную роль играет:**
   А. Коллаген I типа.
   Б. Коллаген III типа.
   В. Коллаген IV типа.
   Г. Коллаген VII типа.
   Д. Коллаген II типа.

# РАЗДЕЛ 8. ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

8.1. Строение и функции основных липидов организма человека
8.2. Переваривание и всасывание липидов. Ресинтез жиров в стенке кишечника. Транспорт жиров кровью
8.3. β-Окисление жирных кислот – метаболический путь, поставляющий энергию для синтеза АТР
8.4. Кетоновые тела – источники энергии
8.5. Биосинтез жирных кислот
8.6. Регуляция обмена жирных кислот
8.7. Депонирование и мобилизация жиров. Гормональная регуляция
8.8. Нарушения жирового обмена
8.9. Эйкозаноиды: структура, биосинтез и биологическое действие
8.10. Перекисное окисление липидов
8.11. Пополнение запасов холестерина в организме из пищи и за счет эндогенного синтеза
8.12. Желчные кислоты и их роль в поддержании гомеостаза холестерина в организме
8.13. Липопротеины и их значение в транспорте холестерина
8.14. Определение холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Типы дислипопротеинемий. Атеросклероз

# ТЕМА 8.1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ОСНОВНЫХ ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

## 8.1.1. Задания

1. Выпишите 5 основных жирных кислот в порядке убывания их содержания в липидах человека (используйте данные табл. 8.2, колонка 1, часть I):
   1.
   2.
   3.
   4.
   5.
2. Назовите все незаменимые факторы питания, относящиеся к липидам.
3. Используя данные табл. 8.2, ответьте на вопрос, влияет ли состав жирных кислот липидов пищи на состав жирных кислот в липидах организма человека и животных.
4. Напишите 2 структурные формулы молекул жиров:
   а) молекулу жира, содержащую жирные кислоты, наиболее характерные для липидов человека;
   б) молекулу жира, содержащую эссенциальные жирные кислоты, наиболее характерные для жидкого растительного масла.
   Укажите, какие функции наиболее характерны для следующих липидов:
   А. Структурные компоненты мембран всех типов.
   Б. Запасание источников энергии.
   В. Участие в свертываемости крови.
   Г. Компоненты мембран клеток нервной ткани, антигенные структуры на внешней поверхности плазматических мембран.
   1. ТАГ.
   2. Глицерофосфолипиды.
   3. Гликолипиды.
   4. Витамин К.

---

# ТЕМА 8.2. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ. РЕСИНТЕЗ ЖИРОВ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА. ТРАНСПОРТ ЖИРОВ КРОВЬЮ

## 8.2.1. Задания

1. Вспомните основные этапы переваривания и всасывания жиров и роль желчных кислот в этом процессе, используя рис. 8.1.
2. Выполните лабораторную работу «Исследование действия липазы поджелудочной железы», обратите внимание на принцип метода определения активности липазы.
   Напишите реакцию гидролиза жира под действием панкреатической липазы. Результаты лабораторной работы внесите в таблицу, форма которой приведена в практикуме, и сделайте вывод о характере влияния желчи на активность липазы.
3. **Желчь:**
   А. Эмульгирует жиры.
   Б. Активирует панкреатическую липазу.
   В. Способствует всасыванию продуктов переваривания жира.
   Г. Гидролизует жиры.
   Д. Способствует всасыванию витаминов А, Е, D, К.
4. **Для нормального переваривания и всасывания продуктов переваривания пищевых липидов в тонкой кишке необходимы:**
   А. Липаза панкреатическая.
   Б. Желчь.
   В. $HCO_3^-$.

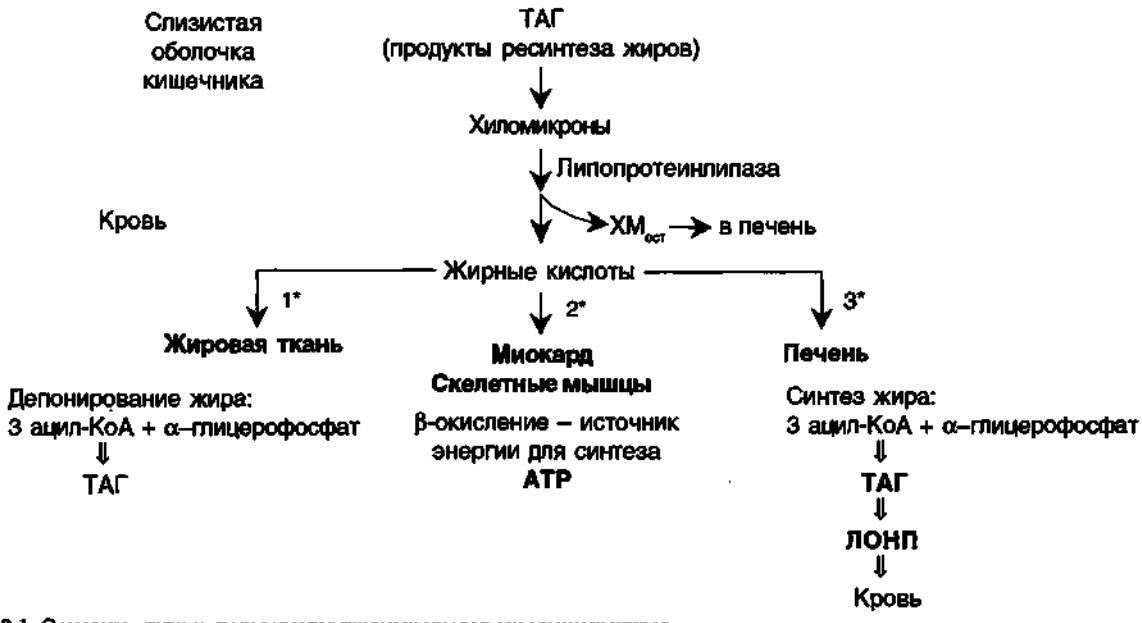



**Рис. 8.1.** Основные пути использования жирных кислот экзогенных жиров.
1*, 3* – так как соотношение жиров и углеводов в составе пищи равно 1:5, то в этих органах в период пищеварения одновременно идет синтез жиров из углеводов; 2* – окисление жирных кислот связано с ЦПЭ и ЦТК, поэтому оно происходит только в аэробных условиях.

Г. Липопротеинлипаза.
Д. Колипаза.

**5. Выберите последствия, к которым приведет отсутствие поступления желчи в тонкую кишку (вследствие закупорки желчного протока при желчнокаменной болезни) или уменьшение секреции панкреатической липазы (при остром панкреатите):**

А. Недостаточная секреция липазы (панкреатит).
Б. Недостаточное поступление желчи (желчнокаменная болезнь).
В. В обоих случаях.
Г. Ни в одном из них.

1. Жиры медленно перевариваются, но продукты переваривания не всасываются в кишечнике.
2. Жиры не подвергаются гидролизу и в непереваренном виде в незначительных количествах всасываются.
3. Пищевые жиры выводятся с калом (стеаторея).
4. Развивается недостаточность линолевой и арахидоновой жирных кислот.
5. Развивается гиповитаминоз A, D, E, K.

## 8.2.2. Задания

**Основные этапы ассимиляции пищевых жиров и пути использования жирных кислот в различных тканях.**

1. Используя данные рис. 8.1 (часть I) выполните следующий тест.

**Ниже перечислены основные этапы ассимиляции пищевых жиров. Расставьте цифры в той последовательности, в которой происходят указанные процессы:**

1. Всасывание продуктов.
2. Ресинтез жира.
3. Гидролиз жира под действием панкреатической липазы.
4. Использование жирных кислот периферическими тканями.
5. Транспорт кровью.
6. Образование хиломикронов.
7. Действие липопротеинлипазы.
8. Эмульгирование жиров.
9. Взаимодействие апоЕ с рецепторами гепатоцитов.
10. Перенос апо С-II из ЛВП в хиломикроны.

2. Изучите основные пути использования жирных кислот в различных тканях (см. рис. 8.1).
3. Напишите реакцию, предшествующую проникновению жиров в ткани и происходящую под действием липопротеинлипазы.
Перечислите отличия этой реакции от реакции, происходящей под влиянием панкреатической липазы. Заполните таблицу.

| | Панкреатическая липаза | Липопротеинлипаза | ТАГ-липаза |
|---|---|---|---|
| Локализация реакции | | | |
| Активаторы реакции | | | |
| Субстраты реакции | | | |
| Основные продукты реакции | | | |
| Судьба продуктов реакции | | | |

Примечание. Колонку «ТАГ-липаза» можно заполнить на следующем занятии.

Фермент ТАГ-липаза имеет и другие названия: «гормоночувствительная липаза», «тканевая липаза».

## 8.2.3. Задания

**Транспорт жиров хиломикронами. Гипертриглицеридемии.**

1. Укажите тип липопротеинов, в составе которых переносится основная масса:
   а) ТАГ, синтезированных в кишечнике из всосавшихся продуктов переваривания;
   б) ТАГ, синтезированных в печени.
2. **Укажите место образования:**
   А. Печень.
   Б. Слизистая оболочка тонкой кишки.
   В. Кровь.
   Д. Жировая ткань.
   1. Хиломикронов.
   2. ЛОНП.
   3. Комплексов альбумин–НЭЖК.
   4. ЛНП.
3. **Какие процессы в организме сопровождаются гидролизом ТАГ?**
   А. Переваривание жиров.
   Б. Образование хиломикронов.
   В. Поступление жирных кислот в ткани.
   Г. Ресинтез жиров.
   Д. Мобилизация жиров из жировой ткани.
4. Ознакомьтесь с рис. 8.2, изображающим характер алиментарной гиперлипидемии после приема жирной пищи, и зарисуйте его. Ответьте на вопросы:
   а) какие из липопротеинов будут преобладать в сыворотке крови через 4 ч после приема насыщенной жирами пищи?

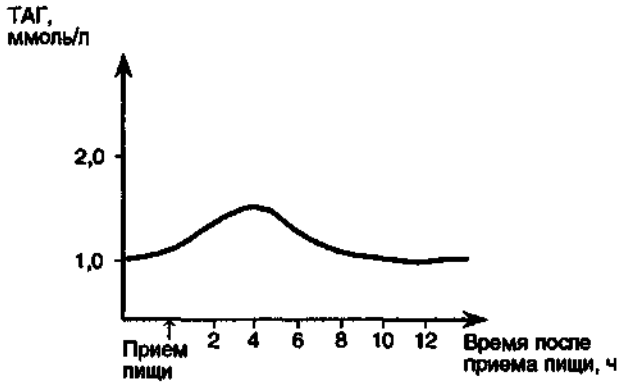



**Рис. 8.2.** Содержание ТАГ в сыворотке крови после приема пищи, содержащей жир.

   б) как изменится внешний вид сыворотки крови при этом?
   в) как изменится вид кривой при наследственном дефекте липопротеинлипазы? Начертить соответствующий график в тетради.
5. У больного утром натощак взята кровь для анализа. Содержание ТАГ 3 ммоль/л. Содержание холестерина соответствует норме. Сыворотка крови мутная, при стоянии в холодильнике на поверхности образуются жирные хлопья.
   а) какими методами можно определить содержание фракций липопротеинов в сыворотке крови?
   б) нарисуйте липидограмму сыворотки крови человека через 3 ч после приема жирной пищи и липидограмму, характерную для голодного человека;
   в) укажите причины, которые могут привести к таким изменениям в обмене липидов, и липопротеины, количество которых отличается от нормы у данного больного.
6. **Укажите функции следующих белков:**
   А. Основной структурный компонент хиломикронов.
   Б. Активатор липопротеинлипазы.
   В. Взаимодействует с рецепторами гепатоцитов.
   Г. Транспорт жирных кислот кровью.
   1. АпоС-II.
   2. Альбумины.
   3. АпоВ-48.
   4. АпоЕ.

# ТЕМА 8.3. β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ – МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУТЬ, ПОСТАВЛЯЮЩИЙ ЭНЕРГИЮ ДЛЯ СИНТЕЗА АТР

## 8.3.1. Задания

1. Запомните реакции β-окисления жирных кислот– одного из центральных метаболических путей, обеспечивающих клетки энергией.
   Напишите реакцию, катализируемую FAD-зависимой дегидрогеназой. Укажите коэффициент фосфорилирования для этой реакции.
2. Рассчитайте выход АТР при окислении стеариновой кислоты, сравните с выходом АТР при окислении линолевой кислоты.
3. У пациента измерили концентрацию жирных кислот в артериальной плазме, поступающей в миокард (0,8 ммоль/л), и в венозной, вытекающей из миокарда (0,4 ммоль/л). Общее количество липидов в миокарде не изменилось.
   Ответьте на вопросы:
   а) как жирные кислоты транспортируются по крови?
   б) какой специфический метаболический путь жирных кислот в миокарде определяет эту разницу? Изобразите схему этого пути;
   в) какую функцию выполняет этот метаболический путь в миокарде?
   г) как изменится скорость этого пути при уменьшении концентрации кислорода в крови, питающей миокард?
   д) напишите коферменты, через которые скорость β-окисления связана с ЦПЭ.
4. В β-окислении жирных кислот участвуют **несколько типов ацил-КоА-дегидрогеназ**: на первом этапе работает фермент, дегидрирующий жирные кислоты с большой длиной углеродной цепи (от $C_{18}$ до $C_{12}$), после того как жирные кислоты укорачиваются до $C_{12}$, начинает работать другая дегидрогеназа, которая дегидрирует жирные кислоты со средней длиной цепи (от $C_{12}$ до $C_6$). Это необходимо знать, так как одно из **наиболее распространенных генетических заболеваний ( гетерозиготы 1:40) – дефект фермента дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи**. Частота таких больных составляет 1:15 000. Дефект данного фермента нарушает β-окисление жирных кислот, и этот важнейший путь, обеспечивающий клетки энергией, нормально не функционирует.
   Почему у таких больных в период между приемами пищи развивается гипогликемия и гипокетонемия?
5. Напишите реакцию, катализируемую регуляторным ферментом β-окисления жирных кислот. Укажите локализацию этого фермента в клетке.
   Как изменится активность этого фермента в печени в условиях, когда в крови концентрация глюкозы равна 6,9 ммоль/л и активируется синтез жирных кислот?
6. Известно наследственное заболевание, при котором в скелетных мышцах снижена концентрация карнитина в результате дефекта ферментов, участвующих в его синтезе.
   Ответьте на вопросы:
   а) как скажется на способности выполнять длительную физическую работу низкая концентрация карнитина?
   б) под микроскопом в клетках таких мышц видны вакуоли жира. Объясните их происхождение.

# ТЕМА 8.4. КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА – ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ

## 8.4.1. Задания

1. Выполните качественные реакции на кетоновые тела в исследуемой моче. Сделайте заключение о наличии кетоновых тел в моче исследуемого больного.
2. Ответьте на вопросы:
   а) из каких веществ в печени образуется ацетил-КоА при голодании и сахарном диабете?
   б) почему скорость окисления ацетил-КоА в ЦТК клеток печени в этих условиях меньше, чем в норме?
3. Напишите реакцию превращения ацетоацетата в β-гидроксибутират. Укажите кофермент и процесс, поставляющий его в данной ситуации, в митохондриях печени.
4. Рассчитайте выход АТР при окислении 3 моль β-гидроксибутирата до $CO_2$ и $H_2O$.
5. **Какие органы используют кетоновые тела в качестве источника энергии при длительном голодании?**
   А. Мозг.
   Б. Скелетные мышцы.
   В. Сердце.
   Г. Печень.
   Д. Почки.
6. Напишите реакцию, объясняющую, почему при увеличении концентрации кетоновых тел в крови развивается ацидоз.
7. **Какие положения правильны для ситуации, когда увеличивается синтез кетоновых тел при голодании?**
   А. Концентрация глюкозы в крови 3,5 ммоль/л.
   Б. Концентрация ацетоацетата в крови выше, чем β-гидроксибутирата.
   В. Концентрация жирных кислот в крови увеличена.
   Г. Ацетон используется почками как источник энергии.
   Д. В печени снижена концентрация оксалоацетата.
8. **Какие положения правильны для ситуации, когда в клетках печени увеличивается синтез кетоновых тел?**
   А. Ацетил-КоА, необходимый для синтеза кетоновых тел, образуется при распаде глюкозы.
   Б. Активность фермента ГМГ-КоА-синтазы в митохондриях печени увеличена.
   В. Концентрация свободного HSKoA в митохондриях повышена.
   Г. Концентрация инсулина в крови повышена.
   Д. Оксалоацетат используется на синтез глюкозы.

---

# ТЕМА 8.5. БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

## 8.5.1. Задания

1. Проверьте ваши знания реакций биосинтеза жирных кислот.
   Напишите реакции биосинтеза жирных кислот (1 цикл), в которых используется кофермент NADPH+H$^+$.
2. **Ацетильный остаток, используемый для биосинтеза жирных кислот, появляется в цитозоле в результате непосредственного действия фермента:**
   А. Цитратсинтазы.
   Б. Изоцитратдегидрогеназы.
   В. Цитратлиазы.
   Г. Тиолазы.
   Д. Пируватдегидрогеназного комплекса.
3. **Восстановление кофермента, необходимого для синтеза жирных кислот, происходит под действием фермента:**
   А. Изоцитратдегидрогеназы.
   Б. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
   В. Пируватдегидрогеназного комплекса.
   Г. Сукцинатдегидрогеназы.
   Д. Ацил-КоА-дегидрогеназы.
4. Сколько молей NADPH необходимо для синтеза пальмитиновой кислоты?
5. **Ацетил-КоА – субстрат для синтеза жирных кислот:**
   А. Образуется в матриксе митохондрий из пирувата.
   Б. Переносится в цитозоль в составе оксалоацетата.

В. В цитозоле подвергается реакции с участием биотина.
Г. 9 молекул ацетил-КоА используются для синтеза пальмитиновой кислоты.
Д. В каждом цикле биосинтеза присоединяется к SH-группе синтазы жирных кислот.

6. Если все атомы углерода в молекулах глюкозы в пище экспериментальных животных были радиоактивны ($^{14}C$), то какие атомы С в пальмитиновой кислоте, синтезированной у этих животных, будут радиоактивны?

# ТЕМА 8.6. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

## 8.6.1. Задания

1. Ознакомьтесь с рис 8.3, на котором представлены пути синтеза и катаболизма жирных кислот.
2. Напишите реакцию, катализируемую регуляторным ферментом биосинтеза жирных кислот. Укажите цифру, обозначающую эту реакцию на рис. 8.3.
3. Напишите реакцию, катализируемую регуляторным ферментом β-окисления. Укажите цифру, обозначающую эту реакцию на рис. 8.3.
4. В абсорбтивном периоде пируват, образующийся в результате гликолиза, в митохондрии окисляется до ацетил-КоА (см. рис. 8.3, цифра 2). Часть пирувата путем карбоксилирования превращается в ЩУК (оксалоацетат) (см. рис. 8.3, цифра 1). Ацетил-КоА выходит в цитозоль в составе цитрата. Напишите реакции, обозначенные на рис. 8.3 цифрами 3 и 5.
5. Какие функции выполняет цитрат в синтезе жирных кислот?
6. Используя рис. 8.3, выпишите номера реакций, которые активируются в абсорбтивном периоде.
7. Используя рис. 8.3, выпишите номера реакций, которые активируются в постабсорбтивном периоде.
8. Объясните роль малонил-КоА в окислении жирных кислот.
9. Укажите название метаболического пути, обозначенного на рис. 8.3 цифрой 14.
10. Объясните, почему β-окисления жирных кислот не происходит, если в клетке начинается синтез жирных кислот.

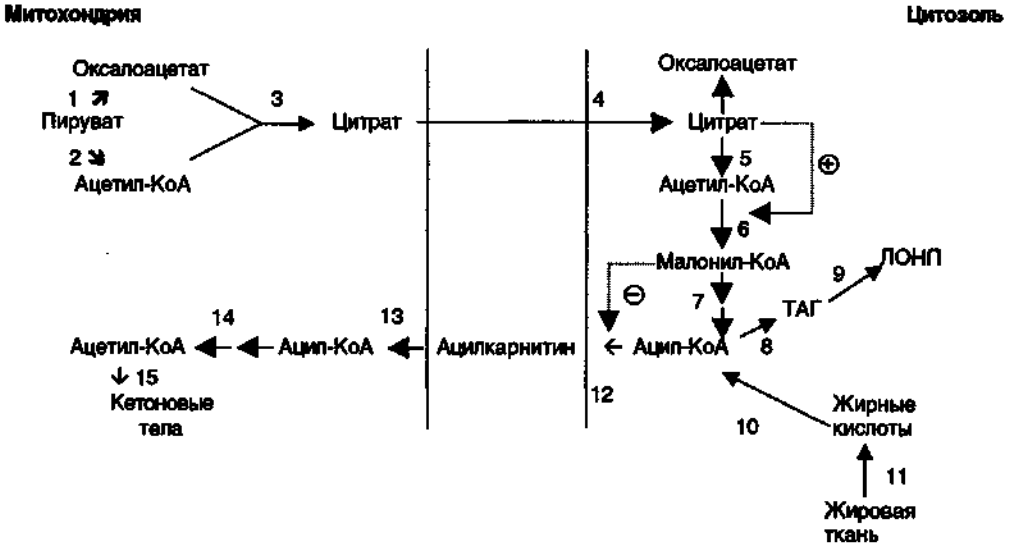



Рис. 8.3. Пути синтеза и катаболизма жирных кислот.

# ТЕМА 8.7. ДЕПОНИРОВАНИЕ И МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРОВ. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

## 8.7.1. Задания

1. **Для ситуации, когда происходит депонирование жира, характерно:**
   А. Повышение секреции инсулина.
   Б. Увеличение в крови концентрации свободных жирных кислот.
   В. Увеличение в крови концентрации ЛОНП и хиломикронов.
   Г. Повышенная активность гормоночувствительной липазы.
   Д. Повышенная активность липопротеинлипазы.
2. **Напишите реакцию, которая может происходить при синтезе жира только в печени, но не в жировой ткани.**
3. **ЛОНП:**
   А. Синтезируются в печени.
   Б. Включают в себя апопротеины B-48, C-II, E.
   В. Включают в себя апопротеины B-100, C-II, E.
   Г. Все перечисленное верно.
4. Некоторые лекарственные препараты – кофеин и теофиллин – угнетают действие фермента фосфодоиэстеразы, катализирующего реакцию расщепления cAMP (cAMP → 5AMP). Как изменится количество жирных кислот в крови при введении этих препаратов? Изобразите схему действия адреналина на жировую клетку и на ней покажите место действия этих препаратов.
5. Каким тестом можно проверить, что у пациентов происходит мобилизация жиров из жировой ткани? Какой показатель обмена липидов изменится в крови при этом?
6. **Какие положения правильны для ситуации, когда происходит мобилизация жиров?**
   А. Концентрация жирных кислот в крови выше нормы.
   Б. Концентрация ЛОНП выше нормы.
   В. Гормоночувствительная липаза находится в фосфорилированной форме.
   Г. Липопротеинлипаза находится в фосфорилированной форме.
   Д. Активность липопротеинлипазы снижена.
7. 
   А. Гормоночувствительная липаза.
   Б. Липопротеинлипаза.
   В. Обе.
   Г. Ни одна.
   1. Синтезируется в адипоцитах.
   2. Активируется путем дефосфорилирования.
   3. Активируется под действием инсулина.
   4. Активируется под действием глюкагона.
8. **Сравните свойства жиров и гликогена как форм депонирования энергии:**
   А. Жиры.
   Б. Гликоген.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Синтез происходит в постабсорбтивном периоде.
   2. Синтез происходит в абсорбтивном периоде.
   3. Содержание в организме 0,3 кг.
   4. Обеспечивает организм энергией при длительном голодании.

---

# ТЕМА 8.8. НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

## 8.8.1. Задания

1. **Какие из перечисленных причин могут привести к развитию первичного ожирения у человека с массой тела около 70 кг, ведущего образ жизни с умеренной физической активностью?**
   А. Потребление в сутки 300 г углеводов, 100 г белков, 80 г жиров.
   Б. Низкая активность «бесполезных циклов».
   В. Потребление в сутки 500 г углеводов, 80 г белков, 120 г жиров.
   Г. Мутации, приводящие к изменению структуры белка лептина.
   Д. Снижение секреции лептина.
2. Человек, имевший массу тела 100 кг при росте 170 см, похудел на 10 кг, уменьшив калорийность

питания и увеличив физические нагрузки. Какие утверждения правильно характеризуют его состояние по сравнению с исходным?

А. Количество жировых клеток уменьшилось.
Б. Количество жира в жировых клетках уменьшилось.
В. Концентрация жирных кислот в крови выше нормы.
Г. Скорость реакций ЦПЭ увеличена.
Д. Миокард и скелетные мышцы используют жирные кислоты как основной источник энергии.

3. Какие изменения метаболизма характерны для людей, склонных к ожирению, по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу?

А. Менее прочное сопряжение дыхания и окислительного фосфорилирования.
Б. Выше активность анаэробного гликолиза.
В. Высокая активность «бесполезных циклов».
Г. Мутации в гене белка лептина.
Д. Избыточная калорийность питания по сравнению с расходами энергии.

4. При некоторых заболеваниях происходит патологическое накопление жиров в печени – ожирение печени. Функции гепатоцитов при этом нарушаются. Развитие ожирения печени часто происходит при хроническом алкоголизме. Объясните возможный механизм этого заболевания, используя следующий алгоритм решения:

а) напишите реакции окисления этанола до ацетил-КоА;

Ответьте на вопросы:

б) как изменится концентрация ацетил-КоА и соотношение NADH/NAD$^+$ в митохондриях печени?
в) как изменится скорость реакций ЦТК?
г) в каком направлении сдвинется равновесие реакции: диоксиацетонфосфат → глицерофосфат?
д) как изменится скорость синтеза жирных кислот?
е) как изменится скорость синтеза жиров в клетках печени?
ж) как изменится скорость синтеза ЛОНП в клетках печени?

5. При длительном голодании также может развиться ожирение печени. Объясните возможный механизм развития ожирения печени при голодании.

---

# ТЕМА 8.9. ЭЙКОЗАНОИДЫ: СТРУКТУРА, БИОСИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

## 8.9.1. Задания

**1. Какие из перечисленных жирных кислот являются незаменимыми?**

А. Линолевая.
Б. Олеиновая.
В. Линоленовая.
Г. Арахидоновая.

**2. Какая из перечисленных жирных кислот может быть предшественником в биосинтезе арахидоновой кислоты в организме человека?**

А. Линоленовая.
Б. Олеиновая.
В. Линолевая.
Г. Эйкозапентаеновая.

**3.**

А. Арахидоновая кислота.
Б. Эйкозапентаеновая.
В. Обе.
Г. Ни одна.

1. Является кислотой ω-3.
2. Является кислотой ω-6.
3. Может синтезироваться из линолевой кислоты.
4. Может синтезироваться из линоленовой кислоты.

**4. Полиеновые жирные кислоты:**

А. Преимущественно связаны с 1 атомом углерода глицерина в молекуле фосфолипидов.
Б. Отщепляются от молекул фосфолипидов под действием фосфолипазы $A_2$.
В. Легко подвергаются перекисному окислению в отличие от насыщенных кислот.
Г. Преобладают в твердых животных жирах.

## 8.9.2. Задания

**1. Из каких жирных кислот синтезируются перечисленные ниже простагландины?**

А. 20:3.
Б. 20:4.
В. 20:5.

1. $PGE_1$.
2. $PGE_2$.
3. $PGF_{3\alpha}$.
4. $TXA_2$.

**2. Какие утверждения неверно характеризуют $PGH_2$?**

А. Содержит эндопероксидную группу.
Б. Содержит гидропероксидную группу.
В. Предшественник $TXA_2$.
Г. Предшественник $PGE_2$.
Д. Образуется при действии циклооксигеназы.

**3** Объясните механизм действия глюкокортикоидов на синтез простагландинов.

**4.**

А. $TXA_2$.
Б. $PGI_2$.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. $PGH_2$ является предшественником.
2. Вызывает сужение сосудов.
3. Стимулирует агрегацию тромбоцитов.
4. Продуцируется эритроцитами.
5. Содержит пятичленное кольцо.

**5. Основной биологический эффект $PGE_2$:**

А. Сужение сосудов.
Б. Расширение сосудов.
В. Ингибирование агрегации тромбоцитов.
Г. Стимуляция сокращений матки.
Д. Сокращение бронхов.

**6. Для лейкотриенов характерны следующие утверждения, кроме:**

А. Синтезируются из арахидоновой кислоты под действием липоксигеназы.
Б. Содержат 4 двойные связи.
В. Синтезируются клетками белой крови.
Г. Избыточная секреция может вызывать приступ бронхиальной астмы.
Д. Синтез ингибируется аспирином.

**7. Нестероидные противовоспалительные препараты оказывают противовоспалительное действие, ингибируя:**

А. Тромбоксансинтазу.
Б. Простагландинциклооксигеназу.
В. Липоксигеназу.
Г. Простагландинпероксидазу.
Д. Простациклинсинтазу.

**8.** Объясните механизм профилактического действия полиеновых жирных кислот рыбьего жира, снижающих риск тромбообразования у больных атеросклерозом.

---

# ТЕМА 8.10. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

## 8.10.1. Задания

**1. Какие жирные кислоты из перечисленных ниже наиболее подвержены свободнорадикальному окислению?**

А. Пальмитиновая.
Б. Арахидоновая.
В. Линоленовая.
Г. Олеиновая.
Д. Стеариновая.

**2.** При радиационном поражении повреждаются липиды мембран клеток, что проявляется в снижении прочности мембран эритроцитов, клеток эпителия слизистой оболочки кишечника и других клеток.

**Нарушение свойств мембран клеток связано с:**

А. Увеличением образования свободных радикалов в клетках под действием радиации.
Б. Активацией перекисного окисления липидов мембран.
В. Образованием гидроперекисей жирных кислот в липидах мембран.
Г. Нарушением проницаемости мембран и набуханием клеток.
Д. Все перечисленное верно.

**3. Какие из перечисленных веществ обладают антиоксидантным свойством:**

А. Каталаза.
Б. Витамин С.
В. Витамин $B_6$.
Г. Витамин Е.
Д. Каротин.

# ТЕМА 8.11. ПОПОЛНЕНИЕ ЗАПАСОВ ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ ИЗ ПИЩИ И ЗА СЧЕТ ЭНДОГЕННОГО СИНТЕЗА

## 8.11.1. Задания

1. **Выберите непосредственный предшественник мевалоната в синтезе холестерина и напишите его формулу:**
   А. Ацетил-КоА.
   Б. Изопентенилпирофосфат.
   В. Ацетоацетил-КоА.
   Г. 3-Гидрокси-3-метилглутарил-КоА.
   Д. Мевалонилпирофосфат.
2. **При диете с высоким содержанием холестерина снижается синтез этого стерина в печени, так как снижается активность следующих ферментов:**
   А. ГМГ-КоА-синтазы.
   Б. ГМГ-КоА-редуктазы.
   В. Мевалонаткиназы.
   Г. ГМГ-КоА-лиазы.
   Д. Скваленсинтазы.
3. **Выберите механизмы, которые обеспечивают снижение активности ключевого фермента синтеза холестерина в ситуации, описанной в тесте 2:**
   А. Частичный протеолиз.
   Б. Фосфорилирование.
   В. Аллостерическая регуляция.
   Г. Изменение скорости транскрипции гена.
   Д. Увеличение скорости деградации фермента.
4. При скармливании животным пищи, содержащей полностью меченный по углероду линолеил-холестерин, через 2 ч метку обнаружили в составе хиломикронов сыворотки крови. Отмечалась радиоактивность холестерина, эфиров холестерина и состава фракции ТАГ. Объясните результаты эксперимента, составив схемы:
   а) реакции расщепления линолеил-холестерина в тонкой кишке. Укажите вещества, участвующие во всасывании продуктов гидролиза;
   б) реакций ресинтеза ТАГ и эфиров холестерина, которые протекают в клетках энтероцитов и могут объяснить полученные результаты.
5. Объясните, как меняются скорость синтеза и содержание холестерина в сыворотке крови (повышается или понижается):
   а) при употреблении пищи с высоким содержанием холестерина;
   б) при употреблении пищи с низким содержанием холестерина.
6. Небольшие дозы радиации вызывают гибель части клеток тимуса, костного мозга, селезенки и некоторых других органов. В период восстановления у облученных животных увеличивается синтез холестерина в печени.
   а) представьте в виде схемы синтез холестерина;
   б) укажите, на какие нужды будет увеличено использование холестерина у облученных животных.
7. Во время обеда человек получил с продуктами животного происхождения 0,5 г холестерина.
   а) опишите путь пищевого холестерина в организме;
   б) укажите, может ли этот стерин попасть в клетки печени. Составьте схему, подтверждающую правильность вашего ответа;
   в) как изменится синтез эндогенного холестерина в слизистой оболочке кишечника и печени после еды?
   г) активность какого фермента синтеза холестерина непосредственно зависит от количества стеринов, поступивших с пищей? С помощью каких механизмов осуществляется его регуляция?
8. **У вегетарианцев холестерин образуется только за счет эндогенного синтеза.**
   а) в каких органах образуется холестерин?
   б) на какие нужды он используется в этих органах и тканях?
   в) как холестерин, синтезированный в печени, транспортируется в кровь?

26. Заказ № 2215.

# ТЕМА 8.12. ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ

## 8.12.1. Задания

**1. Желчные кислоты:**

А. Скоростьлимитирующей реакцией на пути образования холевой кислоты из холестерина является гидроксилирование в 7α-положение.

Б. Конъюгация холевой кислоты глицином или таурином происходит в кишечнике.

В. Вторичные желчные кислоты образуются под действием ферментов микрофлоры кишечника.

Г. Вторичные желчные кислоты плохо растворимы и практически полностью выводятся с фекалиями.

Д. Дезоксихолевая кислота образуется из хенодезоксихолевой кислоты при удалении – ОН-группы из положения 7 полициклического кольца.

**2. Какие нарушения в обмене липидов наблюдаются при недостаточном поступлении желчных кислот в кишечник?**

А. В фекалиях появляются нерасщепленные жиры.

Б. Отмечается недостаточность линолевой и линоленовой кислот.

В. Гиповитаминоз жирорастворимых витаминов A, D, E, K.

Г. Недостаточность незаменимых аминокислот.

Д. Желчь пересыщается холестерином.

3. Объясните, почему конъюгация первичных желчных кислот в печени увеличивает их амфифильность. Напишите реакцию образования одного из таких производных для холевой кислоты.

4. У женщин желчнокаменная болезнь зачастую является следствием высокого уровня эстрогенов в организме. Известно, что эстрогены угнетают синтез 7α-гидроксилазы, но увеличивают количество фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Объясните, почему изменения в обмене холестерина, вызванные эстрогенами, могут быть причиной болезни.

5. При гиперхолестеринемии используют холестираминовые смолы, которые увеличивают выведение части мицелл желчи с фекалиями. Составьте схему, объясняющую, почему введение холестираминовых смол может снизить концентрацию общего холестерина плазмы крови примерно на 10–15%.

---

# ТЕМА 8.13. ЛИПОПРОТЕИНЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ТРАНСПОРТЕ ХОЛЕСТЕРИНА

## 8.13.1. Задания

1. Выберите липопротеины, содержащие наибольшую концентрацию холестерина:

А. ХМ.

Б. ЛОНП.

В. ЛНП.

Г. ЛВП.

Д. ЛПП.

2.

А. ХМ.

Б. ЛОНП.

В. Оба.

Г. Ни один.

1. При контакте с ЛВП получают апоЕ и апоС-II.
2. Содержат наибольшее количество ТАГ.
3. Под действием липопротеинлипазы превращаются в ЛПП.
4. Подвергаются рецепторному эндоцитозу клетками периферических тканей.

3.

А. ЛВП$_3$.
Б. ЛВП$_2$.
В. Оба.
Г. Ни один.

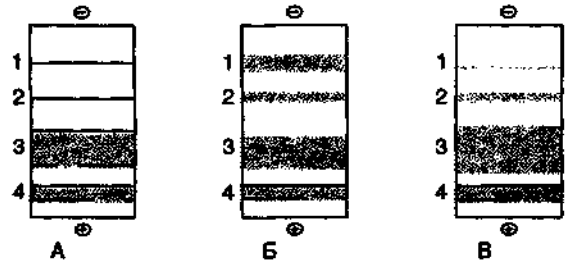
1. Основным ферментом частицы является лецитинхолестеролацилтрансфераза (ЛХАТ).
2. Является донором апоЕ и апоС-II для ХМ и ЛОНП.
3. Осуществляет транспорт эфиров холестерина в ХМ$_{ост}$, ЛОНП и ЛНП.
4. Основным аполипопротеином является В-100.

---

# ТЕМА 8.14. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА И ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ. ТИПЫ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ. АТЕРОСКЛЕРОЗ

## 8.14.1. Задания

1. Выполните лабораторные работы «Определение ЛНП в сыворотке крови» и «Определение холестерина в сыворотке крови ферментативно-колориметрическим методом».
2. Полученные результаты сравните с нормой (в норме концентрация ЛНП ниже 130 мг/дл, а концентрация холестерина равна 200±50 мг/дл, или 5,2±1,3 ммоль/л) и сделайте соответствующие выводы.
3. Ответьте на вопросы:
   а) при каких заболеваниях определяют эти показатели?
   б) какую диету следует рекомендовать человеку, у которого оба показателя выше нормы? Ответ поясните.
4. У здорового (А) и больных (Б и В) через 10 ч после еды взята кровь и проведено разделение липопротеинов сыворотки крови методом электрофореза в полиакриламидном геле. Зная, что основными факторами, от которых зависит электрофоретическая подвижность веществ, являются размер и заряд частиц, подберите на электрофореграмме здорового человека (А) к номеру каждой окрашенной полосы геля название соответствующей фракции липопротеинов: ЛВП, ЛОНП, ЛНП, хиломикроны. Сравните электрофореграммы больных Б и В с нормой и сделайте заключение:
   а) содержание каких липопротеинов повышено в крови больных Б и В?
   б) какими типами дислипопротеинемий страдают эти больные?




5. При диспансерном обследовании пациентов А и Б в возрасте 40 лет содержание общего холестерина у них оказалось равным 260 мг/дл (7,2 ммоль/л).
   а) можно ли говорить, что у этих пациентов имеется равная предрасположенность к атеросклерозу?
   б) на содержание каких компонентов необходимо исследовать кровь этих людей?
6. В стационар поступил больной 24 лет с симптомами ИБС. В ходе обследования обнаружилось, что у больного липопротеины содержат малоактивный фермент ЛХАТ.
   а) напишите реакцию, которую катализирует ЛХАТ;
   б) какие фракции липопротеинов богаты ЛХАТ?
   в) почему недостаточность ЛХАТ может привести к развитию атеросклероза?

7. а) назовите липопротеины, концентрацию которых необходимо контролировать в ходе лечения больного атеросклерозом.

   б) нарисуйте липидограммы здорового и больного, у которого причиной атеросклероза стала недостаточность ЛНП рецепторов. Липидограммы получены через 10 ч после приема пищи.

8. При обследовании пациента, поступившего в клинику с сердечным приступом, лечащий врач обнаружил ряд факторов риска развития атеросклероза: сидячий образ жизни, полнота, повышенное артериальное давление, гиперлипидемия и инсулиннезависимый сахарный диабет. Лабораторные исследования показали, что после 14 ч голодания уровень глюкозы составил 214 мг/дл (норма менее 115 мг/дл), общего холестерина – 314 мг/дл (норма 200±50 мг/дл), ТАГ – 295 мг/дл (норма приблизительно 160 мг/дл) и холестерина ЛВП – 24 мг/дл (норма более 35 мг/дл).

Лечащий врач рекомендовал ему низкокалорийную диету, ловастатин, полиен и холестирамин или колестипол. Объясните правомерность каждого из назначений врача.

# РАЗДЕЛ 9. **ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ**

9.1. Роль соляной кислоты и пепсина в переваривании белков
9.2. Переваривание белков в желудочно-кишечном тракте
9.3. Использование определения активности трансаминаз в клинической практике
9.4. Обмен аммиака
9.5. Метаболические нарушения цикла мочевины. Диагностика нарушений орнитинового цикла
9.6. Значение экскреции аммиака для поддержания кислотно-щелочного равновесия
9.7. Обмен безазотистого остатка аминокислот
9.8. Синтез заменимых аминокислот
9.9. Роль глутамата в метаболизме аминокислот
9.10. Обмен отдельных аминокислот (Сер, Гли, Мет, Фен, Тир, Гис)
9.11. Биогенные амины: синтез, инактивация, биологическая роль

# ТЕМА 9.1. РОЛЬ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ПЕПСИНА В ПЕРЕВАРИВАНИИ БЕЛКОВ

**Таблица 9.1.** Компоненты желудочного сока в норме и при патологических состояниях

| Заболевание | pH | Кислотность | | | Пепсин | Фактор Касла | Молочная кислота | Кровь |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | общая | связанная HCl | свободная HCl | | | | |
| Норма | 1,5–2,0 | 40–60 | 20–30 | 20–40 | + | + | – | – |
| Гиперацидный гастрит | 1,0 | 80 | | 40 | + | ± | – | – |
| Гипоацидный гастрит | 2,5 | 40 | | 20 | ± | ± | ± | – |
| Ахилия | 7,0 | 20 | | – | – | – | + | – |
| Язва желудка | 1,5 | 60 | | 40 | + | + | – | + |
| Рак желудка | 2,0 | 40–60 | | 20 | + | + | + | + |

1. Определение кислотности желудочного сока используется для диагностики различных заболеваний желудка (табл. 9.1).

- **Общая кислотность желудочного сока** – это совокупность всех кислотореагирующих веществ желудочного сока, представляющая собой секрет желудка, собираемый в течение 1 ч после предварительного отбора секрета, содержащегося в желудке.
- **Связанная соляная кислота** – это соляная кислота, связанная с белками и продуктами их переваривания.
- **Свободная соляная кислота** – это соляная кислота, остающаяся в избытке.
- **Кислотность желудочного сока выражается в титрационных единицах** (ТЕ) – количество 0,1 М NaOH в миллилитрах, затраченное на титрование 100 мл желудочного сока по определенному индикатору.

  **Кислотность желудочного сока в норме:**
  общая 40–60 ТЕ;
  связанная HCl 20–30 ТЕ;
  свободная HCl 20–40 ТЕ.
  **pH желудочного сока в норме 1,5–2,0.**
- При диагностике заболеваний желудка, кроме биохимических анализов, обязательно проводят **рентгенологические и эндоскопические исследования, биопсию.**
- **Внутренний фактор** (фактор **Касла**), который вырабатывается в париетальных клетках желудка, **способствует всасыванию витамина $B_{12}$** в тонкой кишке. Отсутствие этого витамина приводит к развитию различных видов анемий.
- **Молочная кислота в норме в желудочном соке отсутствует.** Образуется при уменьшении содержания или отсутствии свободной соляной кислоты в результате размножения молочно-кислых бактерий или при **злокачественных опухолях желудка.**

## 9.1.1. Задания

1. Выполните лабораторную работу «Определение кислотности желудочного сока».
2. а) **укажите, на какие фрагменты расщепится указанный пептид в желудке:**
   Ала–Глу–Фен–Вал–Тир–Сер–Про.
   б) **соляная кислота в желудке:**
   А. Денатурирует белки.
   Б. Оказывает бактерицидное действие.
   В. Активирует пепсиноген.
   Г. Создает оптимум pH для пепсина.
   Д. Активирует липазу.
   в) **для переваривания белков в желудке необходимы:**
   А. Секреция HCl.
   Б. Образование пепсиногена.
   В. Активация пепсиногена.
   Г. Образование молочной кислоты.
   Д. Фактор Касла.
3. Решите задачи, используя данные табл. 9.1:
   А. В желудочном соке больного обнаружена молочная кислота. Какие заболевания предполагают присутствие этого компонента? Какие компоненты желудочного сока нужно определить дополнительно, чтобы уточнить диагноз?
   Б. При анализе желудочного сока пациента в нем обнаружена кровь; общая кислотность 60 ТЕ. Какие заболевания можно предположить на основании этих данных? Какие дополнительные исследования необходимо провести для установления окончательного диагноза?

# ТЕМА 9.2. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

Основные протеазы синтезируются в клетках желудка, поджелудочной железы и кишечника (рис. 9.1).

**В желудке** белки пищи денатурируются и гидролизуются на олигопептиды.

**В кишечнике** панкреатические пептидазы продолжают гидролиз олигопептидов до ди- и трипептидов и свободных аминокислот.

Короткие пептиды расщепляются до **свободных аминокислот в пристеночном слое** или **в клетках кишечного эпителия** под действием экзопептидаз.

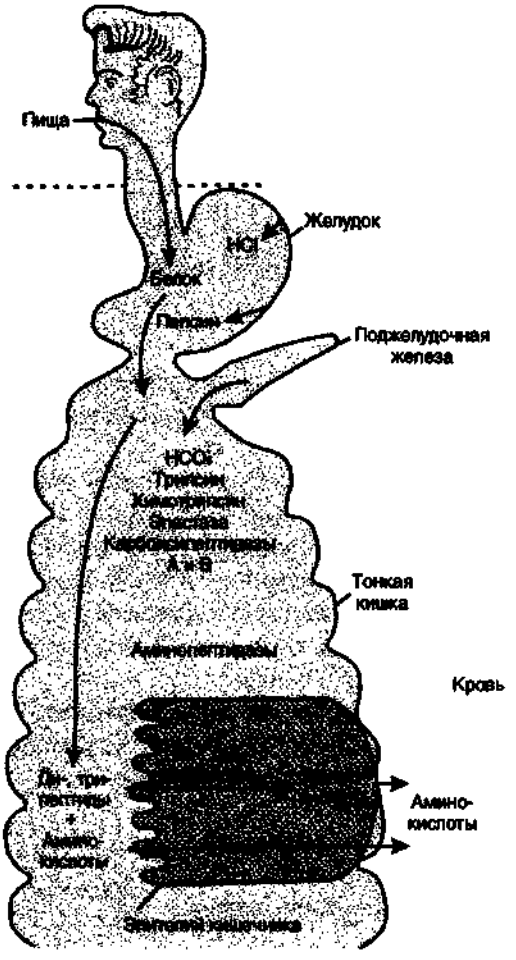



**Рис. 9.1.** Переваривание белков в желудочно-кишечном тракте.

## 9.2.1. Задания

1. **Подберите к каждому из перечисленных ферментов место его синтеза:**
   А. Дипептидаза.
   Б. Пепсин.
   В. Трипсин.
   Г. Карбоксипептидаза.
   Д. Аминопептидаза.
   1. Слизистая оболочка желудка.
   2. Поджелудочная железа.
   3. Слизистая оболочка кишечника.
2. **Подберите к перечисленным проферментам соответствующие активаторы:**
   А. Трипсин.
   Б. Энтеропептидаза.
   В. Пепсин.
   Г. Эластаза.
   1. Химотрипсиноген.
   2. Пепсиноген.
   3. Трипсиноген.
   4. Прокарбоксипептидаза.
   5. Проэластаза.
3. Почему резекция большей части желудка при язве не сказывается решающим образом на переваривании белков?
4. Экспериментальным животным скармливали белковую смесь, содержащую полипептидные фрагменты следующего состава:
   Цис–Мет–Арг–Гли–Ала–Фен–Вал–Сер.
   а) под действием каких ферментов кишечника при переваривании данного фрагмента белка появятся пептиды, С-концевыми аминокислотами которых являются Арг и Фен?
   б) к какой группе пептидаз относятся данные ферменты?
5. В состав пищи, которую скармливали животным, входили пептиды следующего состава:

Ала$^{1}$–Сер$^{2}$–Гли$^{3}$–Тир$^{4}$–Гис$^{5}$–Фен$^{6}$–Лиз$^{7}$–Три$^{8}$–Вал$^{9}$–Лей.

Назовите ферменты и соответствующие связи, которые они расщепляют:
   а) в желудке;
   б) в просвете тонкой кишки;
   в) в слизистой оболочке тонкой кишки.

# ТЕМА 9.3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТРАНСАМИНАЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

## 9.3.1. Задания

1. Выполните лабораторную работу «Определение активности АСТ в сыворотке крови».
2. АЛТ и АСТ – органоспецифические ферменты, в норме в крови активность их мала – 5–40 Ед/л. Запомните, что:

- **Определение активности АЛТ и АСТ применяется для диагностики заболеваний миокарда и печени**, в частности при отравлении хлорорганическими соединениями, используемыми на химических производствах ($CCl_4$, хлороформ и др.).
- Особенно важное значение для диагностики имеет **повышение активности АЛТ при безжелтушных формах вирусного гепатита.**
- **Для дифференциальной диагностики заболеваний печени и сердца** определяют **соотношение активности АСТ и АЛТ** в сыворотке крови – **коэффициент де Ритиса**, который в норме составляет ~ 1,33±0,42.
- **При гепатитах** активность АЛТ увеличивается в 6–8 раз по сравнению с нормой, а АСТ – в 2–4 раза (рис. 9.2). Коэффициент де Ритиса уменьшается примерно до 0,6. Однако при **циррозе печени** коэффициент де Ритиса приближается к 1,0 вследствие развивающегося некроза тканей и выхода в кровь митохондриальной фракции АСТ.

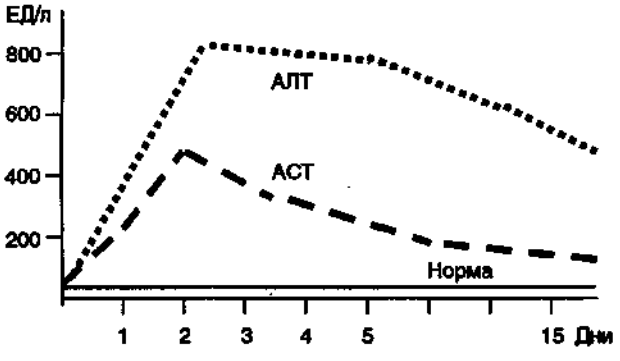



**Рис. 9.2.** Активность АЛТ и АСТ сыворотки крови при остром гепатите.

- **При инфаркте миокарда** активность АСТ увеличивается в 8–10 раз, а АЛТ – в 1,5–2 раза (рис. 9.3). Коэффициент де Ритиса значительно увеличивается. При **стенокардии, пороках сердца, инфаркте легкого** активность аминотрансфераз в крови не увеличивается.

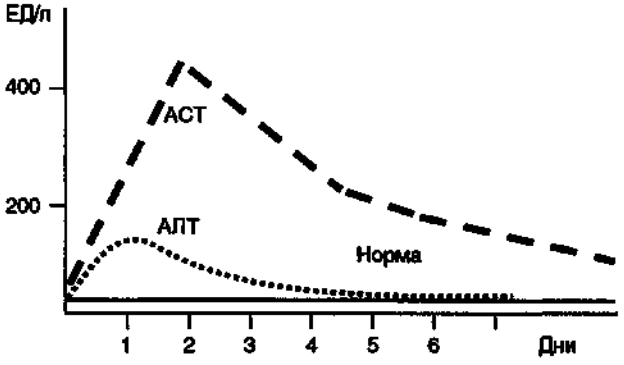



**Рис. 9.3.** Активность АЛТ и АСТ сыворотки крови при инфаркте миокарда.

3.
   а) объясните, почему при инфаркте миокарда и гепатите увеличивается активность АЛТ и АСТ в крови больных;
   б) при обследовании работников объединения «Химчистка» у одной из сотрудниц обнаружено увеличение активности АЛТ в крови в 7, а АСТ – в 2 раза по сравнению с нормой. Каковы причины изменения в крови уровня ферментов?
   в) проводилось определение активности АЛТ и АСТ в крови больных.

**Какое заболевание можно предположить у пациентов, если коэффициент де Ритиса составляет:**

А. Почечнокаменная болезнь.
Б. Гепатит.
В. Инфаркт миокарда.
Г. Пневмония.
Д. Практически здоров.

1. 6,0.
2. 0,5.
3. 1,3.

# ТЕМА 9.4. **ОБМЕН АММИАКА**

Содержание аммиака в крови в норме 0,4–0,7 мг/л.

## 9.4.1. **Задания**

1. Перечислите соединения, являющиеся источниками аммиака в клетках.
2. Закрепите знания о различных путях обезвреживания аммиака в разных тканях (мозг, мышцы, печень), ответив на вопросы (рис. 9.4):
   а) каковы основные транспортные формы, которые переносят аммиак из всех тканей в почки и печень?
   б) в виде какого соединения происходит перенос аммиака из мышц в печень?
   в) напишите основную реакцию обезвреживания аммиака в печени, назовите фермент и его локализацию в клетке.
   г) в составе какого соединения выводится из организма 90% азота. В каком органе синтезируется это соединение?
   д) какой фермент активируется в почках при ацидозе? Напишите реакцию, которую он катализирует;
   е) какие азотсодержащие соединения появляются в крови в постабсорбтивный период в больших количествах? Перечислите реакции (процессы), активация которых приводит к появлению избытка этих веществ (рис. 9.4).
3. При исследовании ткани печени новорожденного с тяжелой гипераммониемией обнаружено снижение активности карбамоилфосфатсинтетазы I. Активность фермента определяли в цитоплазме, митохондриях, ядрах, лизосомах. В каких фракциях содержится этот фермент? Как изменилось содержание мочевины по сравнению с нормой?
4. Объясните, почему больным с тяжелой формой вирусного гепатита (поражение до 80% клеток паренхимы печени) ограничивают потребление белков пищи.
5. Описано успешное лечение больной в возрасте 22 лет с аргининосукцинатурией. Введение кетоаналогов валина, лейцина, изолейцина и фенилаланина на фоне малобелковой диеты в течение 2 нед вызвало снижение концентрации аммиака в плазме с 90 до 40 мкг/дл, а выведение аргининосукцината снизилось с 2 до 0,8 г в сутки. Объясните механизм лечебного действия кетоаналогов (снижение концентрации аммиака и аргининосукцината).

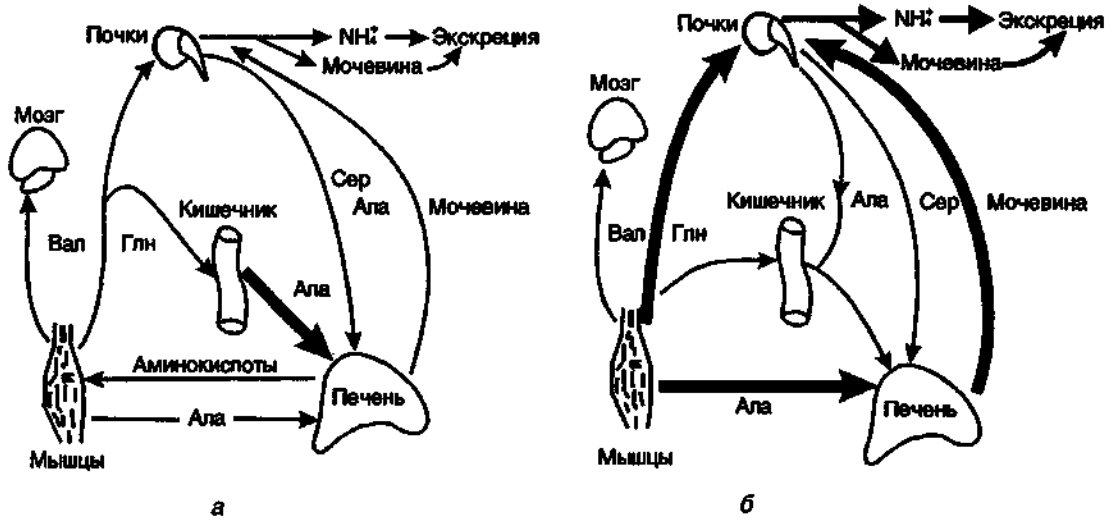



**Рис. 9.4.** Транспорт аминокислот между органами и тканями.
*а* – в абсорбтивный период в состоянии покоя; *б* – в постабсорбтивный период при интенсивной физической работе.
Толщина стрелок характеризует интенсивность транспорта аминокислот.

# ТЕМА 9.5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ. ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ОРНИТИНОВОГО ЦИКЛА

Основной **причиной гипераммониемии** является дефект ферментов орнитинового цикла в печени в результате поражений печени (цирроз, гепатит) или генетических нарушений.

Различные типы гипераммониемии диагностируют путем определения содержания аммиака в крови, метаболитов орнитинового цикла в крови и моче, активности фермента в биоптатах печени.

**Основной диагностический признак** – повышение концентрации аммиака в крови. Однако в большинстве хронических случаев уровень аммиака может повышаться только после белковой нагрузки или в течение острых осложненных заболеваний.

**Лечение** больных с различными дефектами орнитинового цикла в основном направлено на **снижение концентрации аммиака в крови** за счет малобелковой диеты и стимуляцию его **выведения в обход нарушенных реакций** путем связывания и выведения $NH_3$ в составе фенилацетилглутамина и гиппуровой кислоты; повышения концентрации промежуточных метаболитов цикла, образующихся вне блокируемых реакций (рис. 9.5).

## 9.5.1. Задания

1. В 1962 г. впервые была описана семейная гипераммониемия – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Оно характеризуется стойким увеличением содержания в крови аммиака и полным отсутствием цитруллина. Основные клинические симптомы связаны с поражением ЦНС.
   а) напишите реакцию, которая блокирована при данной патологии.
   б) как изменится суточное выделение мочевины при этой патологии?
   в) почему состояние больных улучшится после введения глутаминовой кислоты?
   г) как повлияет на состояние больного введение цитруллина?
2. Экспериментальному животному вводили смесь аминокислот, содержащую орнитин с $^{15}N$ в

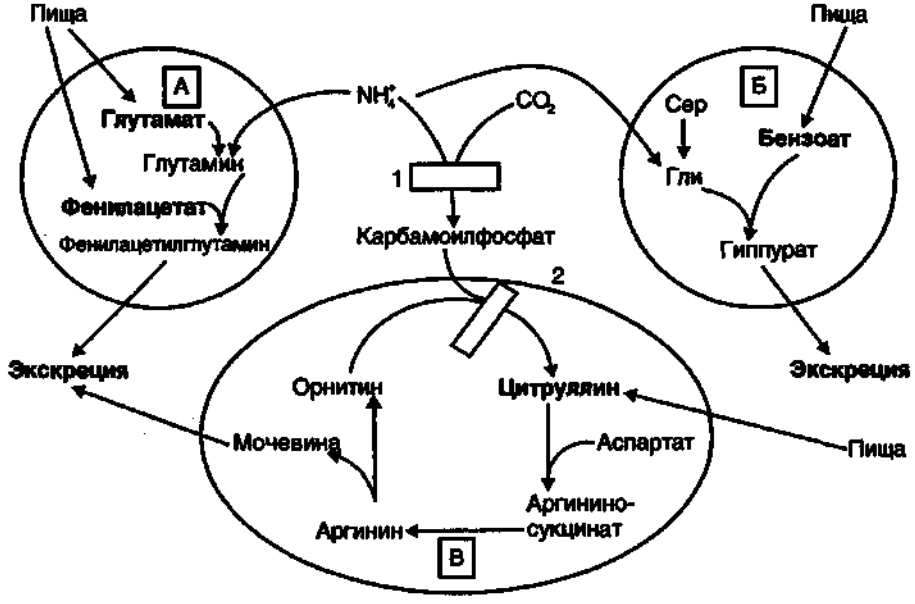



**Рис. 9.5.** Пути выведения аммиака при включении в диету глутамата, фенилацетата (А), бензоата (Б) и цитруллина (В). 1 и 2 – ферментные блоки.

α-аминогруппе. **В каких метаболитах орнитинового цикла окажется этот меченый атом?**

А. Цитруллин.
Б. Аргинин.
В. Мочевина.
Г. Аргининосукцинат.
Д. Аспартат.

3. Другому экспериментальному животному вводили смесь аминокислот, содержащую орнитин с $^{15}N$ в δ-аминогруппе. **В каких метаболитах орнитинового цикла окажется этот атом азота?**

А. Цитруллин.
Б. Аргининосукцинат.
В. Аргинин.
Г. Мочевина.
Д. Аспартат.

4. Цитруллинемия проявляется рвотой, нарушением сознания, судорогами.

а) **наследственный дефект какого из ферментов орнитинового цикла является причиной указанных нарушений?**

А. Карбамоилфосфатсинтетаза I.
Б. Орнитинкарбамоилтрансфераза.
В. Аргининосукцинатсинтетаза.
Г. Аргининосукцинатлиаза.
Д. Аргиназа.

б) почему использование в диете больших доз глутамата облегчает состояние больных с цитруллинемией?

5. Выполните лабораторную работу «Определение мочевины в сыворотке крови и моче».

**Содержание мочевины в сыворотке крови в норме составляет 2,5–8,4 ммоль/л (15–50 мг/дл).**

6. **При каких состояниях в сыворотке крови может быть обнаружено повышенное содержание мочевины?**

А. При усиленном распаде тканевых белков (раковая кахексия).
Б. При значительном поступлении белков с пищей.
В. При нарушении фильтрационной способности почек.
Г. При значительных поражениях паренхимы печени (гепатит).
Д. При дефекте ферментов орнитинового цикла.

7. У больного концентрация мочевины в сыворотке крови составила 1,4 ммоль/л, в моче – 16 г/сут. **Выберите метаболиты, концентрация которых повышена в крови у этого больного:**

А. Глутамин.
Б. Аммиак.
В. Глутамат.
Г. α-Кетоглутарат.
Д. Аланин.

---

# ТЕМА 9.6. ЗНАЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ АММИАКА ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Часть **глутамина** кровью транспортируется **в почки**, где под действием **глутаминазы** распадается на глутаминовую кислоту и аммиак. **Экскреция аммиака составляет около 0,5 г/сут.** Этот процесс необходим для удаления избытка протонов и анионов кислот ($Cl^-$, $SO_4^{2-}$) из крови.

## 9.6.1. Задания

1. Запишите реакцию, катализируемую глутаминазой, и реакцию связывания $H^+$.
2. а) как изменится содержание солей аммония в моче при:

А. Увеличится.
Б. Уменьшится.
В. Не изменится.

1. Диете с низким содержанием калия и натрия.
2. Метаболических ацидозах.
3. Диете с высоким содержанием натрия и калия.

б) при интенсивной мышечной работе в клетках скелетных мышц активно происходит дезаминирование АМР. Объясните биологическое значение этого процесса. Для ответа на вопрос вспомните:

1. за счет какого процесса получают энергию интенсивно работающие мышцы в первые минуты?
2. какой метаболит накапливается в этих условиях?
3. почему в мышцах почти не происходит дезаминирования аминокислот?

# ТЕМА 9.7. ОБМЕН БЕЗАЗОТИСТОГО ОСТАТКА АМИНОКИСЛОТ

Синтез глюкозы из аминокислот в организме человека происходит практически постоянно, но особенно усиливается при голодании, преимущественно белковом питании и некоторых патологических состояниях (сахарный диабет). При голодании источником аминокислот для глюконеогенеза служат белки мышц, печени, соединительной и ряда других тканей.

## 9.7.1. Задания

1. Известно, что кортизол стимулирует глюконеогенез в печени. **Как изменится обмен аминокислот при явлениях гиперкортицизма (повышенная секреция кортизола корой надпочечников)?**
   А. Уменьшится синтез экскретируемых белков печени.
   Б. Индуцируется синтез ферментов орнитинового цикла.
   В. Индуцируется синтез ферментов катаболизма аминокислот.
   Г. Увеличится распад тканевых белков.
   Д. Репрессируется синтез ферментов орнитинового цикла.
2. Через 60 мин после введения раствора глюкозы в желудок крысам, голодавшим в течение 12 ч, наблюдалось значительное (на 55%) снижение в крови концентрации таких аминокислот, как лейцин, изолейцин, триптофан и т.д. Объясните, почему это произошло.
3. На изолированных гепатоцитах исследовали синтез глюкозы из аминокислот. Для этого к культуре клеток добавляли различные аминокислоты и регистрировали скорость образования глюкозы. В контрольном опыте (без добавления аминокислот) скорость глюконеогенеза составляла 0,15 мкмоль глюкозы в минуту. При введении в инкубационную среду аланина, пролина и глутаминовой кислоты скорость увеличивалась до 0,17–0,18 мкмоль/мин, а при добавлении лизина или лейцина не изменялась. Объясните, почему это произошло. Напишите реакции глюконеогенеза из аланина до образования фосфоенолпирувата.
4. После инъекции инсулина развивается гипогликемическое состояние, которое, однако, быстро ликвидируется при введении глутаминовой кислоты. Объясните, почему глутаминовая кислота нормализует уровень глюкозы в крови. Ответ поясните схемой.

---

# ТЕМА 9.8. СИНТЕЗ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ

## 9.8.1. Задания

1. **Какие соединения используются для синтеза заменимых аминокислот?**
   А. α-Кетоглутарат.
   Б. Глюкоза.
   В. Пируват.
   Г. Оксалоацетат.
   Д. Сукцинат.
2.
   А. Глутамин.
   Б. Аланин.
   В. Глутамат.
   Г. Серин.
   Д. Аспартат.
   1. Участвует в синтезе пролина.
   2. Синтезируется из 3-фосфоглицерата.
   3. Образуется в реакции трансаминирования с пируватом.

# ТЕМА 9.9. РОЛЬ ГЛУТАМАТА В МЕТАБОЛИЗМЕ АМИНОКИСЛОТ

## 9.9.1. Задания

1. **Используя рис. 9.6, выберите правильные ответы. Глутаминовая кислота играет важную роль в обмене аминокислот, так как:**
   А. Является универсальным донором аминогрупп в реакциях трансаминирования и используется для синтеза аминокислот.
   Б. Подвергается прямому окислительному дезаминированию.
   В. Необходима для непрямого дезаминирования большинства аминокислот.
   Г. Снижает концентрацию аммиака в тканях.
   Д. Необходима для синтеза глутамина в тканях.

2. Больному с гипераммониемией вводили глутамат для улучшения его состояния. Объясните лечебный эффект глутамата, напишите соответствующую реакцию.

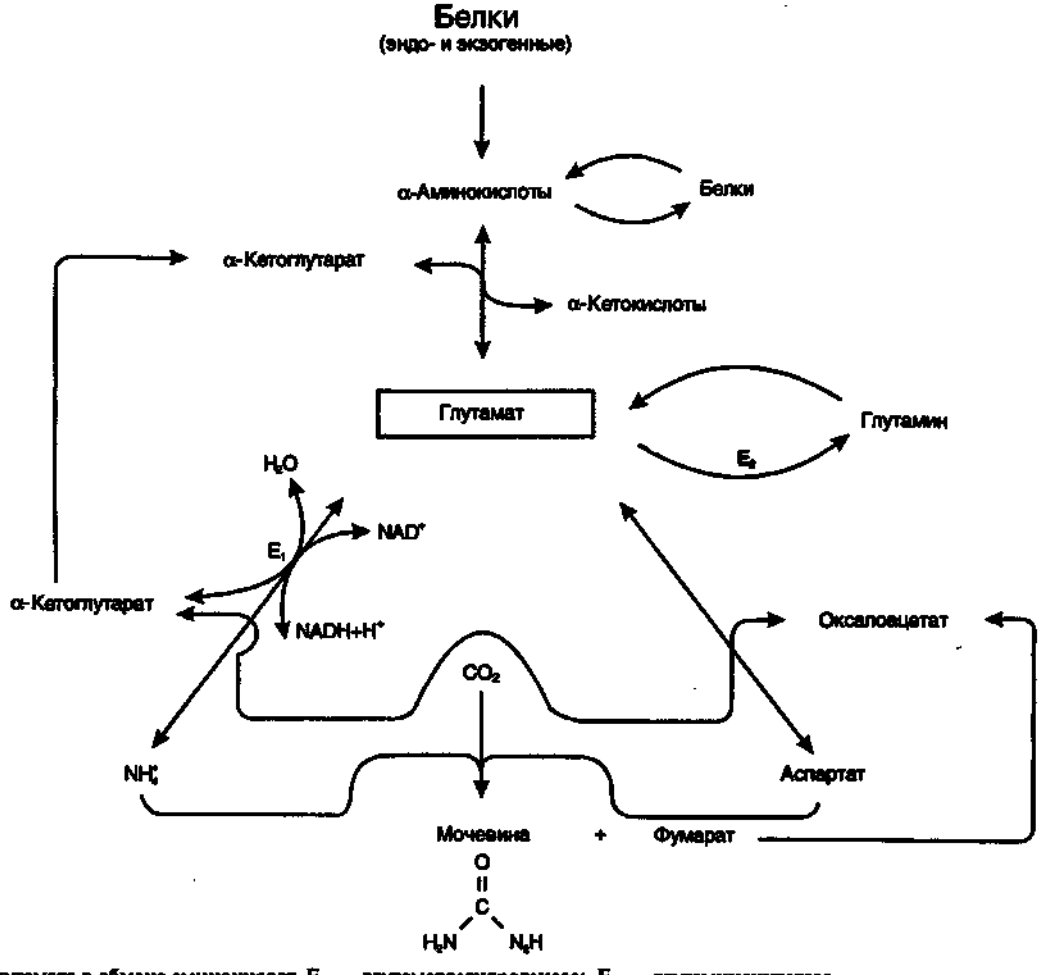



**Рис. 9.6.** Роль глутамата в обмене аминокислот. $E_1$ – глутаматдегидрогеназа; $E_2$ – глутаминсинтетаза.

# ТЕМА 9.10. ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ (Сер, Гли, Мет, Фен, Тир, Гис)

**Серин, глицин и метионин** являются предшественниками многих биологически активных соединений в клетке. Обмен этих аминокислот связан с некоторыми витаминами.

## 9.10.1. Задания

**1. Витамины, участвующие в метаболизме Сер и Гли:**

А. Биотин.
Б. Фолиевая кислота.
В. Тиамин.
Г. Пиридоксин.
Д. Рибофлавин.

**2. $H_4$-фолат участвует в:**

А. Реакциях декарбоксилирования.
Б. Синтезе пуриновых нуклеотидов.
В. Реакциях трансаминирования.
Г. Переносе одноуглеродных фрагментов.
Д. Синтезе тимидиловой кислоты.

**3.**

А. Метилен-$H_4$-фолат.
Б. Метенил-$H_4$-фолат.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Необходим для синтеза нуклеотидов.
2. Используется для синтеза тимидиловой кислоты.
3. Участвует в синтезе креатина.
4. Участвует в синтезе пуринового ядра.

**4. Какие процессы обмена будут нарушены при гиповитаминозе фолиевой кислоты?**

А. Синтез метионина из гомоцистеина.
Б. Синтез пуриновых нуклеотидов.
В. Образование S-аденозилметионина.
Г. Превращение серина в глицин.
Д. Катаболизм глицина.

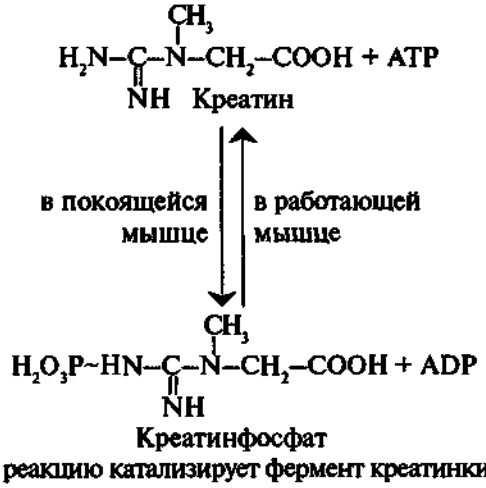
**5. Сульфаниламидные препараты оказывают антибактериальное действие, так как они:**

А. Являются структурными аналогами n-аминобензойной кислоты.
Б. Переносят одноуглеродные фрагменты.
В. Являются ингибиторами ферментов синтеза фолиевой кислоты у бактерий.
Г. Участвуют в синтезе нуклеиновых кислот у бактерий.
Д. Используются в качестве псевдосубстратов бактериями.

**Решите задачи.**

6. Кролику ввели серин с меченым атомом азота ($^{15}N$). Через некоторое время метка была обнаружена в составе креатина. Напишите реакции, в результате которых это произошло. Проследите положение меченого азота в метаболитах процесса.
7. Гиповитаминоз фолиевой кислоты приводит к возникновению мегалобластной анемии.
   а) объясните механизм возникновения этого заболевания;
   б) нарушение метаболизма каких аминокислот возможно при этом заболевании?
8. Творог содержит все незаменимые аминокислоты. Известно, что при жировом перерождении печени больным рекомендуют употреблять в пищу много творога. Объясните, почему такая диета может улучшить состояние больного. Для этого:
   а) вспомните название и состав частиц, участвующих в транспорте триацилглицеринов из печени (см. раздел 8);
   б) напишите реакцию синтеза холина и укажите, какая из незаменимых аминокислот необходима для этого;
   в) напишите формулу фосфолипида, в состав которого входит холин.
9. Животному ввели метионин, меченный по метильной группе ($^{14}C$). Через некоторое время метка была обнаружена в составе адреналина. Напишите реакцию, в результате которой это произошло. Укажите, в какой ткани протекает эта реакция.
10. Выполните лабораторную работу «Определение креатинина в моче».
    Содержание креатинина определяются для оценки функционального состояния мышц и почек.

• **Креатин** в мышцах превращается в креатинфосфат – макроэргическое соединение, являющееся резервной формой энергии в мышечной и нервной тканях. Содержание креатинфосфата в покоящейся мышце в 8 раз выше, чем АТР.




Креатинфосфат

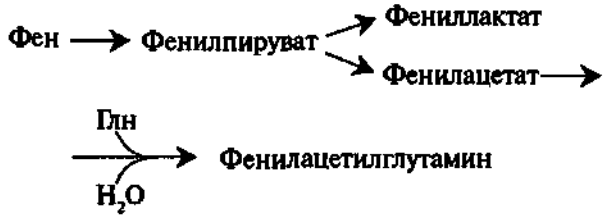
Эту реакцию катализирует фермент креатинкиназа.

- **Креатинфосфат** играет важную роль в обеспечении работающей мышцы энергией в начальный период физической работы.
- В работающей мышце концентрация АТР некоторое время остается постоянной, а креатинфосфата – быстро снижается. Часть образовавшегося креатина превращается в креатинин, который выводится с мочой (норма 0,3–0,8 г/сут).
- **При уменьшении массы мышц** вследствие длительного отрицательного азотистого баланса, при состояниях, ведущих к атрофии мышц, **выделение креатинина снижается** (голодание, диабет, гипертиреоз и др.).

Вспомнив локализацию реакций синтеза креатина и функцию его в организме, ответьте, почему креатин является нормальным компонентом плазмы.

**Метаболизм фенилаланина и тирозина** в разных тканях приводит к образованию различных биологически активных соединений. **Дефекты** некоторых **ферментов** обмена этих аминокислот проявляются как наследственные заболевания (**энзимопатии**).

**В печени фенилаланин метаболизируется двумя путями.** Большая его часть (80%) **превращается в тирозин** под действием фермента фенилаланингидроксилазы при участии кофермента тетрагидробиоптерина – ТГБП (см. часть I). Небольшое количество метаболизируется альтернативным путем:




Конъюгат фенилацетата с глутамином выводится с мочой. При нормальной активности фенилаланингидроксилазы этот путь не имеет большого значения. Он становится главным при нарушении основного пути катаболизма фенилаланина.

Дефект фенилаланингидроксилазы приводит к **фенилкетонурии**. Известны 2 формы этого заболевания:

**Классическая** – наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене фенилаланингидроксилазы. Наиболее тяжелые проявления – нарушение умственного и физического развития, судорожный синдром.

**Вариантная** (коферментзависимая гиперфенилаланинемия) – следствие мутаций в генах, контролирующих метаболизм **тетрагидробиоптерина** (см. рис. 9.13, часть I). Клинические проявления близки, но не во всем совпадают с классической формой.

- Тяжелые проявления фенилкетонурии связаны с токсическим действием на клетки мозга высоких концентраций фенилаланина, фенилпирувата и фениллактата. Большие концентрации Фен ограничивают транспорт Тир и Три через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейромедиаторов.
- Тетрагидробиоптерин необходим для реакций гидроксилирования не только Фен, но и Тир и Три, поэтому при недостатке этого кофермента нарушается метаболизм всех 3 аминокислот, в том числе синтез нейромедиаторов – катехоламинов и серотонина. Заболевание характеризуется тяжелыми неврологическими нарушениями и ранней смертью («злокачественная» фенилкетонурия).
- Нарушение катаболизма Тир в печени на стадии гомогентизиновой кислоты приводит к заболеванию **алкаптонурия** («черная моча»). Для алкаптонурии характерно выделение с мочой гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь кислородом воздуха, образует черные пигменты – алкаптоны. Болезнь врожденная, связанная с **дефектом фермента диоксигеназы гомогентизиновой кислоты.**

**11. Подберите к каждой пронумерованной реакции обмена фенилаланина и тирозина соответствующий фермент:**

А. Тирозинтрансаминаза.
Б. Диоксигеназа гомогентизиновой кислоты.
В. Фенилаланингидроксилаза.
Г. Фенилпируватдегидрогеназа.
Д. Диоксифенилаланиндекарбоксилаза.

1. Фен → Тир.
2. Тир → п-Оксифенилпируват.
3. Гомогентизиновая кислота → Фумарилацетоацетат.
4. ДОФА → Дофамин.

**12. Нарушения каких реакций могут вызвать следующие заболевания:**

А. Фен → Фенилпируват.
Б. Фен → Тир.
В. Тир → Тироксин.
Г. Гомогентизиновая кислота → Фумарилацетоацетат.
Д. Тир → Меланины.

1. Альбинизм.
2. Алкаптонурия.
3. Микседема (гипотиреоз).
4. Фенилкетонурия.

13.

А. Алкаптонурия.
Б. Фенилкетонурия.
В. Оба.
Г. Ни одно.

1. Наследственное заболевание, связанное с нарушением катаболизма Фен и Тир в печени.
2. Заболевание обусловлено дефектом диоксигеназы гомогентизиновой кислоты.
3. Заболевание связано с недостаточностью фермента в надпочечниках.
4. Сопровождается выведением больших количеств фениллактата и фенилацетата.

**Решите задачи**

14. Пептид, поступивший в организм с пищей, содержал фенилаланин, все атомы углерода которого были мечены $^{14}C$. Позже меченые атомы были обнаружены в ацетоацетате и глюкозе. Объясните полученные результаты, написав соответствующие схемы.
15. а) дополните схему пути обмена тирозина в меланоцитах, подставив вместо цифр названия промежуточных метаболитов:

Тир → 1 → 2 → Меланины

б) при наследственном дефекте одного из ферментов этого метаболического пути у больных нарушено образование пигментов (альбинизм), увеличена чувствительность к солнечному свету.

1. Назовите фермент, дефект которого приводит к данному заболеванию.
2. Напишите реакцию, которая будет блокирована при отсутствии этого фермента.

16. В моче больного обнаружено значительное количество гомогентизиновой кислоты. Дефект какого фермента обмена тирозина можно предположить? Напишите реакцию, которую катализирует этот фермент.
17. У ребенка 1,5 мес в крови содержание фенилаланина составляет 35 мг/дл (норма 1,4–1,9 мг/дл), содержание фенилпирувата в моче – 150 мг/сут (норма 5–8 мг/сут). На основании представленных данных сделайте вывод о заболевании и его причинах. Напишите реакцию, которая блокирована при этом заболевании, и укажите альтернативный путь метаболизма субстрата.

---

# ТЕМА 9.11. БИОГЕННЫЕ АМИНЫ: СИНТЕЗ, ИНАКТИВАЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Образование аминов путем удаления α-карбоксильной группы у некоторых аминокислот происходит во всех организмах. У млекопитающих некоторые амины, образующиеся при декарбоксилировании аминокислот, выполняют важные биологические функции.

## 9.11.1. Задания

1. **Подберите к каждому из указанных биогенных аминов аминокислоту-предшественник:**

А. Глутамат.
Б. Серин.
В. Гистидин.
Г. Триптофан.
Д. Тирозин.

1. Гистамин.
2. ГАМК.
3. Серотонин.
4. Ацетилхолин.

2.

А. ГАМК.
Б. Гистамин.
В. Дофамин.
Г. Ацетилхолин.
Д. Серотонин.

1. Образуется в тучных клетках соединительной ткани.
2. Предшественником является серин.
3. Ингибирует передачу нервных импульсов.

3. **Для образования биогенных аминов необходимы ферменты:**

А. Аминотрансфераза.
Б. Оксидаза.
В. Декарбоксилаза.
Г. Трансметилаза.
Д. Дегидрогеназа.

**4.**

А. Норадреналин.
Б. Гистамин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Синтезируется в мозговом слое надпочечников.
2. Предшественником является тирозин.
3. Увеличивает секрецию желудочного сока.
4. Является тормозным медиатором.

**5.** Выберите коферменты, необходимые для синтеза и инактивации биогенных аминов:

А. FAD.
Б. $NAD^+$.
В. FMN.
Г. Тиаминпирофосфат.
Д. Пиридоксальфосфат.

**Решите задачи**

**6.** Животному ввели смесь аминокислот с меченными атомами углерода ($^{14}C$). Через некоторое время в крови обнаружили гистамин с мечеными углеродными атомами. Метаболизм какой аминокислоты привел к образованию этого соединения? Напишите реакцию, укажите фермент. Перечислите основные функции гистамина в организме.

**7.** Болезнь Паркинсона – заболевание, характеризующееся повышенным тонусом скелетных мышц (дрожанием конечностей), иногда ограниченностью в движениях. Первопричиной заболевания является нарушение обмена дофамина, концентрация которого резко снижается. Для лечения применяют производные ДОФА или ингибиторы МАО (ипразид и др.). Объясните действие этих препаратов, написав соответствующие реакции.

27. Заказ № 2215.

# РАЗДЕЛ 10. **ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ**

10.1. Биосинтез и катаболизм пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Нарушения метаболизма и связанные с ними болезни

10.2. Количественное определение мочевой кислоты в моче

10.3. Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

10.4. Ферменты синтеза рибо- и дезоксирибонуклеотидов как мишени для действия противоопухолевых и цитотоксических препаратов

# ТЕМА 10.1. БИОСИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ ПУРИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ БОЛЕЗНИ

## 10.1.1. Задания

1. Напишите формулу аденина и к пронумерованным атомам азота подберите соединения, используемые в ходе синтеза AMP в качестве доноров этого атома:
   А. $NH_3$.
   Б. Аспартат.
   В. Глутамин.
   Г. Глицин.
   Д. Аланин.
   1. $N_1$.
   2. $N_3$.
   3. $N_7$.
   4. $N_9$.
   5. N при $C_6$.

2. Используя ту же формулу аденина, к цифрам, указывающим положение углеродных атомов в пуриновом кольце, подберите доноры этих атомов:
   А. $CO_2$.
   Б. Формил-$H_4$-фолат.
   В. Метилен-$H_4$-фолат.
   Г. Глицин.
   Д. Метенил-$H_4$-фолат.
   1. $C_2$.
   2. $C_4$.
   3. $C_5$.
   4. $C_6$.
   5. $C_8$.

3. Скорость синтеза пуриновых нуклеотидов de novo строго регулируется по механизму отрицательной обратной связи конечными продуктами – AMP и GMP.
   а) дополните схему некоторых стадий синтеза пуриновых нуклеотидов недостающими компонентами. Назовите ферменты, катализирующие указанные реакции.
   1. Рибозо-5-фосфат + ?—> ФРДФ.
   2. ФРДФ +?————> 5-Фосфорибозиламин.
   3. IMP + GTP +?————> Аденилосукцинат.
   4. IMP + $H_2O$ +? ————> XMP.
   5. XMP + Гл + ?————> GMP.

   б) к перечисленным реакциям подберите нуклеотиды, являющиеся их ингибиторами:
   А. AMP.
   Б. GMP.
   В. Оба.
   Г. Ни один.

4. Расположите перечисленные метаболиты в порядке их участия в синтезе пиримидиновых нуклеотидов:
   1. $CO_2$.
   2. OMP.
   3. ATP.
   4. Карбамоилфосфат.
   5. Глутамин.
   6. Карбамоиласпартат.
   7. UMP.
   8. ФРДФ.
   9. Дигидрооротат.
   10. Оротат.
   11. Аспартат.

5. **Сравните метаболические пути синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов:**
   А. Пурины.
   Б. Пиримидины.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. ФРДФ является донором фосфорибозильной части нуклеотида.
   2. Используется карбамоилфосфат, образующийся в матриксе митохондрий.
   3. Молекула аспартата является донором атомов азота и углерода гетероциклического кольца.
   4. Донором одного из атомов углерода гетероцикла является формил-$H_4$-фолат.

6. Наземные рептилии и птицы выводят аминный азот не в форме мочевины, а в виде мочевой кислоты. Эти животные синтезируют из избытка аминного азота пурины и затем подвергают их катаболизму до мочевой кислоты. Таким способом выполняется жизненно важная функция – сохранение воды в организме.
   а) используя цифровые обозначения, расположите перечисленные метаболиты в порядке их превращения в мочевую кислоту:
   1. AMP.
   2. Мочевая кислота.
   3. Ксантин.
   4. Инозин.
   5. Аденозин.
   6. Гипоксантин.

б) объясните, почему в процессе эволюции экскреция аминного азота в виде мочевой кислоты оказалась предпочтительной по сравнению с мочевинообразованием.

7. Через 1 ч после внутривенного введения животным аспартата, содержащего изотоп $^{15}N$, радиоактивная метка была обнаружена в РНК и ДНК разных органов и тканей.
   а) напишите формулы азотистых оснований, в составе которых окажется метка, и отметьте в них радиоактивный атом;
   б) правильность вашего выбора докажите схемами соответствующих реакций.

8. Для лечения острых и хронических интоксикаций больным назначают оротат калия в качестве стимулятора синтеза нуклеиновых кислот и белков.
   а) напишите формулу оротата;
   б) представьте в виде схемы его использование в образовании UTP и CTP – непосредственных субстратов синтеза РНК.

9. При наследственной оротацидурии нарушается метаболизм пиримидиновых нуклеотидов. Это приводит к резкому отставанию в умственном и физическом развитии, нарушению процессов кроветворения. С мочой больных выводится до 1,5 г оротовой кислоты в сутки.
   а) назовите фермент, наследственный дефект которого является причиной этого заболевания.
   б) объясните, почему введение уридина или цитидина уменьшает патологические проявления болезни. Для этого составьте схемы, показывающие превращение уридина и цитидина в организме. Назовите ферменты синтеза пиримидинов de novo, активность которых будут снижена продуктами метаболизма уридина и цитидина.

10. Синдром Леша–Нихена – наследственное заболевание, обусловленное резким снижением или отсутствием в организме фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Заболевание проявляется умственной отсталостью, агрессивностью поведения и нанесением больными себе увечий.
    а) напишите реакции реутилизации гуанина и гипоксантина, которые практически не протекают у больных с этим заболеванием;
    б) укажите, как меняется скорость образования мочевой кислоты при этой патологии.

11. Для лечения подагры используется аллопуринол – структурный аналог гипоксантина. Дайте обоснование использования этого препарата. Для этого:
    а) напишите структурные формулы гипоксантина и аллопуринола, последовательность реакций, в ходе которых гипоксантин превращается в мочевую кислоту;
    б) назовите ферменты, активность которых будет снижена при назначении этого препарата;
    в) объясните причину успешного лечения подагры аллопуринолом, учитывая, что растворимость в моче мочевой кислоты равна 0,15 г/л, ксантина – 0,05 г/л, гипоксантина – 1,4 г/л.

12. В 40% случаев у больных с одной из форм гликогеноза – болезнью Гирке, при которой отмечается недостаточность глюкозо-6-фосфатазы, сопутствующей патологией является подагра. В гепатоцитах отмечается повышение концентрации рибозо-5-фосфата и ФРДФ. Объясните:
    а) какие изменения в метаболизме углеводов приводят к накоплению пентоз;
    б) нарушение регуляции активности каких ферментов метаболизма пуринов стимулирует развитие подагры при этом заболевании.

---

# ТЕМА 10.2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В МОЧЕ

Одним из наиболее часто встречающихся нарушений обмена пуриновых нуклеотидов является гиперурикемия. Будучи слабой кислотой, мочевая кислота присутствует в биологических жидкостях организма в недиссоциированной форме и в виде мононатриевой соли. Соль значительно лучше растворима, чем мочевая кислота. Так, в моче с pH 5,0 может раствориться в 10 раз меньше уратов, чем в моче с pH 7,0. В норме, как правило, pH мочи ниже 5,8 – того pH, при котором происходит диссоциация одного из протонов мочевой кислоты. Среднее количество уратов в организме в норме составляет ~1200 мг у взрослых мужчин и ~600 мг у женщин. При подагре без образования тофусов оно возрастает до 2000–4000 мг, а у больных с тяжелой

формой, сопровождающейся ростом тофусов, – до 30 000 мг. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови в норме равно 0,15–0,47 ммоль/л, с мочой в сутки выделяется 400–600 мг.

Как правило, подагра является результатом дефекта ФРДФ-синтетазы за счет ее суперактивации (увеличения $V_{макс}$), снижения устойчивости к регуляции по механизму отрицательной обратной связи или низкой $K_м$ для рибозо-5-фосфата либо полной или частичной недостаточности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы.

### 10.2.1. Задания

1. Ознакомьтесь с методом количественного определения мочевой кислоты по методу Май.
2. Рассчитайте содержание мочевой кислоты в 1,5 л суточной мочи, сравните полученные результаты с нормой и сделайте выводы.

---

# ТЕМА 10.3. БИОСИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

### 10.3.1. Задания

1. Составьте схему синтеза dCTP – одного из субстратов процесса репликации. С этой целью отберите вещества, необходимые для его образования, и расположите их в правильной последовательности:
   1. CTP.
   2. CDP.
   3. Тиоредоксинредуктаза.
   4. NADPH.
   5. ATP.
   6. Рибонуклеотидредуктаза.
   7. Тиоредоксин.
   8. dNDP-киназа.
   9. NADH.

2. **Сравните свойства и особенности функционирования рибонуклеотидредуктазы (РНР) и тимидилатсинтазы (ТС):**
   А. РНР.
   Б. ТС.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Активность фермента регулируется по механизму отрицательной обратной связи.
   2. ATP является аллостерическим ингибитором.
   3. В регенерации донора водорода участвует NADPH.
   4. Метилен-$H_4$-фолат служит донором водорода и $C_1$-фрагмента.

3. Нарушение процесса катаболизма пуринов связано с тяжелыми формами иммунодефицитов. Так, недостаточность аденозиндезаминазы сопровождается нарушением клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты) иммунитета. Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы приводит к нарушению только клеточного иммунитета. Оба вида патологии наследуются как аутосомно-рецессивные заболевания. Установлено, что иммунодефициты вызваны накоплением dGTP и dATP, которые аллостерически ингибируют РНР и лишают клетки предшественников ДНК.

   а) на схеме катаболизма аденозина и гуанозина покажите реакции, скорость которых будет снижена при дефиците аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы;

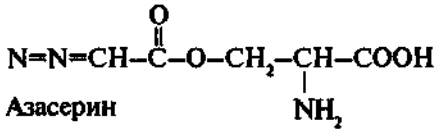
   б) составьте последовательность превращений аденозина и гуанозина, которые будут активированы при этой патологии и приведут к накоплению dGTP и dATP.

# ТЕМА 10.4. ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА РИБО- И ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

## 10.4.1. Задания

1. Кофермент $H_4$-фолат, образующийся из витамина фолиевой кислоты за счет 2 последовательных реакций восстановления с участием NADPH, участвует в образовании активных форм $C_1$-производных, которые используются в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов.
   а) напишите формулы 2 нуклеотидов – AMP и dTMP – и отметьте С-атомы, которые включились в молекулы с участием производных $H_4$-фолата;
   б) как изменится синтез ДНК и РНК в клетках, обработанных метотрексатом?

2. Антибиотик азасерин – структурный аналог Гln – необратимо ингибирует все реакции, в которых амидная группа Гln переносится на соответствующий акцептор. Это вещество слишком токсично для его использования в клинике, но нашло широкое применение в научных исследованиях.



Азасерин

   а) напишите формулы GMP и CMP и отметьте атомы азота, которые происходят из амидной группы Гln;
   б) укажите, как называется группа ферментов, осуществляющих перенос амидной группы Гln на соответствующий акцептор. Приведите пример соответствующей реакции из процесса синтеза пуриновых нуклеотидов;
   в) объясните высокую токсичность этого антибиотика.

3. В химиотерапии опухолей разного происхождения широко используют 5-фторурацил (5-FU) – структурный аналог тимина. Установлено, что в организме он превращается в 5-F-dUMP и подавляет синтез ДНК в быстрорастущих тканях за счет снижения внутриклеточного фонда тимидиловых нуклеотидов.
   а) представьте в виде схемы превращение 5-FU в 5-F-dUMP;
   б) напишите формулами реакцию, скорость которой снижается в присутствии 5-FU.

# РАЗДЕЛ 11. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА


11.1. Регуляция обмена основных энергоносителей при нормальном ритме питания
11.2. Изменение гормонального статуса и метаболизма при голодании
11.3. Изменение гормонального статуса и метаболизма при сахарном диабете
11.4. Гормональная регуляция водно-солевого обмена и обмена кальция

# ТЕМА 11.1. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ОСНОВНЫХ ЭНЕРГОНОСИТЕЛЕЙ ПРИ НОРМАЛЬНОМ РИТМЕ ПИТАНИЯ

## 11.1.1. Задания

1. По схеме путей использования энергоносителей в абсорбтивном периоде (рис. 11.1) выпишите названия процессов, которые активируются в периоде пищеварения.
2. Под влиянием каких гормонов происходит активация этих путей?
3. Напишите регуляторные реакции, названия ферментов и укажите способы их активации (табл. 11.1).

4.

А. Ацетил-КоА-карбоксилаза.
Б. ФЕП-карбоксикиназа.
В. Гликогенфосфорилаза.
Г. Ацилкарнитинтрансфераза.
Д. Гликогенсинтаза.

1. Регуляторный фермент синтеза жирных кислот.
2. Регуляторный фермент β-окисления.
3. Активируется при фосфорилировании.

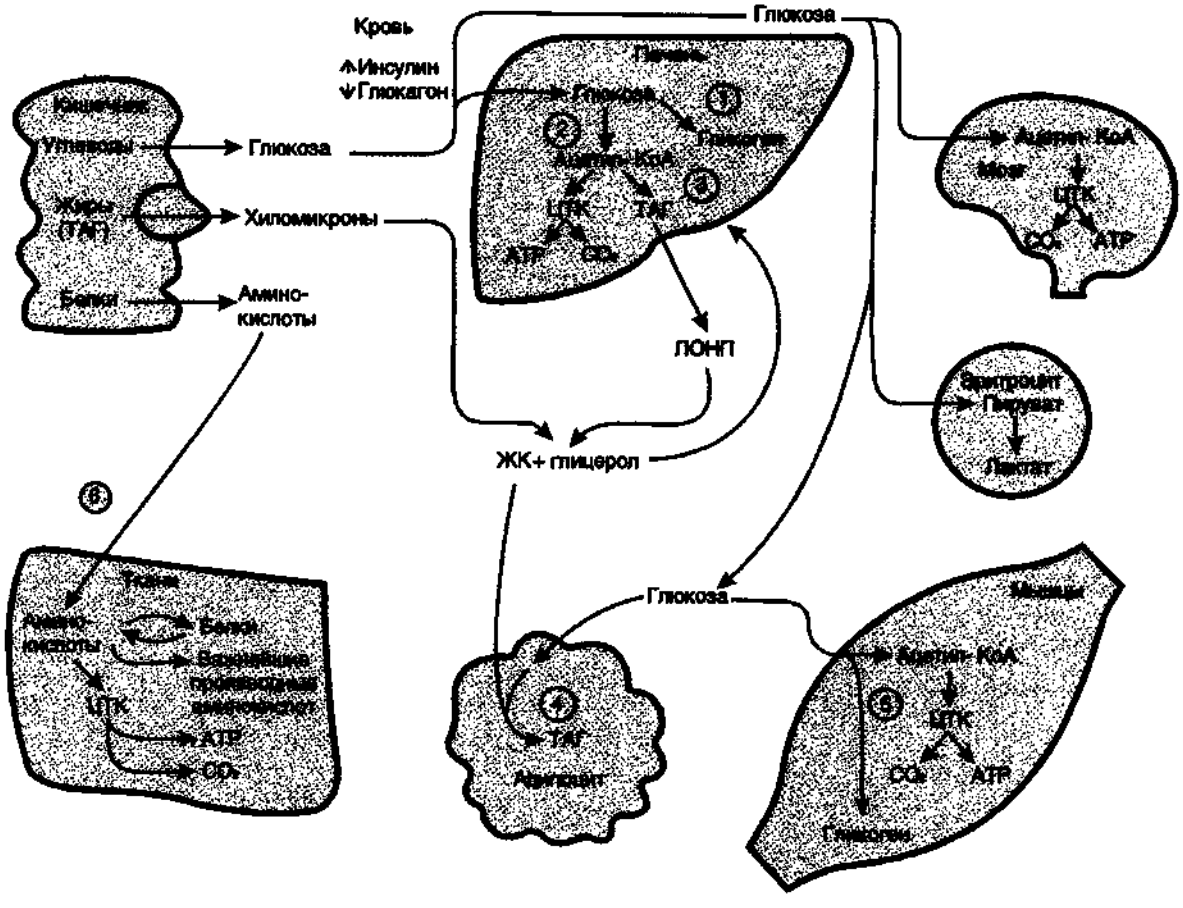



**Рис. 11.1.** Пути использования основных энергоносителей в абсорбтивном периоде.
1 – биосинтез гликогена в печени; 2 – гликолиз; 3 – биосинтез ТАГ в печени; 4 – биосинтез ТАГ в жировой ткани; 5 – биосинтез гликогена в мышцах; 6 – биосинтез белков в разных тканях. ЖК – жирные кислоты.

**Таблица 11.1. Влияние инсулина на ключевые ферменты метаболизма**

| Печень | Мышцы | Жировая ткань |
|---|---|---|
| **Активация** | | |
| Фосфодиэстераза<br>Фосфофруктокиназа<br>Пируваткиназа<br>Пируватдегидрогеназный комплекс<br>Фосфатаза гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы<br>Ацетил-КоА-карбоксилаза | Фосфодиэстераза<br>Фосфофруктокиназа<br>Пируваткиназа<br>Пируватдегидрогеназный комплекс<br>Фосфатаза гликогенсинтазы | Липопротеинлипаза<br>Фосфофруктокиназа<br>Пируваткиназа<br>Ацетил-КоА-карбоксилаза |
| **Индукция** | | |
| Глюкокиназа<br>Цитратлиаза<br>Пальмитатсинтаза<br>Пируваткиназа<br>Ацетил-КоА-карбоксилаза<br>Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа | | Глицеральдегидфосфатдегидрогеназа<br>Пальмитатсинтаза |
| **Репрессия** | | |
| ФЕП-карбоксикиназа | | |

**5. Для абсорбтивного периода характерно:**

А. Повышение концентрации инсулина в крови.
Б. Ускорение синтеза жиров в печени.
В. Ускорение глюконеогенеза.
Г. Ускорение гликолиза.
Д. Повышение концентрации глюкагона в крови.

**6. Инсулин в печени:**

А. Активирует гликогенсинтазу.
Б. Повышает концентрацию cAMP.
В. Активирует глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу.
Г. Снижает концентрацию фруктозо-2,6-бисфосфата.
Д. Активирует фосфодиэстеразу.

**7. Инсулин в жировой ткани активирует:**

А. Катаболизм глюкозы.
Б. Катаболизм жиров.
В. Пентозофосфатный цикл.
Г. Транспорт глюкозы в клетки.
Д. Гидролиз жиров в составе ЛОНП.

**8. Глюкагон в жировой ткани активирует:**

А. Гормоночувствительную ТАГ-липазу.
Б. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу.
В. Ацетил-КоА-карбоксилазу.
Г. Липопротеинлипазу.
Д. Пируваткиназу.

**9. Инсулин в жировой ткани активирует:**

А. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу.
Б. Ацил-КоА-дегидрогеназу.
В. Ацил-КоА-синтетазу.
Г. Фосфофруктокиназу.
Д. Аденилатциклазу.

**10. Инсулин и глюкагон в жировой ткани:**

А. Только инсулин.
Б. Только глюкагон.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Активирует ТАГ-липазу.
2. Ускоряет β-окисление.
3. Активирует протеинкиназы.
4. Стимулирует гидролиз жиров в хиломикронах.

# ТЕМА 11.2. ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГОЛОДАНИИ

## 11.2.1. Задания

1. Ознакомьтесь с табл. 11.2 и сравните показатели некоторых метаболических процессов в разные периоды голодания.
   а) какие изменения метаболизма приводят к уменьшению использования мозгом глюкозы на 40-й день голодания?
   б) какие изменения метаболизма обеспечивают снижение скорости распада мышечных белков при длительном голодании?
2. **В период голодания в гепатоцитах повышается активность:**
   А. Аденилатциклазы.
   Б. cAMP-зависимой протеинкиназы.
   В. ТАГ-липазы.
   Г. Гексокиназы.
   Д. Ацил-КоА-синтетазы.
3. **Наиболее важные источники глюкозы крови через 48 ч голодания:**
   А. Гликоген мышц.
   Б. Ацетоацетат.
   В. Гликоген печени.
   Г. Аминокислоты.
   Д. Лактат.

**Таблица 11.2.** Потребление основных энергоносителей (в г/сут) в разные периоды голодания

| Энергоносители | Время голодания | |
|---|---|---|
| | 3-й день | 40-й день |
| Использование глюкозы в мозге | 100 | 40 |
| Использование кетоновых тел в мозге | 50 | 100 |
| Использование глюкозы в других органах | 50 | 40 |
| Биосинтез кетоновых тел в печени | 150 | 150 |
| Биосинтез глюкозы в печени | 150 | 80 |
| Распад жира в жировых депо | 180 | 180 |
| Распад мышечных белков | 75 | 20 |

4. **Все перечисленное для голодания в течение 3 нед верно, кроме:**
   А. Экскреция мочевины снижается.
   Б. Скорость глюконеогенеза уменьшается.
   В. Мозг получает большую часть энергии за счет окисления кетоновых тел.
   Г. Мышцы используют в основном кетоновые тела.
   Д. Катаболизм мышечных белков тормозится.

# ТЕМА 11.3. ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

## 11.3.1. Задания

1. Выполните лабораторную работу «Определение толерантности к глюкозе методом сахарной нагрузки».
   Определите концентрацию глюкозы в предложенных образцах крови, взятых у 2 пациентов, обследуемых на наличие скрытого сахарного диабета. Учтите, что концентрация глюкозы натощак у обоих пациентов 100 мг/дл. Определите концентрацию глюкозы в образцах крови, взятых через 1, 2 и 3 ч; по полученным данным постройте кривые. Сравните с нормой (рис. 11.2) и сделайте вывод.

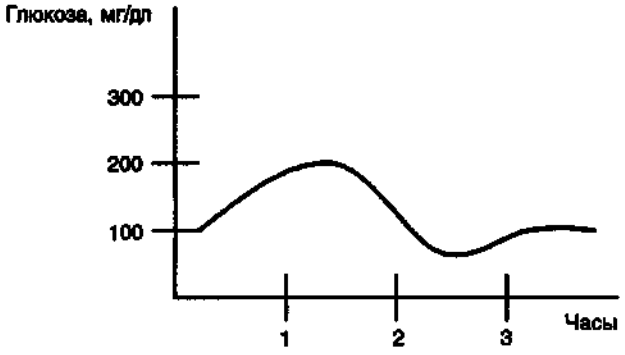



**Рис. 11.2.** Динамика изменений концентрации глюкозы крови в норме.

2. Запомните основные различия двух форм сахарного диабета (табл. 11.3).
3. Вспомните основные симптомы сахарного диабета. Обоснуйте справедливость выражения: «сахарный диабет – это голод среди изобилия». Для этого:
   а) назовите проявления сахарного диабета, сходные с изменениями обмена веществ при голодании;
   б) объясните причины возникновения этих изменений;
   в) назовите основные различия в обмене веществ при сахарном диабете и голодании.
4. Биохимические исследования крови и мочи больного сахарным диабетом показали:

   Содержание глюкозы в крови 14 ммоль/л (250 мг/дл), в моче 40 г/л (4%), содержание ацетоацетата в крови 10 мг/дл, в моче 20 г/л (2%).

   а) как изменятся эти показатели при однократном введении больному средней суточной дозы инсулина?
   б) в результате активации каких процессов произойдут эти изменения?
5. Больной 39 лет поступил с жалобами на сильную жажду, быструю утомляемость. Потеря массы тела за последние 5 нед составила 4 кг, несмотря на хороший аппетит и нормальную физическую нагрузку. Анализ крови показал, что концентрация глюкозы спустя 2 ч после приема пищи равна 242 мг/дл.
   **а) какое заболевание можно предположить у больного?**
   **б) выберите процессы, скорость которых снижена в мышцах в этом случае:**
   А. Гликолиз.
   Б. Синтез гликогена.
   В. Катаболизм белков.
   Г. Пентозофосфатный путь.
   Д. Распад гликогена.
6. Пациент обратился с жалобами на быструю утомляемость и усталость. Концентрация глюкозы натощак 130 мг/дл. Тест на толерантность к глюкозе: через 2 ч после сахарной нагрузки концентрация глюкозы 180 мг/дл.
   **а) какие дополнительные исследования необходимо провести в этом случае?**
   А. Определение концентрации кетоновых тел в крови и моче.
   Б. Определение уровня гликозилированного Hb.

**Таблица 11.3.** Характеристика форм сахарного диабета

| Клиническая характеристика | I тип | II тип |
|---|---|---|
| Возраст | Моложе 30 лет | Старше 40 лет |
| Масса тела | Снижена | Норма или повышена |
| Начало | Быстрое | Медленное |
| Кетоз | Выражен | При стрессе |
| Инсулин | Ниже нормы | Норма или повышен |
| Антитела к β-клеткам | Есть | Нет |
| Этиология | Аутоиммунное повреждение β-клеток | Дефект рецептора<br>Дефект пострецепторного аппарата инсулинзависимых тканей<br>Дефект глюкозосенсорной системы β-клеток |
| Влияние внешних факторов | Вирусные инфекции | Ожирение |
| Лечение | Инсулин | Диета, сахаропонижающие препараты, ингибиторы глюконеогенеза, препараты, стимулирующие β-клетки |

В. Определение антител к инсулину.
Г. Определение концентрации С-пептида.
Д. Определение концентрации мочевины в крови.

б) какие результаты должны быть получены при наличии у обследуемого диабета II типа?

7. Больной инсулинзависимым сахарным диабетом длительное время не получал инъекций инсулина. После обращения к врачу и тщательного обследования назначена терапия инсулином. Через 2 мес концентрация глюкозы в крови натощак 85 мг/дл, уровень гликозилированного гемоглобина 14% от общего уровня гемоглобина (норма 5,8–7,2%).

а) выберите возможные объяснения высокой концентрации гликозилированного гемоглобина у данного больного, несмотря на проводимое лечение:

А. Гемоглобин относится к медленно обменивающимся белкам.
Б. Продолжительность жизни эритроцитов превышает длительность проводимой терапии.
В. Высокая скорость деградации инсулина.
Г. Дефект рецептора инсулина.
Д. Увеличение скорости транспорта глюкозы в эритроцитах.

б) приведите другие примеры гликозилирования белков;

в) какие осложнения могут возникать в результате гликозилирования белков?

8. Заполните табл. 11.4.

**Таблица 11.4.** Поздние осложнения сахарного диабета

| Клинические проявления | Причина возникновения |
|---|---|
| | |

9.

А. Гиперглюкоземия.
Б. Кетонемия.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Характерно для сахарного диабета.
2. Возникает при длительном голодании.
3. Является результатом усиления катаболизма жиров.
4. Усиливается под влиянием инсулина.

10. **Подберите к перечисленным осложнениям сахарного диабета обусловливающие их процессы:**

А. Макроангиопатии.
Б. Катаракта.
В. Микроангиопатии.
Г. Нефропатия.
Д. Нейропатии.

1. Активация сорбитольного пути в шванновских клетках.
2. Гликозилирование кристаллинов.
3. Утолщение базальных мембран клубочков почек.

11. **Выберите симптомы, характерные для сахарного и стероидного диабета:**

А. Характерна для стероидного диабета.
Б. Характерна для сахарного диабета.
В. Характерна для обоих случаев.
Г. Нехарактерна ни для одного.

1. Гиперглюкоземия.
2. Кетонемия.
3. Гипоглюкоземия.
4. Гипертензия.

# ТЕМА 11.4. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

## 11.4.1. Задания

1. Некоторые формы гипертензии возникают вследствие различных почечных нарушений, например при сдавлении опухолью почечной артерии. Основным методом лечения в подобных случаях является удаление пораженного органа (почки). Однако улучшение состояния больных отмечается при назначении больным препаратов, являющихся ингибиторами карбоксидипептидилпептидазы.

В результате каких изменений наступает улучшение состояния больных?

2. Изучите схему на рис. 11.3.




**Рис. 11.3.** Причины и последствия гипопаратироидизма.

3. Составьте аналогичные схемы для:
   а) гиперпаратироидизма,
   б) рахита.

4. Больной 48 лет обратился к врачу с жалобами на слабость, мышечные боли, запоры и недавно появившиеся приступы почечнокаменной болезни. При обследовании больному поставлен диагноз первичного гиперпаратироидизма как следствие развития гиперсекреторной доброкачественной опухоли левой доли паращитовидной железы.
   а) **какие из перечисленных данных лабораторных исследований несовместимы с этим диагнозом?**
      А. Концентрация свободного (несвязанного) кальция в плазме крови повышена.
      Б. Остеопороз.
      В. Концентрация паратгормона в крови повышена.
      Г. Концентрация общего кальция в пределах нормы.
      Д. Концентрация фосфатов в плазме крови ниже нормы.
   б) почему при гиперпаратироидизме развивается остеопороз?
   в) почему при гиперпаратироидизме может развиться почечнокаменная болезнь?

5. Выберите одно неправильное утверждение.
   **Вазопрессин:**
   А. Стимулирует повышение осмотического давления плазмы крови.
   Б. Стимулирует реабсорбцию воды в почках.
   В. Активирует протеинкиназу А в почках.
   Г. Стимулирует экспрессию гена аквапорина-2.
   Д. Снижает осмотическое давление плазмы крови.

6.
   А. Только альдостерон.
   Б. Только ангиотензин II.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Оказывает сосудосуживающий эффект.
   2. Стимулирует реабсорбцию $Na^+$.
   3. Взаимодействует с мембранными рецепторами клеток-мишеней.
   4. Подавляет секрецию ренина.

7. Выберите правильные утверждения. **ПНФ:**
   А. Взаимодействует с мембранными рецепторами клеток-мишеней.
   Б. Активирует фосфолипазу С.
   В. Активирует гуанилатциклазу.
   Г. Увеличивает выведение воды и $Na^+$.
   Д. Подавляет секрецию альдостерона.

8.
   А. В почках.
   Б. В коже.
   В. В печени.
   Г. В мозге.
   Д. В кишечнике.
   1. Превращение 7-дегидрохолестерина в витамин $D_3$ путем неферментативного фотолиза.
   2. Образование $1,25(OH)_2D_3$ в монооксигеназной реакции с участием NADPH.
   3. Индукция синтеза кальцийсвязывающего белка.

# РАЗДЕЛ 12. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

12.1. Механизмы обезвреживания веществ
12.2. Обезвреживание нормальных метаболитов
12.3. Биотрансформация лекарственных веществ
12.4. Химический канцерогенез

# ТЕМА 12.1. МЕХАНИЗМЫ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ВЕЩЕСТВ

## 12.1.1. Задания

**1. Выберите положения, правильно характеризующие строение и функционирование цитохрома Р450:**

А. Синтез цитохрома Р450 может индуцироваться многими веществами.
Б. Цитохром Р450 может связывать липофильные молекулы.
В. Цитохром Р450 – простой белок.
Г. Цитохром Р450 – белок мембраны эндоплазматического ретикулума.
Д. Цитохром Р450 восстанавливается цитохром Р450-редуктазой.

**2.**

А. Цитохром Р450.
Б. Цитохром Р450-редуктаза.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Имеет центр связывания $O_2$.
2. Участвует в обезвреживании нитратов.
3. Фермент монооксигеназной системы.
4. FAD- или FMN-зависимый фермент.

**3. Выберите вещества, которые могут участвовать в реакциях конъюгации в печени:**

А. Глутамин.
Б. S-аденозилметионин.
В. ATP.
Г. UDP-глюкуронат.
Д. PAPS.

**Решите задачу**

4. Пациент длительно употреблял алкоголь.
   а) напишите реакции катаболизма этанола в печени;
   б) как влияет алкоголь на активность микросомального окисления в печени?
   в) как изменится у данного пациента эффективность действия наркотических средств при хирургическом вмешательстве?
5. а) напишите реакцию обезвреживания фенола, назовите фермент;
   б) в каких случаях количество этого фермента в печени может увеличиваться?

---

# ТЕМА 12.2. ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ НОРМАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

## 12.2.1. Задания

1. Выполните работу «Количественное определение билирубина в сыворотке крови».
2. а) напишите схему катаболизма гема и схему реакции конъюгации;
   б) укажите значение последней стадии;
   в) при каких видах желтухи она нарушается?
3. При обследовании нескольких больных с желтушностью кожи, склер и слизистых оболочек были получены результаты, приведенные в табл. 12.1. Каким заболеваниям соответствуют эти данные в каждом отдельном случае?

А. Гемолитическая желтуха, вызванная противомалярийными препаратами (хиноцид, примахин).
Б. Паренхиматозная желтуха (вирусный гепатит).
В. Обтурационная (механическая) желтуха.
Г. Синдром Жильбера.
Д. Синдром Криглера–Найяра.

**Решите задачу.**

4. Установите вид желтухи.

А. Мужчина 40 лет жалуется только на желтушность кожных покровов. В крови увеличено содержание прямого (конъюгированного) билирубина, в моче обнаружен прямой билирубин. Уробилин в моче и стеркобилин в кале в незначительном количестве. Стеаторея отсутствует.

**Таблица 12.1.** Содержание желчных пигментов в крови

| Заболевание | Прямой билирубин, мкмоль/л | Непрямой билирубин, мкмоль/л |
|---|---|---|
| Норма | 2 | 6 |
| Патология 1 | 80 | 6 |
| Патология 2 | 12 | 24 |
| Патология 3 | 4 | 75 |

Б. У мальчика 2 лет признаки энцефалопатии, постоянная желтуха, не поддающаяся лечению фенобарбиталом. В крови высокий уровень непрямого билирубина. Желчные пигменты в моче и кале не обнаружены.

В. У мужчины 30 лет кожа, склеры и слизистые оболочки окрашены в желтый цвет. Содержание билирубина в крови 6 мг%. При исследовании биоптата печени обнаружена низкая активность глюкуронилтрансферазы гепатоцитов.

---

# ТЕМА 12.3. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

## 12.3.1. Задания

1. Ознакомьтесь с табл. 12.2 и выполните тест.

**Таблица 12.2.** Наследственные и онтогенетические особенности метаболизма и эффективность лекарств

| Особенности метаболизма | Примеры |
|---|---|
| Наследственные генетические (индивидуальные) различия в превращениях лекарственных веществ | Период полураспада антикоагулянта дикумарола варьирует у разных индивидуумов от 7 до 74 ч |
| Возрастные отличия. У млекопитающих в период внутриутробного развития и в момент рождения способность метаболизировать лекарства ничтожна и возрастает в процессе онтогенеза | При дозе гексобарбитала 10 мг/кг продолжительность сна у новорожденных мышей составляет 6 ч, а у взрослых мышей при дозе 100 мг/кг – 1 ч |

2. **Время инактивации лекарства в организме человека зависит от:**
   А. Возраста человека.
   Б. Химического строения лекарства.
   В. Активности пентозофосфатного пути.
   Г. Состояния организма (алкоголизм).
   Д. Снабжения тканей $O_2$.
3. Гексобарбитал дезактивируется гидроксилированием. Доза гексобарбитала (на единицу массы тела) усыпила мышей на 12 мин, кроликов на 49 мин, крыс на 90 мин, собак на 315 мин. У какого вида животных активность микросомальной ферментной системы окисления наивысшая?
4. Напишите реакции биотрансформации фенобарбитала, аспирина, изониазида.
5.
   А. Используется при лечении желтухи новорожденных.
   Б. Может в небольших количествах выводиться в неизмененном виде.
   В. В обезвреживании участвует PAPS.
   Г. Продукт I фазы биотрансформации – канцероген.
   Д. Продукт катаболизма – аналог витамина PP.
   1. Фенобарбитал.
   2. Аспирин.
   3. Изониазид.
6. **Изониазид:**
   А. Используется при лечении туберкулеза.
   Б. Ацетилтрансферазой превращается в ацетилизониазид.
   В. В ходе инактивации образуется аналог витамина PP.
   Г. Участвует в реакции конъюгации.
   Д. Образуется при инактивации лекарства.
7. Ознакомьтесь с реакциями обезвреживания салициловой кислоты (рис. 12.1). **Подберите к каждому пути превращений салициловой кислоты, отмеченному цифрами, соответствующий способ обезвреживания, обозначенный буквами:**

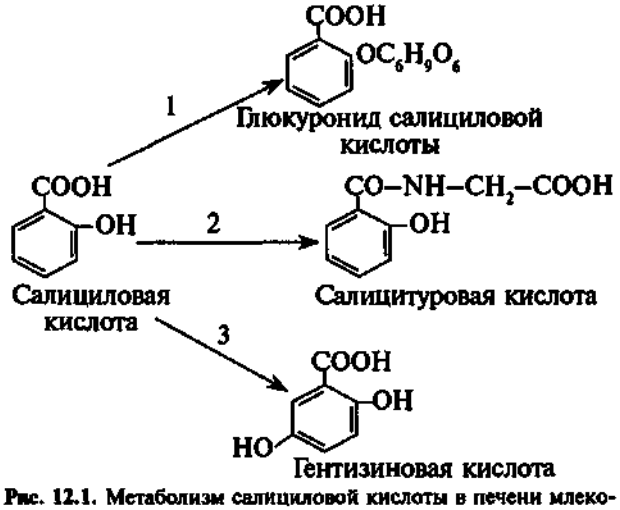



**Рис. 12.1.** Метаболизм салициловой кислоты в печени млекопитающих.

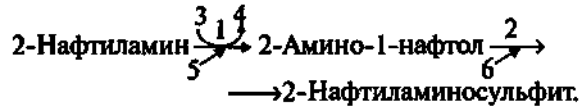
А. Конъюгация с глюкуроновой кислотой.
Б. Конъюгация с глицином.
В. Гидроксилирование.
Г. Конъюгация с глутатионом.
Д. Трансметилирование.

8. Известно, что некоторые лекарственные препараты (ортофен, парацетамол и др.) ингибируют микросомальную систему окисления печени и оказывают гепатотоксическое действие. Что вы можете предложить для профилактики возникновения побочных эффектов?
9. **Какие вещества в процессе биотрансформации превращаются в метаболиты, оказывающие на организм человека вредное влияние:**
А. Эфедрин.
Б. Морфин.
В. Фенацетин.
Г. Талидемид.
Д. Сульфаниламиды.

# ТЕМА 12.4. ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

## 12.4.1. Задания

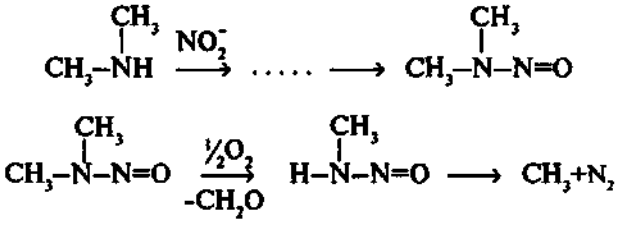
1. а) запишите формулами схему обезвреживания 2-нафтиламина;
б) цифрам на схеме подберите соответствующие буквы;
в) какое из соединений является канцерогеном?




А. PAPS.
Б. $O_2$.
В. $NADPH+H^+$.
Г. $NADP^+$.
Д. Сульфотрансфераза.
Е. Монооксигеназная система.

## 12.4.2. Метилирующая активность нитрозаминов

Нитрозамины, образованные при взаимодействии вторичных алифатических аминов с нитритами, могут окисляться. Образуются частицы ($-CH_2^-$, $CH_3^+$), обладающие высокой химической активностью, например ион карбония может метилировать белки и нуклеиновые кислоты и вызывать малигнизацию или злокачественную трансформацию клеток.




## 12.4.3. Задания

1. Водно-нитратная метгемоглобинемия – заболевание, которое развивается при употреблении воды, содержащей большое количество нитратов. У грудных детей возможен летальный исход при выраженных явлениях тканевой гипоксии (синюшность губ и кожных покровов, одышка).
А. Объясните, нарушение каких биохимических процессов лежит в основе развития данной клинической картины.
Б. Какое еще действие на организм человека могут оказывать нитраты при их длительном употреблении с водой и пищей?
2. **Нитриты:**
А. Сильные окислители.
Б. Образуются из окиси азота.
В. Неферментативно взаимодействуют с вторичными алифатическими аминами.
Г. Участвуют в образовании нитрозаминов.
Д. При избыточном поступлении в организм вызывают развитие злокачественных опухолей.
3. В загрязненном воздухе городов, каменноугольной смоле и табачном дыме содержатся полициклические углеводороды, которые могут вызывать возникновение рака.
А. Назовите конечный метаболит, который образуется в организме из полициклического углеводорода при участии микросомальной системы окисления.
Б. Каким образом обезвреживается этот канцерогенный метаболит?
4. Выберите из перечисленных ниже веществ те, которые являются **проканцерогенами:**
А. Полициклические углеводороды.
Б. Полиненасыщенные жирные кислоты.
В. Ароматические амины.
Г. Афлотоксины.
Д. Нитрозамины.

28. Заказ № 2215.

# РАЗДЕЛ 13. **БИОХИМИЯ КРОВИ**

13.1. Синтез гема и его регуляция
13.2. Обмен железа
13.3. Особенности метаболизма эритроцитов и фагоцитирующих лейкоцитов
13.4. Основные свойства белковых фракций крови и значение их определения для диагностики заболеваний
13.5. Свертывающая система крови. Этапы образования фибринового сгустка
13.6. Прокоагулянтный и контактный пути свертывания
13.7. Основные механизмы фибринолиза
13.8. Противосвертывающая система крови

# ТЕМА 13.1. СИНТЕЗ ГЕМА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

## 13.1.1. Задания

1. **Выберите утверждения, характеризующие синтез гема:**
   А. Предшественники гема – глицин и сукцинил-КоА.
   Б. Происходит в эритроцитах.
   В. Регулируется гемом и гемоглобином.
   Г. Гем индуцирует синтез аминолевулинатсинтазы.
   Д. Гем индуцирует синтез глобина.
2. 
   А. Аминолевулинатсинтаза.
   Б. Аминолевулинатдегидратаза
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Ингибируется гемом.
   2. Пиридоксальфосфатзависимый фермент.
   3. Требует затраты АТР.
   4. Катализирует синтез порфобилиногена.
3. Почему при авитаминозе $B_6$ может развиться анемия, при которой уменьшается размер эритроцитов и снижается интенсивность их окраски (микролитические гипохроматические эритроциты)?
4. Какие известные вам лекарства являются индукторами синтеза аминолевулинатсинтазы? Почему у некоторых больных прием таких лекарств может вызвать побочные явления? В чем они будут выражаться?
5. Почему некоторые формы порфирии не проявляются до периода полового созревания?

---

# ТЕМА 13.2. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

## 13.2.1. Задания

1. В схеме метаболизма железа (рис. 13.1) в местах, обозначенных цифрами, укажите:
   а) условия среды и витамин, способствующие освобождению железа из лигандов пищи;
   б) белок, регулирующий поступление железа из энтероцитов в капилляры крови;
   в) белок, связывающий железо в энтероцитах;
   г) фермент, окисляющий железо в крови и облегчающий включение железа в трансферрин крови;
   д) белок, транспортирующий железо в крови;
   е) белки, депонирующие и аккумулирующие железо в печени;
   ж) основные гемсодержащие белки костного мозга, мышц и других тканей;
   з) основной гемсодержащий белок эритроцитов.
2. Объясните, какое значение имеют pH среды желудка и аскорбиновая кислота для усвоения железа пищи.
3. Как регулируется поступление железа из клеток слизистой оболочки кишечника в кровь?
4. А. Гемосидерин.
   Б. Ферритин.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Депонирует железо в печени и костном мозге.
   2. Аккумулирует избыток железа.
   3. Содержит окисленное железо.
   4. Содержит гемовое железо.

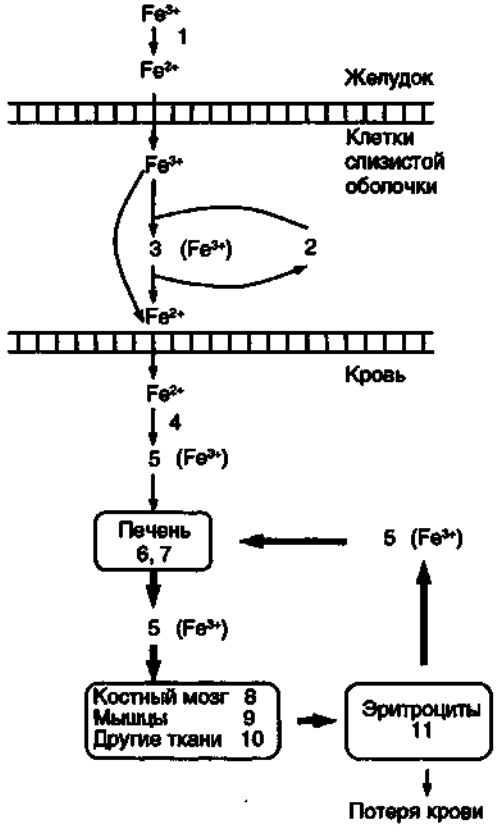



**Рис. 13.1.** Метаболизм железа. Жирными стрелками указаны основные пути реутилизации железа.

5. Почему при железодефицитных анемиях уменьшается размер эритроцитов?
6. **Железо в организме:**
   А. Необходимо для синтеза гемопротеидов.
   Б. Депонируется в виде ферритина.
   В. Транспортируется церулоплазмином.
   Г. Избыток аккумулируется гемосидерином.
   Д. Транспортируется гемоглобином.
7.
   А. Железодефицитная анемия.
   Б. Макроцитарная анемия.
   В. Обе.
   Г. Ни одна.
   1. Развивается при недостатке фолиевой кислоты.
   2. Сопровождается снижением содержания Hb в крови.
   3. Сопровождается уменьшением размеров эритроцитов.
   4. Приводит к снижению свертываемости крови.

# ТЕМА 13.3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЭРИТРОЦИТОВ И ФАГОЦИТИРУЮЩИХ ЛЕЙКОЦИТОВ

## 13.3.1. Задания

1. В схеме метаболизма эритроцитов (рис. 13.2) укажите:
   А. Ферменты, обозначенные цифрами 1, 2 и т.д.
   Б. Коферменты, обозначенные буквами.
   В. Этапы катаболизма глюкозы, обеспечивающие восстановление NADP и NAD.
   Г. Аллостерический регулятор, снижающий сродство гемоглобина к кислороду в тканях.
   Д. Этап катаболизма глюкозы, обеспечивающий синтез АТР.
2. Напишите реакцию:
   А. Являющуюся основным источником образования активных форм кислорода в эритроцитах.

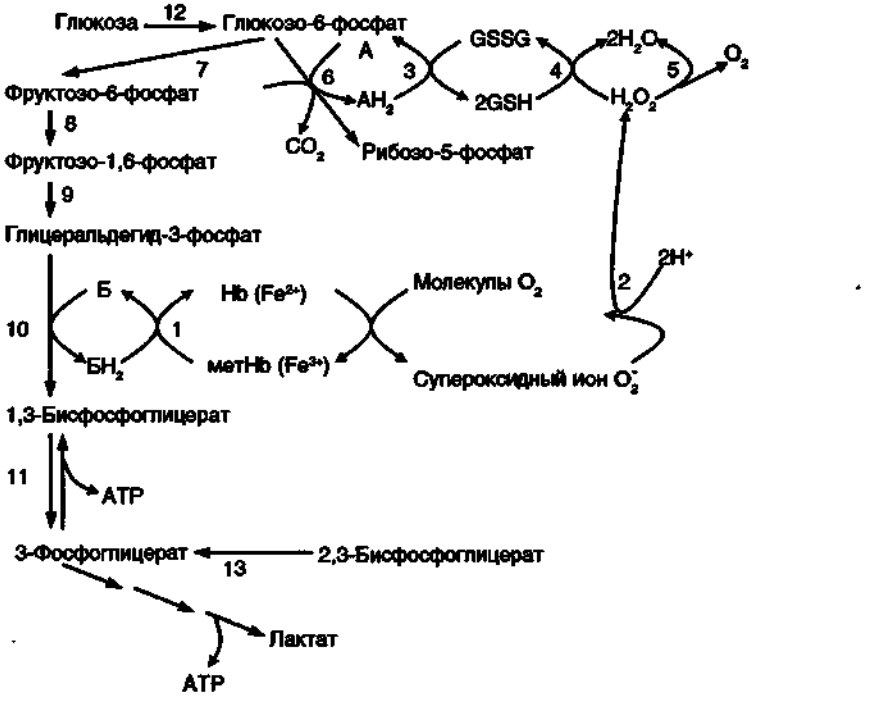



**Рис. 13.2. Метаболизм эритроцитов. А, Б – коферменты; $AH_2$, $БH_2$ – восстановленные коферменты.**

Б. Восстановления глутатиона.
В. Образования $H_2O_2$.
Г. Устранения $H_2O_2$.

3. Какое значение имеют анаэробный гликолиз и пентозофосфатный путь окисления глюкозы для метаболизма эритроцитов?
4. **Развитие метгемоглобинемий может быть обусловлено:**
   А. Отравлением окислителями.
   Б. Низким парциальным давлением кислорода.
   В. Наследственным дефектом метгемоглобинредуктазы.
   Г. Отравлением угарным газом.
   Д. Снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
5. **В инактивации активных форм кислорода в эритроцитах участвует:**
   А. Глутатионпероксидаза.
   Б. Глутатионредуктаза.
   В. Каталаза.
   Г. Супероксиддисмутаза.
   Д. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.
6. Почему у больных с генетическим дефектом ключевого фермента гликолиза пируваткиназы наблюдается гемолиз эритроцитов?

## 13.3.2. Задания

1. В основе способности ряда лейкоцитов убивать бактерии, в том числе и патогенные, лежит ускорение реакций превращения кислорода в его активные формы. Это приводит к взрывообразному увеличению потребления кислорода лейкоцитами. **Причиной резкого увеличения потребления кислорода фагоцитирующими лейкоцитами может быть:**
   А. Увеличение образования супероксидного иона.
   Б. Повышение количества $H_2O_2$.
   В. Активация миелопероксидазы и образование активного иона $ClO^-$.
   Г. Ускорение реакций пентозофосфатного пути.
   Д. Активация супероксиддисмутазы.
2. Ознакомьтесь со схемой фагоцитоза (рис. 13.3).

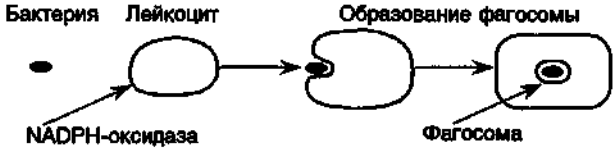



**Рис. 13.3.** Фагоцитоз.

3. Почему в месте локализованного воспалительного очага образуется гнойник?

# ТЕМА 13.4. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ КРОВИ И ЗНАЧЕНИЕ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## 13.4.1. Задания

1. **Альбумин крови:**
   А. Содержит много дикарбоновых кислот.
   Б. Содержит много лизина и аргинина.
   В. Удерживает в плазме натрий.
   Г. Синтезируется в эритроцитах.
   Д. Транспортирует билирубин.
2. **Во фракцию глобулинов крови входит:**
   А. Трансферрин.
   Б. Гемоглобин.
   В. Церулоплазмин.
   Г. С-реактивный белок.
   Д. Интерферон.
3. Количественное содержание белковых фракций может изменяться при некоторых заболеваниях. Используя данные рис. 13.6, часть I, объясните диагностическое значение протеинограмм плазмы крови при воспалительном процессе, циррозе печени и нефрозе.
4. По появлению в крови или повышению активности органоспецифичных ферментов можно су-

дить о функциональном состоянии и патологии органов.

**При патологии каких органов в крови повышается активность перечисленных ниже ферментов?**

А. Печень.
Б. Почки.
В. Сердечная мышца.
Г. Поджелудочная железа.
Д. Кишечник.

1. Амилаза.
2. Аланинаминотрансфераза.
3. Креатинкиназа.

---

# ТЕМА 13.5. СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ. ЭТАПЫ ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРИНОВОГО СГУСТКА

## 13.5.1. Задания

**1. Фибриноген:**

А. Состоит из 6 полипептидных цепей.
Б. Содержит фибринопептиды А и В.
В. Является гидролазой.
Г. Циркулирует в крови.
Д. Содержится в тромбоцитах.

**2. Фибрин:**

А. Состоит из 3 полипептидных цепей.
Б. Входит в состав белого тромба.
В. Является субстратом тромбина.
Г. Имеет центры полимеризации.
Д. Образуется в печени.

**3.**

А. Фибрин.
Б. Фибриноген.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Синтезируется в печени.
2. Образуется в крови.
3. Является протеолитическим ферментом.
4. Участвует в реакции, катализируемой тромбином.

**4.** Расположите в правильном порядке события, происходящие при образовании фибринового сгустка.

1. Образование геля фибрина.
2. Стабилизация полимера фибрина.
3. Освобождение фибриногена от фибринопептидов А и В.
4. Сжатие геля.

**5. Стабилизация полимера фибрина осуществляется:**

А. Ферментом трансглутамидазой.
Б. Взаимодействием с $Ca^{2+}$.
В. Образованием изопептидных связей.
Г. Образованием водородных связей.
Д. При участии витамина К.

**6.**

А. Фактор XIII.
Б. Тромбостенин.
В. Оба.
Г. Ни один.

1. Является ферментом АТРазой.
2. Компонент ферментативного комплекса.
3. Не является протеолитическим ферментом.
4. Активируется тромбином.

# ТЕМА 13.6. ПРОКОАГУЛЯНТНЫЙ И КОНТАКТНЫЙ ПУТИ СВЕРТЫВАНИЯ

## 13.6.1. Задания

1. Обратите внимание на то, что в процессе свертывания крови действуют два механизма усиления сигнала: каскад реакций, в котором каждое ферментативное звено обеспечивает усиление сигнала, и положительные обратные связи. Первоначальный сигнал может быть усилен за короткое время на несколько порядков, образование фибрина происходит лавинообразно, и тромб может закрыть повреждение за несколько секунд.
2. Нарисуйте схему прокоагулянтного пути свертывания крови (рис. 13.4), заменив знак вопроса соответствующими факторами. Укажите механизмы усиления сигнала и способы активации ферментов каскада.
3. **Подберите к белку-активатору соответствующий фермент:**
   А. Фактор VII.
   Б. Фактор X.
   В. Фактор XIII.
   Г. Фактор IX.
   Д. Фактор II.
   1. Тканевый фактор.
   2. Фактор V.
   3. Фактор VIII.
4. Для каждого утверждения, обозначенного цифрой, подберите правильный ответ, обозначенный буквой:
   А. Является белком-активатором фактора IX.
   Б. Активирует факторы I, VII, VIII, V, XIII.
   В. На поверхности клеточной мембраны образует ферментный комплекс с $Ca^{2+}$ и фактором VII.
   Г. Активирует протромбин.
   Д. Взаимодействует с фактором VIIIa.
   1. Тканевый фактор.
   2. Фактор Xa.
   3. Фактор IIa.
5.
   А. Тканевый фактор.
   Б. Фактор VIII.
   В. Оба.
   Г. Ни один.
   1. Сериновая протеаза.
   2. Активируется путем частичного протеолиза.
   3. Не нуждается в протеолитической активации.
   4. Компонент прокоагулянтного пути.
6. **Выберите фактор, который не содержит γ-карбоксиглутаминовую кислоту:**
   А. Протромбин.
   Б. Фактор VII.
   В. Фактор IX.
   Г. Фактор V.
   Д. Фактор X.
7. Почему длительное лечение сульфаниламидами и антибиотиками может вызвать снижение свертываемости крови?
8. Почему при лечении холестирамином может наблюдаться авитаминоз K?
9. Почему после некоторых хирургических вмешательств, при инфаркте миокарда и травмах может наблюдаться гиперкоагуляция?
10. **Выберите правильные утверждения, характеризующие роль $Ca^{2+}$ в гемкоагуляции:**
    А. Взаимодействуют с карбоксильными группами остатков γ-карбоксиглутаминовой кислоты ферментов прокоагулянтного пути.
    Б. Индуцируют перемещение фосфатидилсерина в наружный монослой плазматической мембраны.
    В. Являются вторичными посредниками.
    Г. Связывают факторы свертывания в активных комплексах.
    Д. Активируют протеазы, разрушающие цитоскелет клетки.

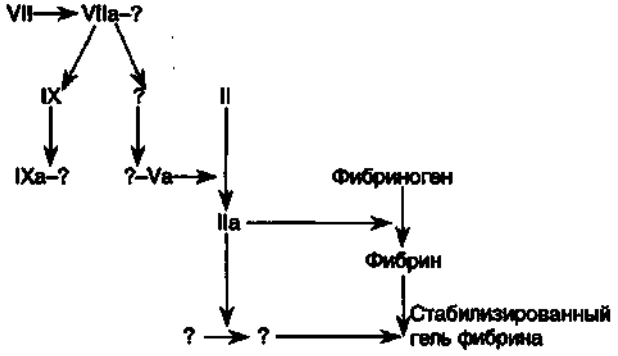



**Рис. 13.4. Прокоагулянтный путь свертывания крови и образование геля фибрина.**

11. Почему ускорение перекисного окисления липидов клеточных мембран в организме сопровождается гиперкоагуляцией?

12. **Протромбин:**
    А. Состоит из 2 полипептидных цепей.
    Б. Имеет 2 дисульфидные связи.
    В. Активируется путем фосфорилирования.
    Г. В результате активации изменяется первичная структура.
    Д. Активируется фактором XIII.

13. Почему гемофилией А болеют только мужчины?

14.
    А. Фактор XIIa.
    Б. Фактор X.
    В. Оба.
    Г. Ни один.
    1. Является протеазой.
    2. Содержит γ-карбоксиглутаминовую кислоту.
    3. Активирует прекалликреин.
    4. Инактивируется протеином Са.

15.
    А. Высокомолекулярный кининоген.
    Б. Фактор Va
    В. Оба.
    Г. Ни один.
    1. Не активируется протеолитически.
    2. Является белком-активатором.
    3. Инактивируется протеином Са.
    4. Является протеазой.

---

# ТЕМА 13.7. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФИБРИНОЛИЗА

## 13.7.1. Задания

1. **Расположите в правильном порядке процессы, происходящие при фибринолизе:**
    А. Плазминоген осаждается на фибриновых нитях.
    Б. ТАП активирует плазминоген.
    В. ТАП связывается с фибрином.
    Г. Плазминоген превращается в плазмин.
    Д. Плазмин гидролизует фибрин.

2. Почему плазминоген из плазмы крови осаждается вместе с фибрином?

3. Как влияют ингибиторы тканевого активатора плазминогена на восстановление проходимости сосудов?

4. **Для каждого утверждения, обозначенного цифрой, подберите соответствующие им белки, вызывающие фибринолиз:**
    А. Плазминоген.
    Б. Плазмин.
    В. ТАП.
    Г. Урокиназа.
    Д. Стрептокиназа.
    1. Катализирует расщепление фибрина на растворимые пептиды.
    2. Является протеолитическим ферментом.
    3. Эффективное средство растворения тромбов.

5. Почему при бактериальных инфекциях, вызванных некоторыми стрептококками, иногда наблюдаются диффузные кровоизлияния?

6. В матке и предстательной железе содержится большое количество плазминогена. Какие в связи с этим возможны осложнения при операциях на этих органах?

# ТЕМА 13.8. ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

## 13.8.1. Задания

1. а)
   - А. Антитромбин III.
   - Б. Гепарин.
   - В. Оба.
   - Г. Ни один.

   1. Гетерополисахарид.
   2. Антикоагулянт.
   3. Сериновая протеаза.
   4. Ингибирует все протеазы, кроме VIIa.

   б)
   - А. $\alpha_2$-Макроглобулин.
   - Б. Антиконвертин.
   - В. Оба.
   - Г. Ни один.

   1. Ингибирует мембранный ферментный комплекс тканевый фактор — VIIa–$Ca^{2+}$.
   2. Содержит пептидные связи, гидролизуемые сериновыми протеазами.
   3. Используется для лечения тромбозов.
   4. Снижает свертываемость крови.

2. Почему наследственный дефицит антитромбина III проявляется у детей рецидивирующими тромбозами и эмболиями?

3. Почему у гомозиготных новорожденных с мутацией гена протеина С наблюдается распространенный тромбоз внутренних органов (врожденная молниеносная пурпура)?

4. **Выберите утверждения, правильно характеризующие белки антикоагулянтного пути:**
   - А. Тромбомодулин.
   - Б. Протеин С.
   - В. Тромбин.
   - Г. Протеин S.
   - Д. Фактор Va.
   1. Активируется частичным протеолизом.
   2. Белок-кофактор.
   3. Белок-рецептор эндотелия.

5. Нарисуйте схему (рис. 13.5) в тетради и запомните роль тромбина в активации факторов прокоагулянтного и антикоагулянтного путей. Укажите белки-кофакторы, протеолитические ферменты, механизм активации ферментов и кофакторов и способ инактивации белков-кофакторов. Какие еще ферменты активирует тромбин?

6. Почему частичный протеолиз протеина С тромбином тормозит свертывание крови?

7. Как влияет разрушение фактора Va под действием активированного протеина С на скорость свертывания крови?

8. Почему у больных с наследственным дефицитом протеина С высок риск развития венозного тромбоза и легочной эмболии?

9. Почему при отсутствии в плазме крови протеина S активированный протеин С не тормозит свертывание крови?

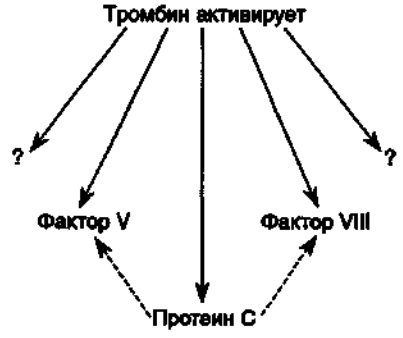



**Рис. 13.5.** Взаимодействие факторов прокоагулянтного и антикоагулянтного путей.