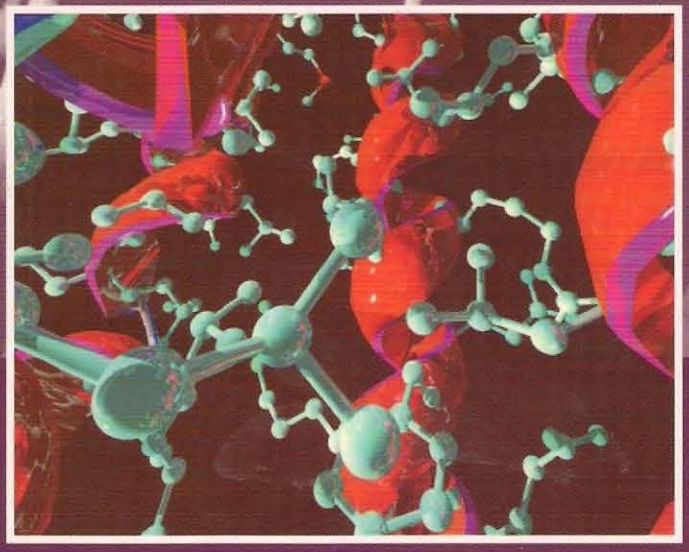
Дж.Г. Солвей

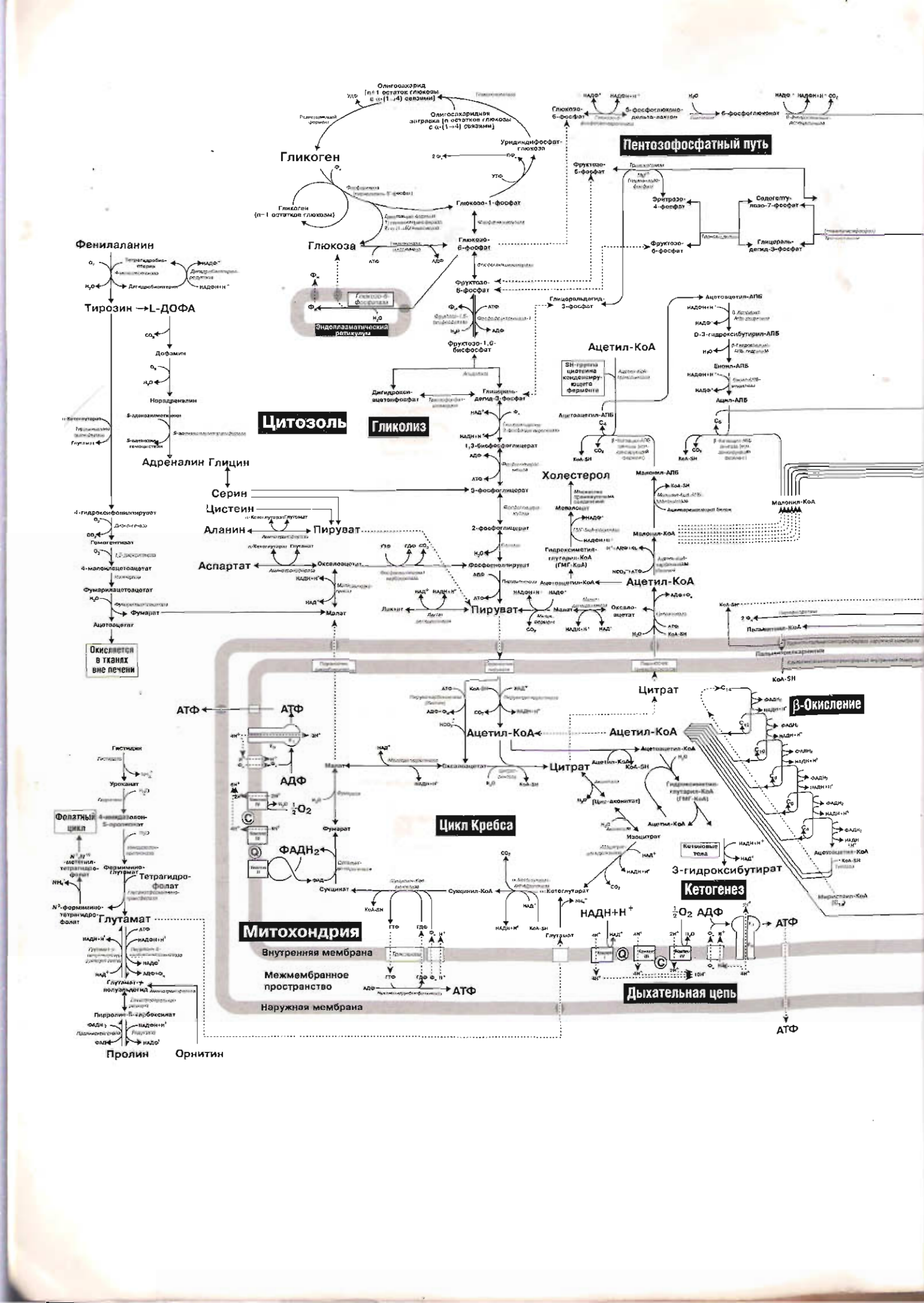
Наглядная МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ

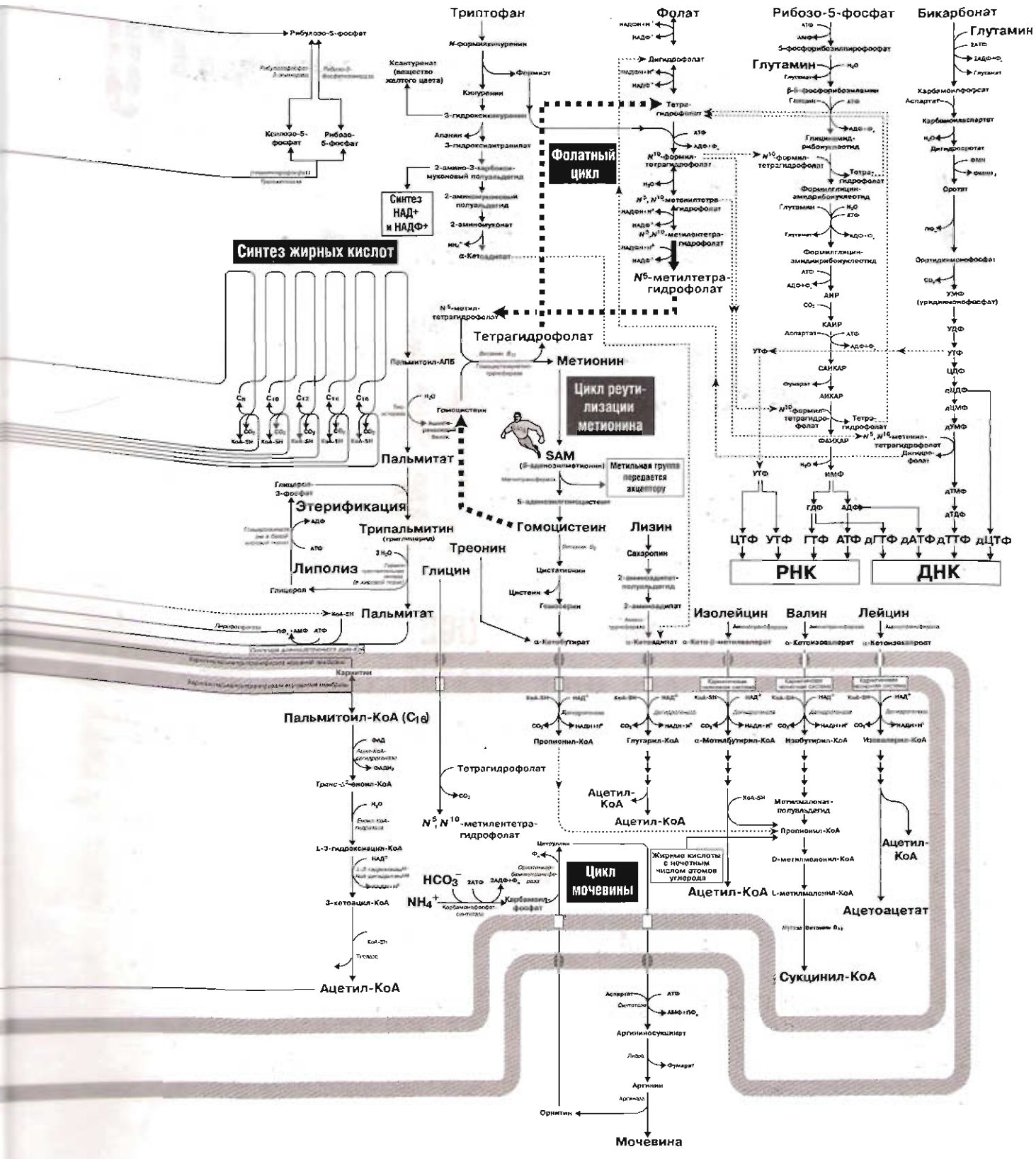
Перевод с английского под редакцией
чл.-кор. РАН Е.С. Северина

Второе издание,
переработанное и дополненное



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»


Цитозоль
Гликолиз
Пентозофосфатный путь
Цикл Кребса
Митохондрия
Внутренняя мембрана
Межмембранное пространство
Наружная мембрана
Дыхательная цепь
Кетогенез
β-Окисление
Окисляется в тканях вне печени
Фолатный цикл
Эндоплазматический ретикулум
Гликоген
Глюкоза
Глюкозо-6-фосфат
Фруктозо-6-фосфат
Фруктозо-1,6-бисфосфат
Глюкозо-1-фосфат
Глицеральдегид-3-фосфат
Дигидроксиацетонфосфат
1,3-бисфосфоглицерат
3-фосфоглицерат
2-фосфоглицерат
Фосфоенолпируват
Пируват
Лактат
Ацетил-КоА
Оксалоацетат
Малат
Фумарат
Сукцинат
Сукцинил-КоА
Цитрат
Изоцитрат
Кетоглутарат
3-гидроксибутират
Малонил-КоА
Холестерол
Мевалонат
Гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА)
Ацетоацетил-АПБ
D-3-гидроксибутирил-АПБ
Енонил-АПБ
Ацил-АПБ
Малонил-АПБ
Пальмитоил-КоА
Фенилаланин
Тирозин
L-ДОФА
Дофамин
Норадреналин
Адреналин
Глицин
Серин
Цистеин
Аланин
Аспартат
Гомогентизат
4-малеилацетоацетат
Фумарилацетоацетат
Ацетоацетат
Гистидин
Уроканат
Формиминоглутамат
Тетрагидрофолат
Глутамат
Глутамат-полуальдегид
Пирролин-5-карбоксилат
Пролин
Орнитин
АТФ
АДФ
НАДН+Н+
ФАДН2
½O2


Триптофан
Фолат
Рибозо-5-фосфат
Бикарбонат
Глутамин
Рибулозо-5-фосфат
Ксилозо-5-фосфат
Рибозо-5-фосфат
Кинуренин
Ксантуренат (вещество желтого цвета)
Фолатный цикл
Синтез НАД+ и НАДФ+
Синтез жирных кислот
Тетрагидрофолат
Метионин
Цикл реутилизации метионина
Гомоцистеин
SAM
Метильная группа передается акцептору
Пальмитат
Этерификация
Трипальмитин
Липолиз
Глицерол
Треонин
Глицин
Гомоцистеин
Лизин
Сахаропин
Изолейцин
Валин
Лейцин
ЦТФ УТФ ГТФ АТФ дГТФ дАТФ дТТФ дЦТФ
РНК
ДНК
Карнитин
Пальмитоил-КоА (C16)
Пропионил-КоА
Глутарил-КоА
α-Метилбутирил-КоА
Изобутирил-КоА
Изовалерил-КоА
Ацетил-КоА
Ацетил-КоА
Метилмалонат-полуальдегид
Пропионил-КоА
D-метилмалонил-КоА
L-метилмалонил-КоА
Ацетоацетат
Сукцинил-КоА
Тетрагидрофолат
N^5, N^{10}-метилентетрагидрофолат
L-3-гидроксацил-КоА
3-кетоацил-КоА
Ацетил-КоА
Жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода
Цикл мочевины
HCO_3^-
NH_4^+
Карбамоил-фосфат
Аспартат
Аргининосукцинат
Фумарат
Аргинин
Орнитин
Мочевина

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке 6
Предисловие 7
Список сокращений 8
Основные обозначения 10
Перевод единиц массы в единицы СИ 11
1. Кислоты, основания и ионы водорода (протоны) 12
2. Что такое pH 14
3. Образование и поступление протонов в кровь и их удаление из крови 16
4. Метаболический алкалоз и метаболический ацидоз 18
5. Респираторный алкалоз и респираторный ацидоз 20
6. Аминокислоты и первичная структура белка 22
7. Вторичная структура белка 24
8. Третичная и четвертичная структура белка. Коллаген 26
9. Ферменты: номенклатура ферментов, кинетика ферментативных реакций, ингибиторы 28
10. Регуляция активности ферментов 30
11. Углеводы 32
12. Всасывание углеводов. Метаболизм галактозы 34
13. Реакции окисления—восстановления. Коферменты и простетические группы 36
14. Анаэробный синтез АТФ: субстратное фосфорилирование, синтез АТФ из фосфокреатина, аденилаткиназная реакция 38
15. Аэробный синтез АТФ 40
16. Биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования. Часть I 42
17. Биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования. Часть II 44
18. Что происходит в случае утечки протонов или электронов из дыхательной цепи 46
19. Свободные радикалы, активные формы кислорода и окислительное повреждение 48
20. Аэробное окисление глюкозы для получения энергии в виде АТФ 50
21. Анаэробное окисление глюкозы: гликолиз с образованием АТФ и лактата 52
22. Анаэробный гликолиз в эритроцитах. 2,3-БФГ и эффект Бора 54
23. Метаболизм глюкозы в печени: гликогенез и липогенез 56
24. Метаболизм фруктозы 58
25. Гомеостаз глюкозы 60
26. Глюкозозависимая секреция инсулина β-клетками 62
27. Регуляция метаболизма гликогена 64
28. Распад гликогена (гликогенолиз) и болезни накопления гликогена (гликогенозы) 66
29. Трансдукция сигнала инсулина. Сахарный диабет 68
30. Регуляция гликолиза и цикла Кребса 70
31. Окисление жирных кислот для образования АТФ (в мышцах) и кетоновых тел (в печени) 72
32. Регуляция липолиза, β-окисления, кетогенеза и глюконеогенеза 74
33. Сахарный диабет 76
34. Метаболизм алкоголя: гипогликемия, гиперлактатемия и жировой гепатоз 78
35. Строение липидов 80
36. Фосфолипиды (часть I): фосфолипиды и сфинголипиды 82
37. Фосфолипиды (часть II): мицеллы, липосомы, липопротеины и мембраны 84
38. Синтез холестерола из углеводов и жиров 86
39. Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП (прямой транспорт холестерола) 88
40. Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП (транспорт эндогенных триацилглицеролов) 90
41. Метаболизм ЛПВП (обратный транспорт холестерола) 92
42. Всасывание триацилглицеролов и холестерола, поступающих с пищей, и их удаление из крови; метаболизм хиломикронов 94
43. Стероидные гормоны: альдостерон, кортизол, андрогены и эстрогены 96
44. Цикл мочевины и краткий обзор катаболизма аминокислот 98
45. Заменимые и незаменимые аминокислоты 100
46. Метаболизм аминокислот: получение энергии в виде АТФ, образование глюкозы и кетоновых тел 102
47. Нарушения обмена аминокислот: болезнь кленового сиропа, гомоцистинурия, цистинурия, алкаптонурия и альбинизм 104
48. Метаболизм фенилаланина и тирозина в норме и при патологии 106
49. Продукты метаболизма триптофана и гистидина 108
50. Метаболизм пиримидинов 110
51. Метаболизм пуринов 112
52. Гем, билирубин и порфирия 114
53. Жирорастворимые витамины (часть I): витамины A и D 116
54. Жирорастворимые витамины (часть II): витамины E и K 118
55. Водорастворимые витамины (часть I): тиамин, рибофлавин, ниацин и пантотеновая кислота 120
56. Водорастворимые витамины (часть II): пиридоксальфосфат (B_6) 122
57. Водорастворимые витамины (часть III): фолат и витамин B_{12} 124
58. Водорастворимые витамины (часть IV): биотин и витамин C 126
59. Клиническая лабораторная диагностика [совместно с доктором Дж.В. Райтом, почетным членом Королевской коллегии патологоанатомов (Dr. J.W. Wright, FRCP, MRCPath)] 128
Предметный указатель 130

Предисловие к изданию на русском языке

«Наглядная медицинская биохимия» написана английским автором доктором Дж.Г. Солвеем в удобной для восприятия форме — в виде схем, которые представляют основные биохимические процессы и метаболические пути в клетках различных тканей и органов человека. Все схемы сопровождаются исчерпывающими комментариями, акцентирующими внимание читателя на наиболее важных аспектах анализируемых биохимических процессов. Рассмотрены важнейшие классы химических соединений, участвующих в основных биохимических процессах, описано их строение и свойства, важнейшие метаболические пути, определяющие жизнедеятельность организма, а также механизмы их регуляции в живой клетке. В каждом разделе анализируются врожденные и приобретенные нарушения метаболизма, их роль в развитии патологических состояний и пути медикаментозной коррекции таких нарушений. Вопросы биохимии, связанные с молекулярной биологией, в данной книге не рассматриваются.

В тех случаях, когда изложение некоторых вопросов биохимии отличается от принятого в отечественных учебниках биохимии, сделаны соответствующие примечания. В частности, это касается представлений о количестве молекул АТФ, образующихся при окислении восстановленных коферментов в дыхательной цепи.

Издание рассчитано на студентов, аспирантов и преподавателей биологических и медицинских вузов, биохимиков, биологов, медиков, а также на широкий круг читателей, интересующихся молекулярными процессами обеспечения жизнедеятельности организма, механизмами возникновения патологии и ее коррекции.

Чл.-кор. РАН,
проф. Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.С. Северин

Предисловие

Учебное пособие «Наглядная медицинская биохимия» предназначено для студентов медицинских вузов и студентов биомедицинских специальностей: биохимиков, ученых медицинских лабораторий, ветеринаров, стоматологов, фармакологов, физиологов, физиотерапевтов, диетологов, санитаров, медицинских физиков, микробиологов и будущих спортивных врачей. В нем кратко и наглядно изложен предмет биохимии: каждая тема занимает один книжный разворот. Эта книга выпускается в серии «Наглядные пособия», в которой особенно ценится краткость изложения. Поэтому некоторые стороны биохимии (в частности, молекулярная биология) рассмотрены в другом учебнике — в «Наглядной медицинской генетике».

Нередко студенты медицинских специальностей, изучающие биохимию как второстепенный предмет, бывают просто поражены теми трудностями, с которыми они сталкиваются. Их частые вопросы, вроде таких: «Что же нам надо знать из всего этого?» или «Нужно ли запоминать все структурные формулы и все химические реакции?» — должны быть хорошо знакомы лекторам. Действительно, биохимия — сложный предмет, перегруженный множеством деталей. Перед студентами же стоят две задачи: 1) изучить и понять главные биохимические принципы и реакции, не вдаваясь особо в детали строения соединений; 2) подготовиться к экзаменам, внимательно изучив лекции и прошлые экзаменационные работы, чтобы выделить тот объем материала, который им предстоит выучить.

Наше пособие поможет студентам справиться с обеими этими задачами. На первом развороте книги приведены подробные схемы метаболических путей, на последнем — формулы веществ и ферменты, катализирующие реакции в основных метаболических процессах. Изучив их, учащиеся смогут понять и усвоить принципы биохимии метаболических процессов. В тексте книги в каждой теме выделены главные положения, а сложные для восприятия подробности вынесены на задний план и напечатаны более бледным шрифтом. Учащимся следует выяснить конкретные требования своего экзаменатора, чтобы определить объем необходимой для запоминания информации.

В заключение скажу, что на создание этой книги меня вдохновил успех книги «Наглядный метаболизм», которую я написал в 1994 г. и которая выдержала уже три переиздания. Книга «Наглядный метаболизм» более сложна, чем «Наглядная медицинская биохимия», но обе они написаны в одном стиле, и поэтому заинтересованные читатели после знакомства с «Наглядной медицинской биохимией» могут продолжить изучение метаболизма и его нарушений уже на более высоком уровне.

Благодарности

На протяжении всей работы над книгой мне помогала поддержка моих коллег. Я очень благодарен им за ценные советы и ободряющие слова. Особенно я признателен Лоран Агиус (Loranne Agius), Уинну Эхерну (Wynne Aherne), Беатрисе Эванс (Beatrice Evans), Мартину Эгертону (Martyn Egerton), Джорджу Элдеру (George Elder), Джанет Браун (Janet Brown), Джону Финдли (John Findlay), Кейт Фрейн (Keith Frayn), Джефффри Гиббонсу (Geoffrey Gibbons), Анне Глойн (Anna Gloyn), Барри Клауду (Barry Could), Брюсу Гриффину (Bruce Griffin), Стивену Халлорану (Stephen Halloran), Джеймсу Хуперу (James Hooper), Мэри Джексон (Marie Jackson), Гарри Джону (Garry John), Джону Лоджу (John Lodge), Крису О'Каллагану (Chris O'Callaghan), Роберту Роджерсу (Robert Robergs), Энн Сааде (Ann Saada), Мэри Скерри (Marie Skerry), Джону Стаффорду (John Stafford), Эндрю Симонсу (Andrew Symons), Джону Райту (John Wright), Ричарду Вичу (Richard Veech). Я вновь благодарю Розмари Джеймс (Rosemary James) за ее ценные замечания по тексту книги и за поддержку.

Я весьма признателен сотрудникам издательства «Blackwell Publishing» и благодарен выпускающему редактору Фионе Гудгейм (Fiona Goodgame), Вики Нойз (Vicki Noyes), которая обеспечила финансовую поддержку, и Мартину Саджену (Martin Sudgen). Мне очень повезло, что я сотрудничал с Джеральдиной Джефферс (Geraldine Jeffers) в процессе выпуска книги и с проектным менеджером Мирьяной Мизиной (Mirjana Misina).

В заключение хочу выразить особую признательность сотрудничавшей со мной Элайн Леггетт (Elaine Leggett) из Оксфордского союза дизайнеров и иллюстраторов. Мои примитивные наброски она превратила в настоящие произведения искусства! Признаться, я бы и не помышлял о создании этой книги, если бы не был уверен в помощи Элайн. Если бы не она, книги бы попросту не существовало!

Дж.Г. Солвей
Чиллингфолд
Суррей, Англия.
Март 2005
j.salway@btinternet.com

Список сокращений

* — обозначение препаратов, аннулированных из Государственного реестра ЛС
* — обозначение не зарегистрированных в РФ лекарственных средств

2,3-БФГ — 2,3-бисфосфоглицерат
2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
ГЛЮТ — переносчик глюкозы
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
КК — креатинкиназа
КоА — коэнзим А
КОМТ — катехол-О-метидтрансфераза
ЛПВП — липопротеин высокой плотности
ЛПНП — липопротеин низкой плотности
ЛПОНП — липопротеин очень низкой плотности
ЛППП — липопротеин промежуточной плотности
МАО — моноаминоксидаза
мтДНК — митохондриальная ДНК
НАД$^+$ — никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ$^+$ — никотинамидадениндинуклеотид фосфат
РНК — рибонуклеиновая кислота
ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит
УТФ — уридинтрифосфат
Ф-2,6-бисФ — фруктозо-2,6-бисфосфат
ФАД — флавинадениндинуклеотид
ФИФ2 — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат
ФИФ3 — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат
ФМН — флавинмононуклеотид
ЦМФ — цитидинмонофосфат
ЭАР — эквивалент активности ретинола
HbA1c — гликированная фракция гемоглобина
ORAC (oxygen radical absorbance capacity) — способности поглощения радикалов кислорода
pH — водородный показатель

Основные обозначения

Пояснения к картинкам

Лекарственное средство

Болезнь или яд

Показатели анализа крови имеют диагностическое значение

Выведение с мочой или фекалиями. Результаты анализа мочи/кала имеют диагностическое значение

SAM (S-аденозилметионин), донор метильных групп

Предмет текущих исследований или клинических испытаний; спорные данные

Предмет текущих исследований или клинических испытаний; спорные данные

Потребление пищи; содержится в пищевых продуктах

Натощак; голодание

Метаболический процесс протекает в сердечной мышце

Метаболический процесс протекает в скелетных мышцах

Метаболический процесс протекает в печени

Метаболический процесс протекает в почках

Гидрофобная группа

Гидрофильная группа

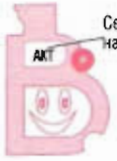
Протеинкиназа А активируется циклическим АМФ, который связывается с регуляторными (ингибирующими) субъединицами, и они отделяются от каталитических субъединиц

Когда инсулин связывается с α-субъединицами, происходит аутофосфорилирование β-субъединиц, и рецептор активируется

IRS-1 — субстрат-1 инсулинового рецептора

Белок p85. Это регуляторная субъединица фосфоинозитол-3-киназы. Белок p85 связывает субстрат-1 инсулинового рецептора с фосфоинозитол-3-киназой. Имеет молекулярную массу 85 кДа

Фосфоинозитол-3-киназа. Фосфорилирует гидроксильную группу фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (ФИФ2) в положении 3 с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (ФИФ3)



Серин/треонин-протеинкиназа (другие названия — Akt, протеинкиназа B)

Серин/треонин-протеинкиназа (протеинкиназа B). Связывается с фосфатидилинозитол-3,4,5 -трифосфатом

Фосфоинозитол-зависимая киназа-1

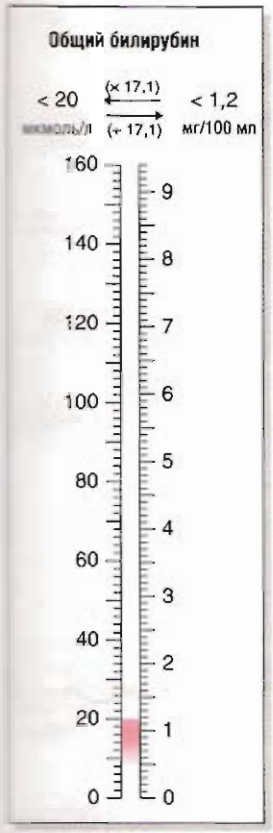
Фосфоинозитол-зависимая киназа-1, активируется фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфатом

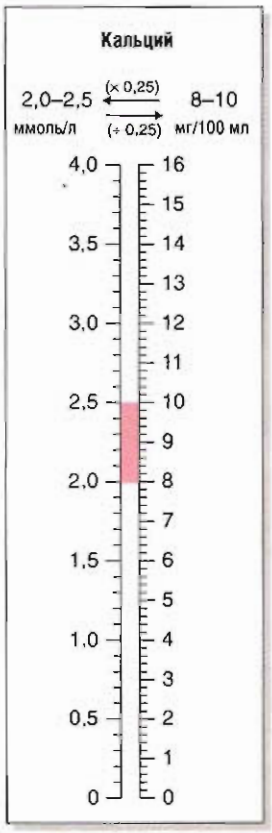
Киназа-3 гликогенсинтазы

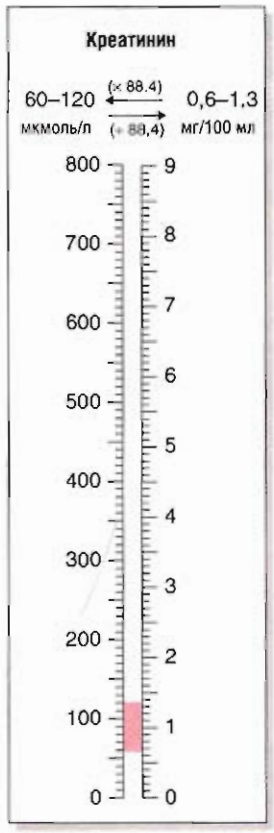
Киназа-3 гликогенсинтазы. Активируется при голодании. Ингибируется ферментом серин/треонин-протеинкиназой путем фосфорилирования

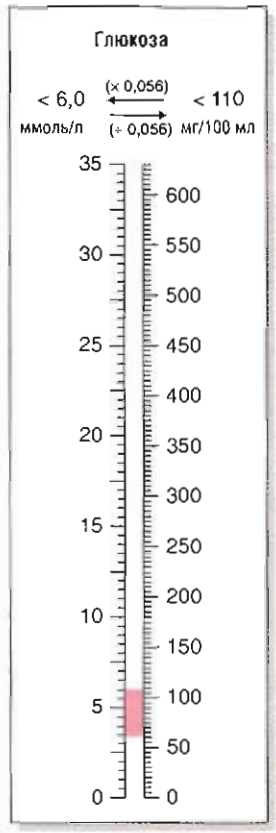
Протеинфосфатаза-1. Активируется в ходе трансдукции сигнала инсулина

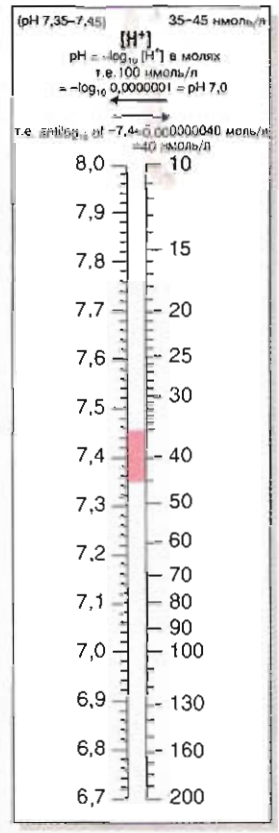
Перевод единиц массы в единицы СИ

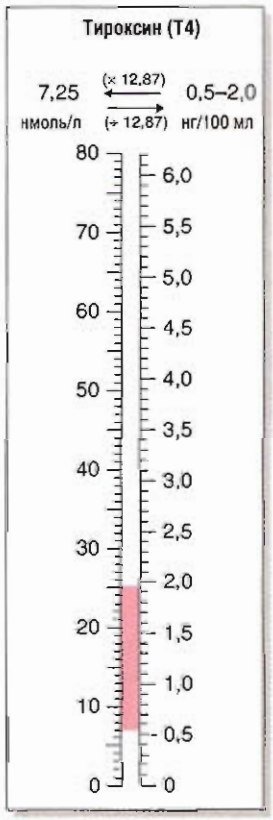


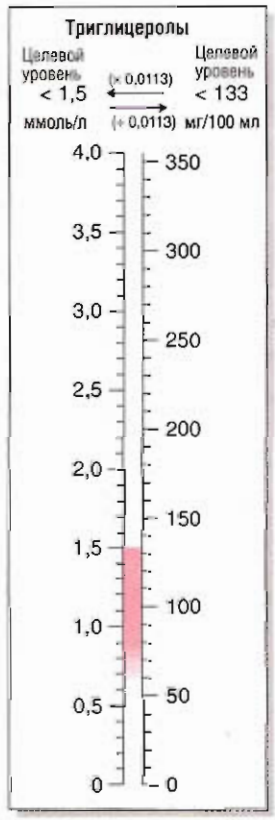


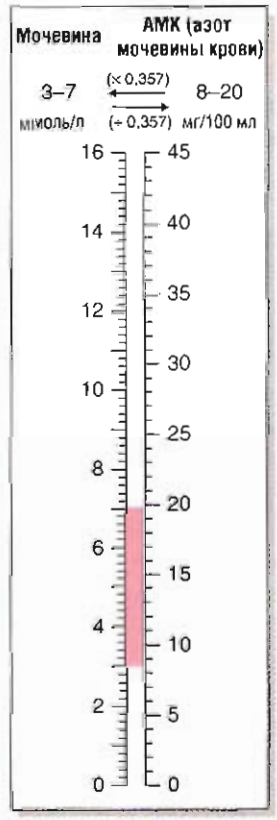


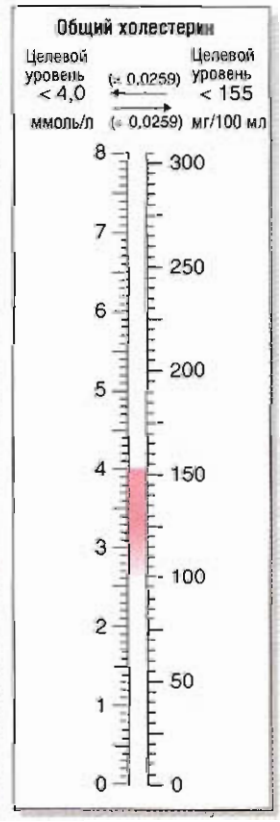












1 Кислоты, основания и ионы водорода (протоны)

Определение pH

pH — это отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода.

$$pH=\log_{10}[H^+]$$

Так, при pH=7,0 концентрация ионов водорода составляет 0,000 000 1 ммоль/л, или 10^{-7} ммоль/л.
Десятичный логарифм 0,000 000 1 равен −7,0.
Таким образом, отрицательный десятичный логарифм равен −(−7,0), т.е. +7,0. Отсюда pH=7,0.

$$10\,000 \times 100\,000 = 1\,000\,000\,000 = 10^9$$

или

$$10^4 \times 10^5 = 10^9$$

(при умножении чисел их показатели степени складываются)

$$\text{Log}\,\frac{x}{y} = \log x - \log y$$

$$\text{Log}\,\frac{1}{x} = -\log x$$

Рис. 1.1. Вспомним свойства логарифмов.

Число	Запись в виде 10 в степени "n"	Логарифм по основанию 10
1000	10^3	3,0
100	10^2	2,0
10	10^1	1,0
1	10^0	0
0,1	10^{-1}	−1,0
0,01	10^{-2}	−2,0
0,0000001	10^{-7}	−7,0

Рис. 1.2. Некоторые числа и их логарифмы.

Число	Логарифм по основанию 10
1	0
2	0,301
3	0,477
4	0,602
5	0,699
6	0,778
7	0,845
8	0,903
9	0,954
10	1,0
20	1,301
30	1,477
200	2,301
2000	3,301

Единица	Принятое обозначение	
1 моль на литр	1 моль/литр	— 1 моль/л
0,001 моль на литр	1 миллимоль/литр	— 1 ммоль/л
0,000 001 моль на литр	1 микромоль/литр	— 1 мкмоль/л
0,000 000 001 моль на литр	1 наномоль/литр	— 1 нмоль/л

Рис. 1.3. Расшифровка единиц для обозначения концентрации веществ в растворе.

Что такое основание
Основание — это вещество, способное присоединять протон (ион водорода, H^+) с образованием кислоты. Примером сопряженного основания является лактат: он присоединяет протон с образованием молочной кислоты
Что такое кислота
Кислота — это вещество, которое диссоциирует в воде, высвобождая протоны (ионы водорода, H^+). Пример кислоты — молочная кислота
Сильная кислота (например, соляная кислота)
Это кислота, которая полностью диссоциирует в воде, высвобождая протоны
Слабая кислота (например, мочевая кислота)
Это кислота, которая диссоциирует в воде не полностью. В приведенном примере мочевая кислота диссоциирует на урат и протон

Рис. 1.4. Определение кислот и оснований по Брёнстеду–Лоури [Bronsted, Lowry].

Значение pH	Эквивалентные значения концентрации протонов в других единицах
pH 1	0,1 моль ионов водород на литр, или 10^{-1} моль ионов водорода на литр, или 10^{-1} г иона водорода на литр
pH 14	0,000 000 000 000 01 моль/л, или 10^{-14} моль ионов водорода на литр, или 10^{-14} г ионов водорода на литр

Рис. 1.5. pH и эквивалентные значения концентрации протонов.

Величина pH артериальной крови при ацидозе		Примеры
pH 6,8	160 нмоль/л	Метаболический ацидоз (например, диабетический кетоацидоз, почечный канальцевый ацидоз); респираторный ацидоз
pH 6,9	130 нмоль/л	
pH 7,0	100 нмоль/л	
pH 7,1	80 нмоль/л	
pH 7,2	63 нмоль/л	
pH 7,3	50 нмоль/л	
Нормальные значения pH артериальной крови		
pH 7,35	45 нмоль/л	В норме уровень pH атериальной крови колеблется в диапазоне 7,35–7,45 (45–35 нмоль H^+/л)
pH 7,36	44 нмоль/л	
pH 7,38	42 нмоль/л	
pH 7,40	40 нмоль/л	
pH 7,42	38 нмоль/л	
pH 7,44	36 нмоль/л	
pH 7,45	35 нмоль/л	
Величина pH артериальной крови при алкалозе		**Примеры**
pH 7,5	32 нмоль/л	Метаболический алкалоз; респираторный алкалоз
pH 7,6	26 нмоль/л	
pH 7,7	20 нмоль/л	
pH 7,8	16 нмоль/л	
pH 7,9	13 нмоль/л	
pH 8,0	10 нмоль/л	

Рис. 1.6. Примеры значений pH, встречающихся в клинической практике.

Что означает pH?

pH — это водородный показатель раствора («*Power of Hydrogen*»). Величина pH, по определению, равна отрицательному десятичному логарифму концентрации ионов водорода. У читателей может возникнуть вопрос, зачем вообще понадобилось вводить новое понятие, не проще ли выражать концентрацию ионов водорода в обычных единицах. Дело в том, что понятие pH было введено химиками. Оказалось, что при проведении химических опытов значительно удобнее выражать концентрацию ионов водорода через водородный показатель. В клинической практике мы измеряем pH артериальной крови, который варьирует незначительно — от 6,9 до 7,9, но химики имеют дело со всем спектром возможных значений pH, от 1 до 14. Если бы мы выражали концентрацию ионов водорода в обычных единицах (моль/л), вычисления оказались бы слишком громоздкими (в качестве примера такие значения приведены на рис. 1.3). Таким образом, использование pH значительно облегчает и сокращает расчеты. На рис. 1.6 показаны нормальные значения pH крови и крайние значения, которые наблюдаются при патологических состояниях, сопровождающихся развитием ацидоза или алкалоза.

Шкала pH — не линейная!

Выражение «pH крови пациента изменился на 0,3 единицы» означает, что концентрация ионов водорода повысилась (или понизилась) вдвое.

Когда мы слышим, что «pH артериальной крови пациента повысился/понизился на 0,2», мы можем недооценить истинное изменение концентрации ионов водорода. Всегда нужно помнить: значение pH — это логарифм. Так, если pH артериальной крови снизился с 7,20 до 7,00, это означает, что концентрация ионов водорода изменилась на 37 нмоль/л, а падение значения pH с 7,00 до 6,80 соответствует повышению $[H^+]$ на 60 нмоль/л.

Десятичный логарифм числа 2 равен 0,3 ($2=10^{0,3}$). Поэтому если pH падает на 0,3 единицы, например с 7,40 до 7,10, это значит, что концентрация ионов H^+ повысилась вдвое (с 40 нмоль/л до 80 нмоль/л). Соответственно повышение pH с 7,40 до 7,70 отражает понижение концентрации ионов H^+ с 40 нмоль/л до 20 нмоль/л.

Уравнение Гендерсона–Хассельбаха

Слабая кислота диссоциирует следующим образом:

$$HB \leftrightarrow H^+ + B^-.$$

Слабая кислота ↔ протон + сопряженное с кислотой основание,

где HB — слабая кислота, которая диссоциирует на протон H^+ и сопряженное основание B^- [примечание: обычно авторы обозначают сопряженное основание символом «A^-» (анион кислотного остатка), однако A — это первая буква английского слова «кислота» (Acid), что может ввести учащихся в заблуждение].

По закону действующих масс:

$$K = \frac{[H^+]+[B^-]}{[HB]},$$

где K — константа диссоциации.

Прологарифмируем полученное выражение:

$$\log K = \log[H^+] + \log[B^-] - \log[HB]$$

$$-\log[H^+] = -\log K + \log[B^-] - \log[HB]$$

т.е. $pH = pK + \log([B^-]/[HB])$.

И в итоге получим уравнение Гендерсона–Хассельбаха:

pH=pK+log([сопряженное основание]/[кислота]).

Клиническая значимость уравнения Гендерсона–Хассельбаха

Проиллюстрируем ее на примере респираторного ацидоза и респираторного алкалоза.

По уравнению:

pH=pK+log ([сопряженное основание]/[кислота]).

Значит, для бикарбонатной буферной системы оно имеет вид:

$$pH \propto \log \frac{[HCO_3^-]}{pCO_2}.$$

Или, наоборот, концентрация ионов водорода:

$$[H^+] \propto \frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}.$$

Другими словами, концентрация ионов водорода пропорциональна отношению количества CO_2 к концентрации бикарбоната в крови. Следовательно, при **гиперкапнии** (высокой концентрации CO_2 в крови) отношение pCO_2 к HCO_3^- превышает нормальное значение. Значит, концентрация протонов **повышена** (т.е. значение pH низкое). Такое состояние называется респираторным ацидозом.

Напротив, **гипокапния**, вызванная гипервентиляцией легких, приводит к респираторному алкалозу. В этом состоянии концентрация CO_2 в крови **понижена**. Соответственно концентрация протонов также будет низкой (т.е. pH — высоким).

Клиническая значимость pH и буферных систем будет описана в гл. 2–5.

2 Что такое pH

Почему же многие учащиеся не могут разобраться в теории кислот и оснований?

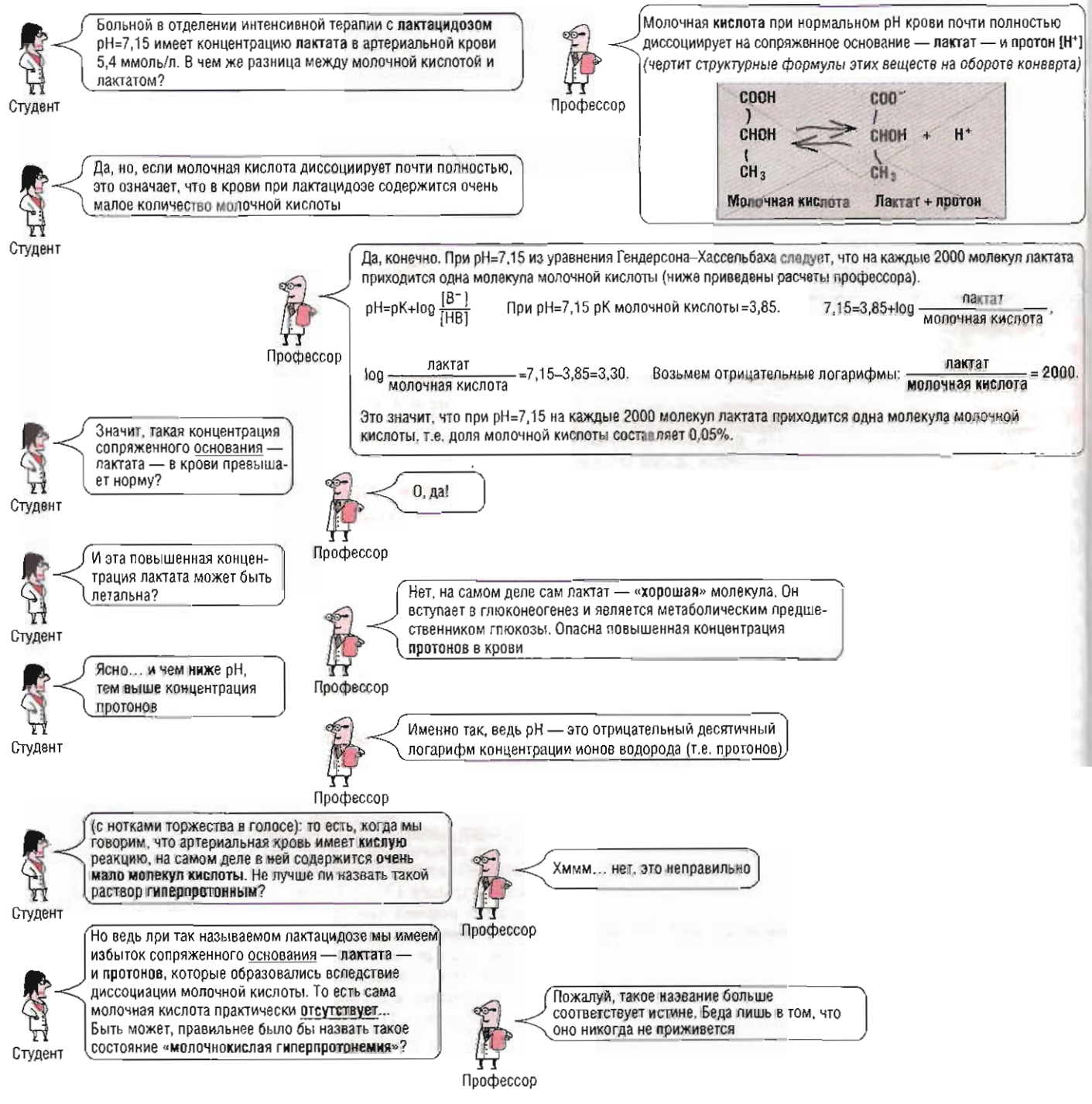
Это происходит из-за злоупотребления сложившимся «псевдонаучным жаргоном»

Часто теорию кислот и оснований считают трудной темой. В этой теории рассматривается понятие кислоты как вещества, способного диссоциировать на анион кислотного остатка (сопряженное основание) и на ион водорода (протон). Еще в 1962 г. Криз (Creese) с соавторами в своей статье в журнале «Ланцет» (Lancet) писали, что ***«в медицинской литературе, посвященной этой теме, авторы злоупотребляют псевдонаучным жаргоном, что только сбивает читателей с толку»****.

Трудности возникают из-за традиционной номенклатуры, которую проиллюстрируем таким диалогом:

---

* Creese R., Neil M.W., Ledingham J.M., Vere D.W. The terminology of acid-base regulation // Lancet. — 1962. — Vol. 419.



Диссоциация молочной кислоты

На рис. 2.1 показано, как изменяется отношение концентраций лактата и молочной кислоты с увеличением pH. Когда концентрации лактата и молочной кислоты равны (т.е. отношение лактат/молочная кислота = 1), pH принимает значение pK для молочной кислоты, равной 3,85.

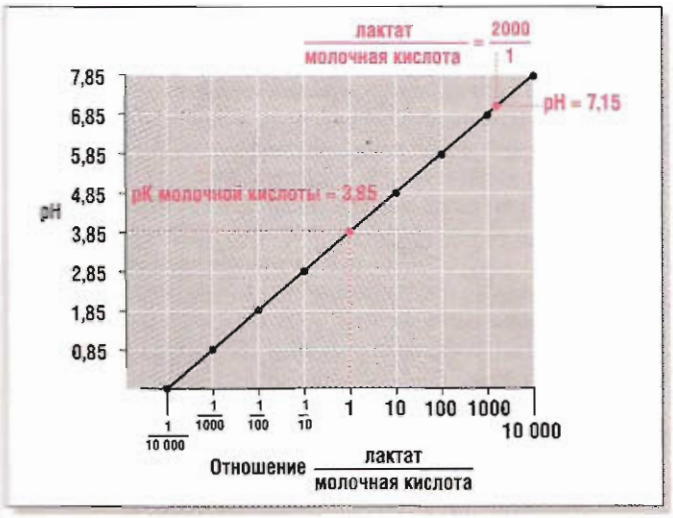


Рис. 2.1. Зависимость между степенью диссоциации молочной кислоты и значением pH. Вы видите, как меняется pH при изменении отношения лактат/молочная кислота. Когда концентрации лактата и молочной кислоты одинаковы (т.е. значение дроби равняется 1), pH равен значению pK для молочной кислоты (таким образом, pK молочной кислоты = 3,85).

Молочная кислота и бикарбонатная буферная система

Чтобы продемонстрировать работу бикарбонатной буферной системы в домашних условиях *in vivo*, понадобится всего несколько минут. Просто обеспечьте себе физическую нагрузку в анаэробных условиях: пробегитесь, как можно быстрее (лучше в гору), задержав при этом дыхание. В это время в ваших мышцах будет проходить анаэробный гликолиз с образованием **молочной кислоты**, которая диссоциирует на **лактат** и **протон** $[H^+]$ (рис. 2.2)*. Чтобы снизить концентрацию протонов, с ними реагирует бикарбонат, а образующаяся угольная кислота распадается на воду и CO_2. Повышение концентрации CO_2 стимулирует гипервентиляцию легких, и избыток образованного CO_2 удаляется вместе с выдыхаемым воздухом.

* Схема, показанная на рис. 2.2, — появление протонов при образовании молочной кислоты, строго говоря, не является правильной, и мы приводим ее только потому, что она встречается практически во всех учебниках. Тем же читателям, которые не хотят довольствоваться этим стандартным, но неверным объяснением повышения концентрации протонов, рекомендуем ознакомиться со следующей работой: Robergs R.A., Ghiasvand F., Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. R502–R516.

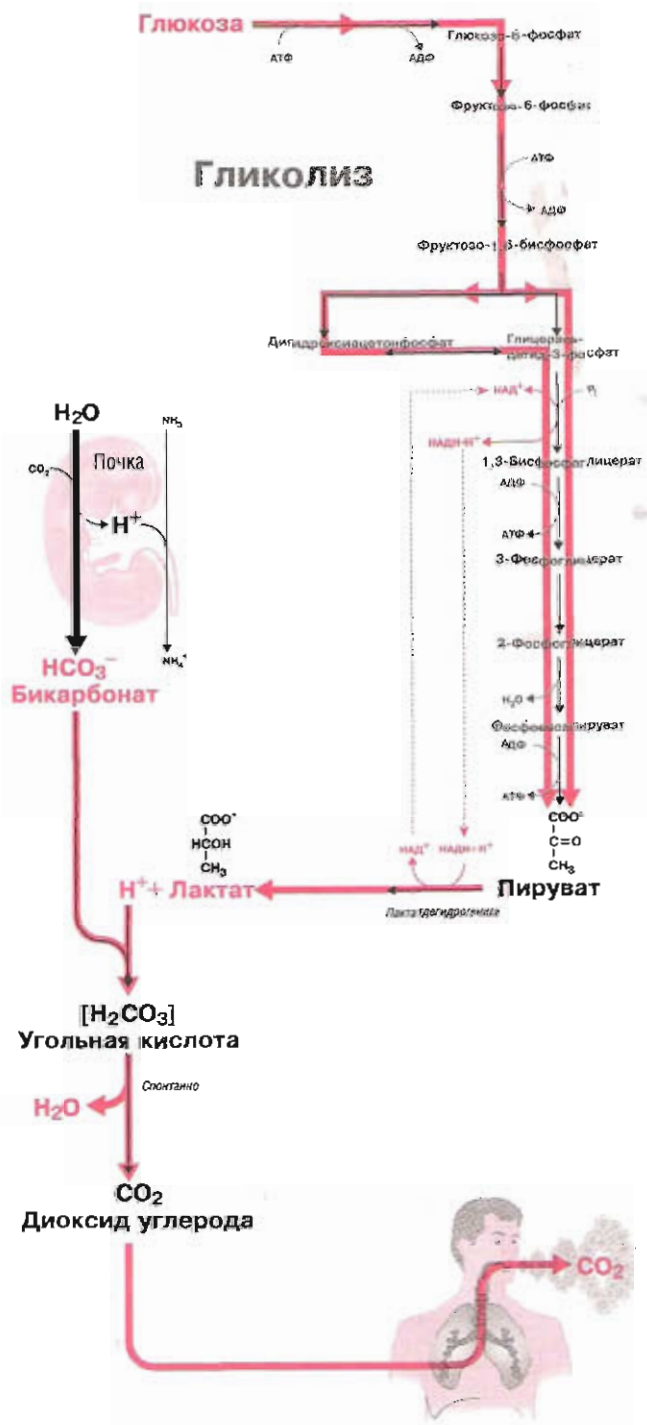


Рис. 2.2. Гомеостаз молочной кислоты и pH поддерживается бикарбонатной буферной системой. Бикарбонатная буферная система удаляет из раствора протоны $[H^+]$, образующиеся в процессе анаэробного гликолиза. Протоны связываются при образовании молекулы воды, а CO_2 выводится через легкие.

3 Образование и поступление протонов в кровь и их удаление из крови

Протоны образуются в процессе метаболизма

1. С участием углекислого газа

При тканевом метаболизме глюкозы, жирных кислот и аминокислот образуется CO_2. В присутствии фермента **карбоангидразы** CO_2 реагирует с водой с образованием угольной кислоты. Последняя диссоциирует на анион бикарбоната и протон. **Таким образом, мы можем рассматривать углекислый газ как предшественник слабой кислоты.**

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{карбоангидраза}} H_2CO_2 \rightarrow HCO_3^- + H^+.$$

Углекислый газ + вода $\xrightarrow{\text{карбоангидраза}}$ угольная кислота → анион бикарбоната + протон.

2. Протоны образуются при анаэробном метаболизме глюкозы, кетогенезе, катаболизме метионина и цистеина

Процесс анаэробного гликолиза приводит к образованию лактат-анионов и протонов (гл. 22).

$$\text{Глюкоза} \rightarrow \text{лактат}^- + H^+.$$

Аналогичным образом при окислении жирных кислот образуются ацетоацетат, β-гидроксибутират и протоны (гл. 31).

$$\text{Метионин} \rightarrow H_2SO_4 \rightarrow SO_4^{2-} + 2H^+.$$
$$\text{Цистеин} \rightarrow H_2SO_4 \rightarrow SO_4^{2-} + 2H^+$$

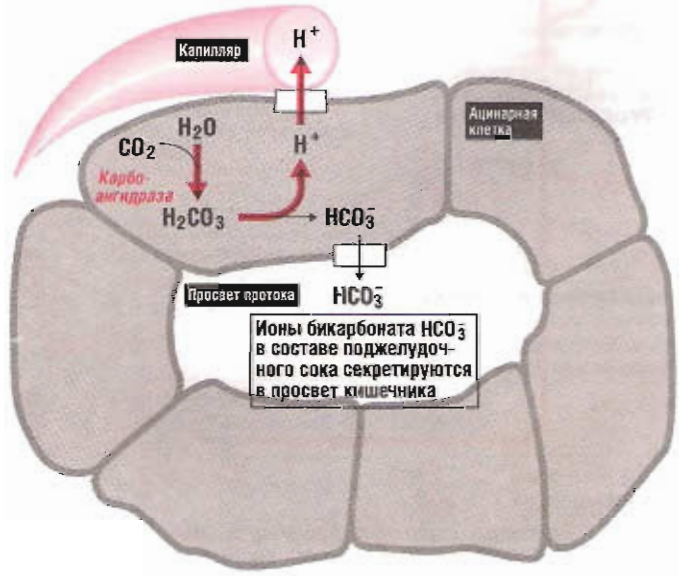


Рис. 3.1. Ацинарные клетки поджелудочной железы поставляют протоны в кровь.

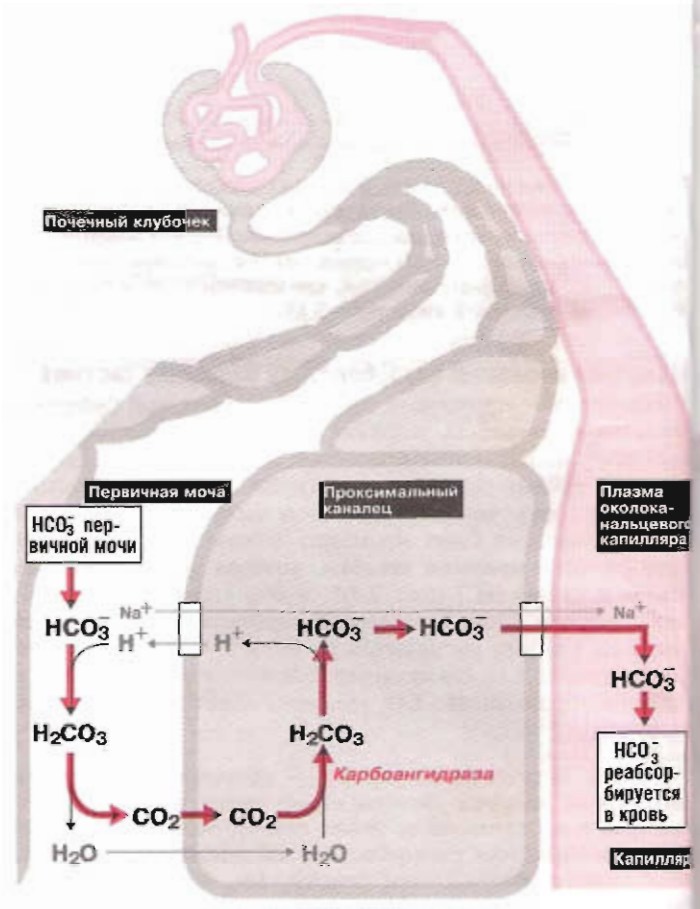


Рис. 3.2. Реабсорбция бикарбоната из первичной мочи в кровь.

Поджелудочная железа поставляет протоны в кровь

Ацинарные клетки, окружающие проток поджелудочной железы, секретируют панкреатический сок. В нем содержатся ионы HCO_3^- в высокой концентрации (до 125 ммоль/л). В кишечнике панкреатический сок нейтрализует кислую среду лищевого комка, поступающего из желудка. Секреция ионов HCO_3^- в панкреатический сок сопровождается выделением такого же количества протонов в кровь (рис. 3.1).

Роль почек в регуляции концентрации протонов в крови

Почки играют ведущую роль в регуляции уровня pH плазмы крови. В почках: 1) происходит удаление протонов в мочу и 2) регулируется концентрация HCO_3^- в плазме крови.

Обратное всасывание бикарбоната

На рис. 3.2 показано, как происходит реабсорбция ионов HCO_3^- из первичной мочи в кровь

Образование «новых» ионов бикарбоната сопряжено с выведением протонов в мочу

Помимо реабсорбции иона HCO_3^- из первичной мочи, почки также могут синтезировать «новые» ионы бикарбоната. Этот процесс может быть связан с двумя процессами.

1 — выделение протонов вместе с NH_3 с образованием NH_4^+ (рис. 3.3). Под действием карбоангидразы образуются протоны (H^+) и «новые» ионы HCO_3^-, которые секретируется в плазму околоканальцевых капилляров. Выведение протонов из организма осуществляется при участии глутамина, который образуется в мышцах. Сначала фермент глутаминаза дезаминирует глутамин, превращая его в глутамат, затем глутамат, в свою очередь, дезаминируется ферментом глутаматдегидрогеназой. В обеих реакциях образуется аммиак NH_3, который диффундирует в первичную мочу. Здесь NH_3 связывается с H^+ с образованием ионов аммония NH_4^+, которые выводятся из организма с мочой.

2 — присоединение протонов к гидрофосфат-ионам с образованием дигидрофосфат-ионов (рис. 3.4).

Как и в первом случае, в ходе карбоангидразы образуются протоны (H^+) и «новые» ионы HCO_3^-, которые секретируются в плазму околоканальцевых капилляров. Но в этом случае протоны связываются с ионами моногидрофосфата HPO_4^{2-} с образованием дигидрофосфат-ионов $H_2PO_4^-$, которые эскретируются с мочой.

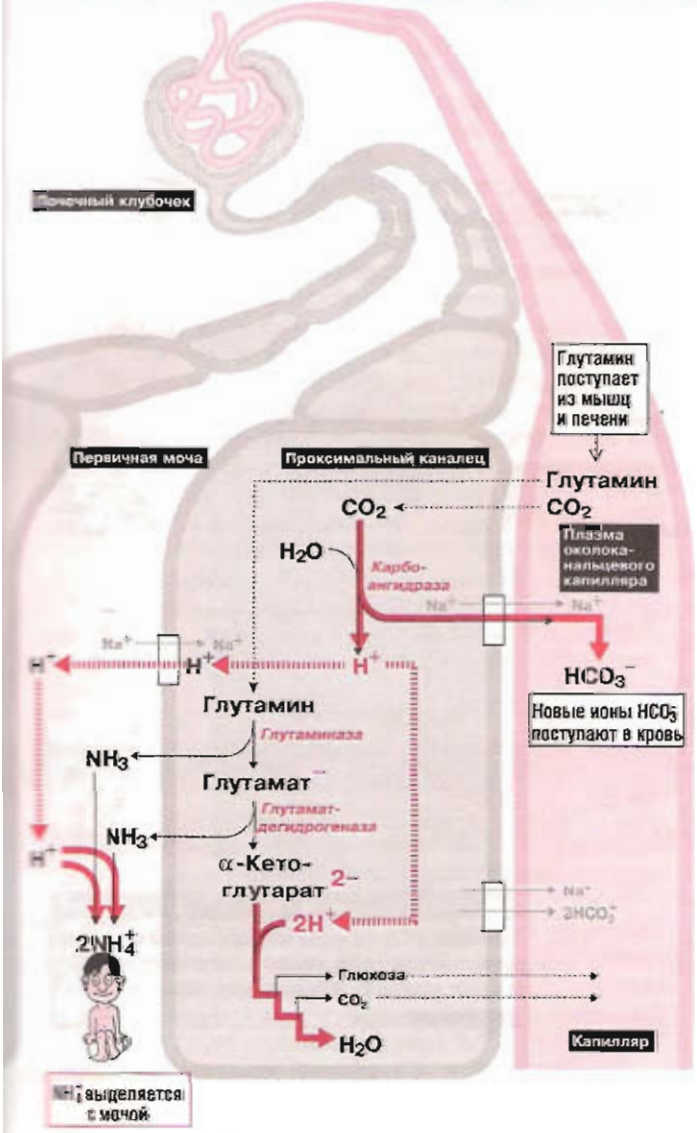


Рис. 3.3. Образование «новых» ионов бикарбоната, сопряженное с экскрецией ионов аммония.

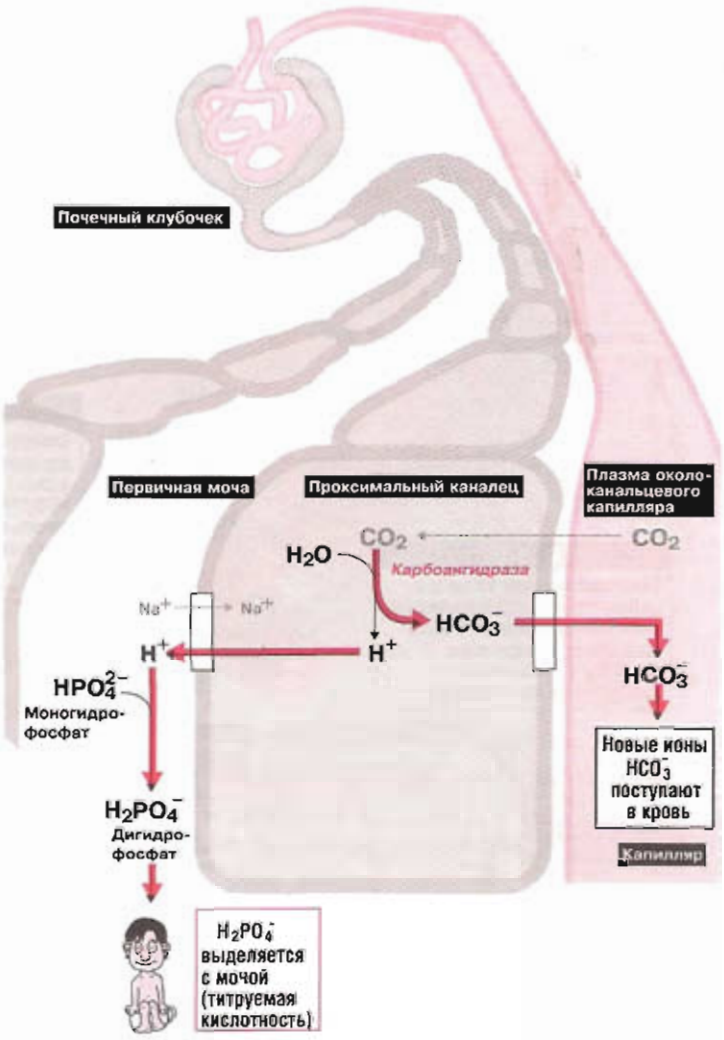
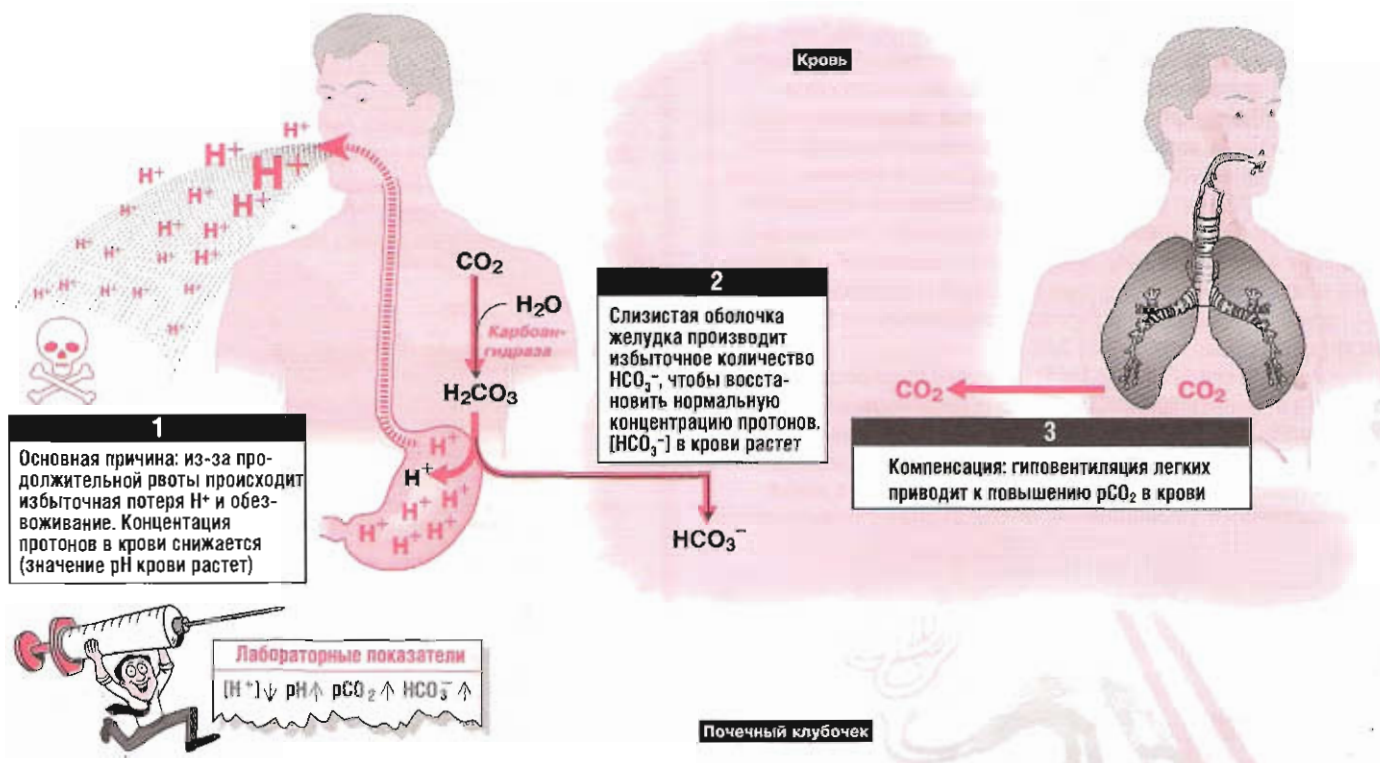
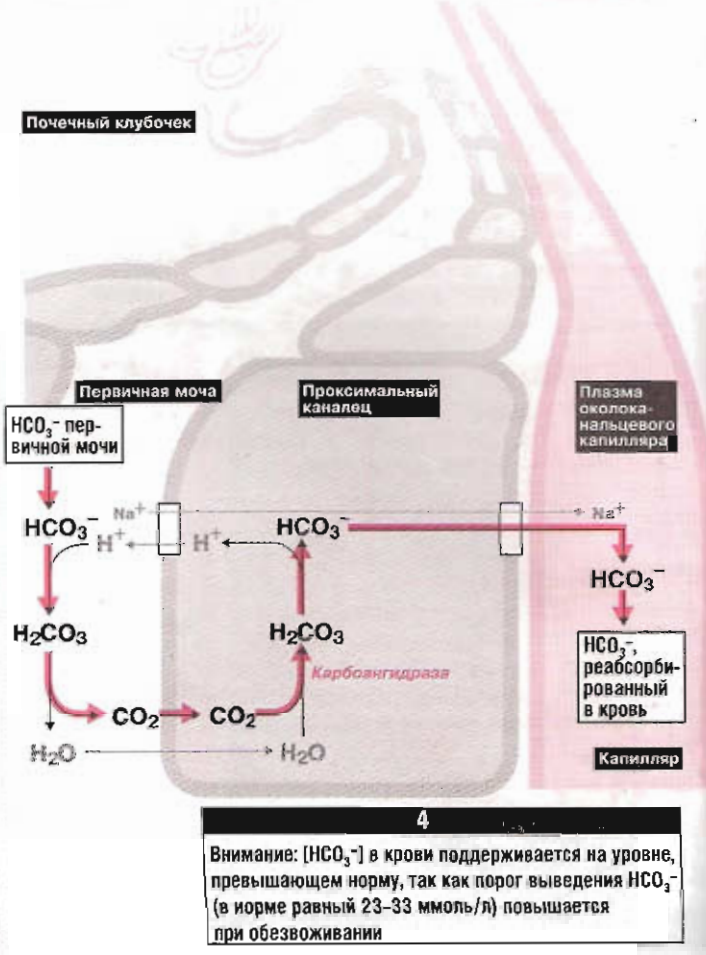


Рис. 3.4. Образование «новых» ионов бикарбоната, сопряженное с экскрецией ионов дигидрофосфата.

4 Метаболический алкалоз и метаболический ацидоз





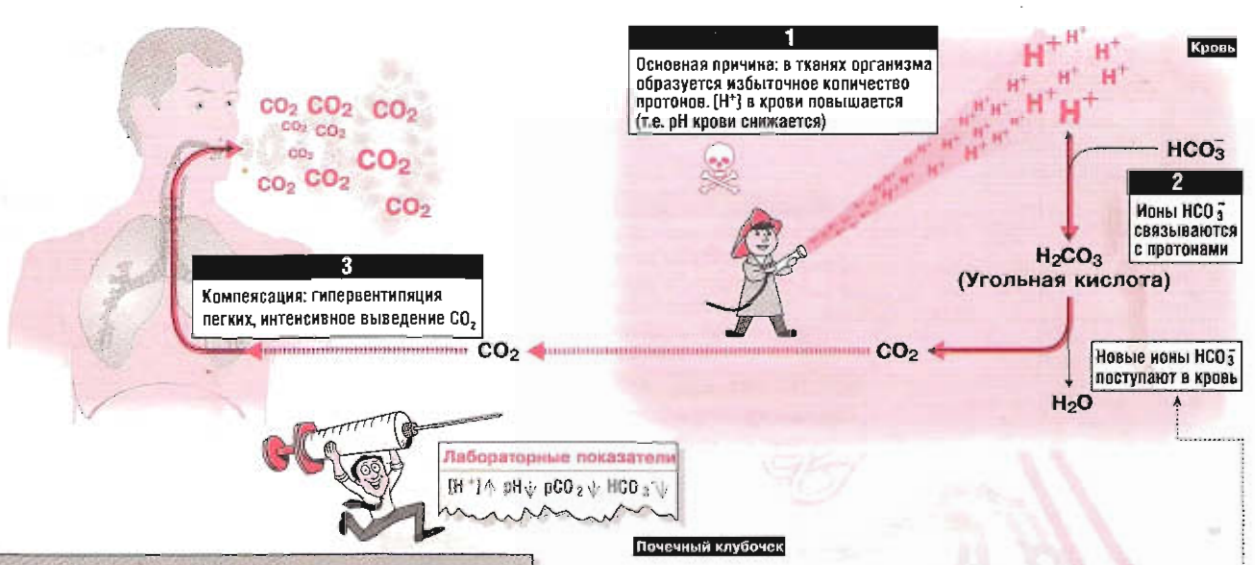
Метаболический алкалоз

1. **Основная причина**: одной из причин развития метаболического алкалоза является продолжительная рвота, из-за которой происходит избыточная потеря H^+ вместе с содержимым желудка.
2. Чтобы восстановить концентрацию протонов, в слизистой оболочке желудка осуществляется карбоангидразная реакция. Однако вместе с протонами образуются и ионы HCO_3^-, которые накапливаются в крови и повышают pH крови.
3. **Компенсация**: при алкалозе наблюдается гиповентиляция легких. CO_2 не удаляется при выдохе, и pCO_2 в крови повышается.
4. **Избыточное образование HCO_3^- почками**: в норме, когда концентрация HCO_3^- в крови превышает верхнюю границу нормы (примерно 33 ммоль/л), она достигает своего порога выведения, и избыточный HCO_3^- выводится с мочой. Однако при метаболическом алкалозе, вызванным рвотой, порог выведения может подняться до чрезмерно высокого уровня из-за: 1) обезвоживания, 2) повышенной концентрации альдостерона, 3) гипокалиемии. Из-за этого стимулируется реабсорбция HCO_3^- из мочи в канальце, и концентрация HCO_3^- в крови поддерживается на повышенном уровне.

Другие причины метаболического алкалоза

- Прием тиазидных диуретических средств.
- Введение HCO_3^-

Рис. 4.1. Метаболический алкалоз.



Метаболический ацидоз

1. **Основная причина**: избыточное образование протонов происходит при тяжелых нарушениях обмена веществ, таких как **диабетический кетоацидоз** (гл. 31) и **лактоацидоз** (гл. 22). Низкий pH крови может быть смертельно опасен.
2. **Действие буферной системы**: бикарбонатная буферная система первая реагирует на повышение концентрации протонов. HCO_3^- связывается с протонами, образуя **угольную кислоту** (H_2CO_3), которая распадается на CO_2 и H_2O.
3. **Компенсация**: низкий уровень pH стимулирует дыхательный центр в головном мозге и вызывает гипервентиляцию легких. Человек интенсивно выдыхает CO_2, чтобы снизить значение pCO_2. Такая патологическая гипервентиляция называется «большим дыханием», или «дыханием Куссмауля».
4. **Коррекция** (1) — удаление протонов: поступающий из мышц и печени глутамин дезаминируется ферментом **глутаминазой**. Продукт этой реакции, **глутамат**, в свою очередь, дезаминируется ферментом **глутаматдегидрогеназой** до α-кетоглутарата. Образовавшиеся молекулы NH_3 (аммиака) диффундируют в мочу в почечных канальцах, где к ним присоединяются протоны. В результате образуется NH_4^+, который выводится с мочой. Выведение H^+ в виде ионов аммония — замечательная способность почек: при метаболическом ацидозе интенсивность выведения NH_4^+ может в 10 раз превышать свой обычный уровень.
5. **Коррекция** (2) — восстановление потерь HCO_3^-: вместе с выведением ионов аммония почки синтезируют новые ионы HCO_3^-, которые поступают в кровь и восполняют потери бикарбоната (см. пункт 2).

Другие причины метаболического ацидоза

- Заболевание почек, при котором протоны выводятся недостаточно интенсивно и накапливаются в крови. Сюда относятся:
  1) почечная недостаточность (при которой нарушены все функции почек, в том числе фильтрация и выведение протонов);
  2) почечный канальцевый ацидоз (специфическое нарушение работы канальцев, при котором снижается выведение протонов).
- **Прием лекарств и токсических веществ**: избыточное количество протонов образуется при метаболизме метанола и этиленгликоля, которые входят в состав антифризов.
- **Диарея с избыточными потерями HCO_3^- из кишечника**: при такой диарее желчный пузырь, поджелудочная железа и слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки усиленно синтезируют бикарбонат, восполняя его потери. При этом в крови увеличивается концентрация протонов.

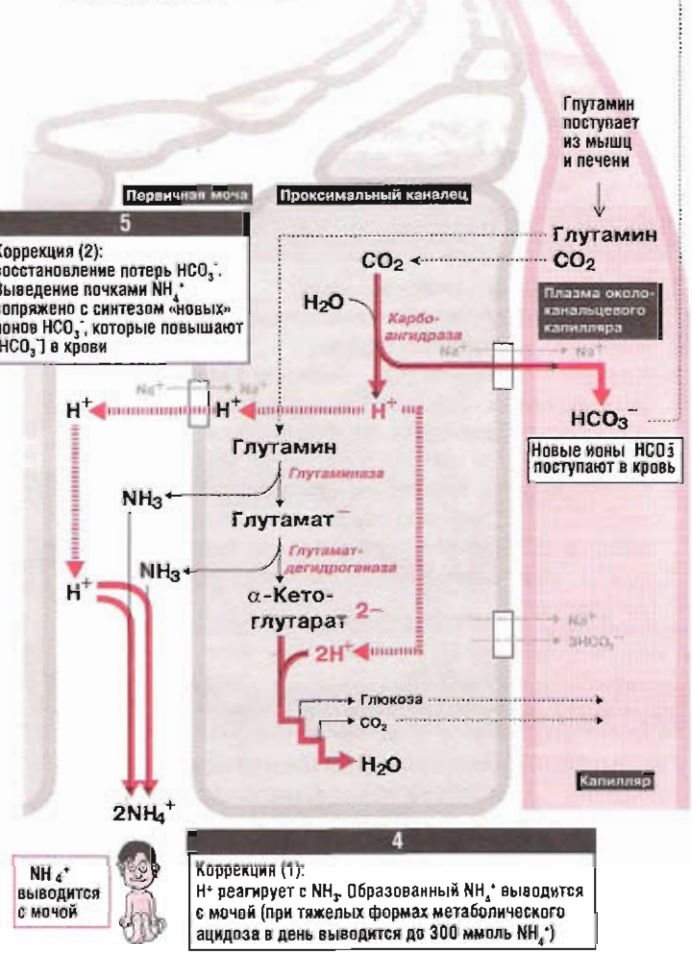
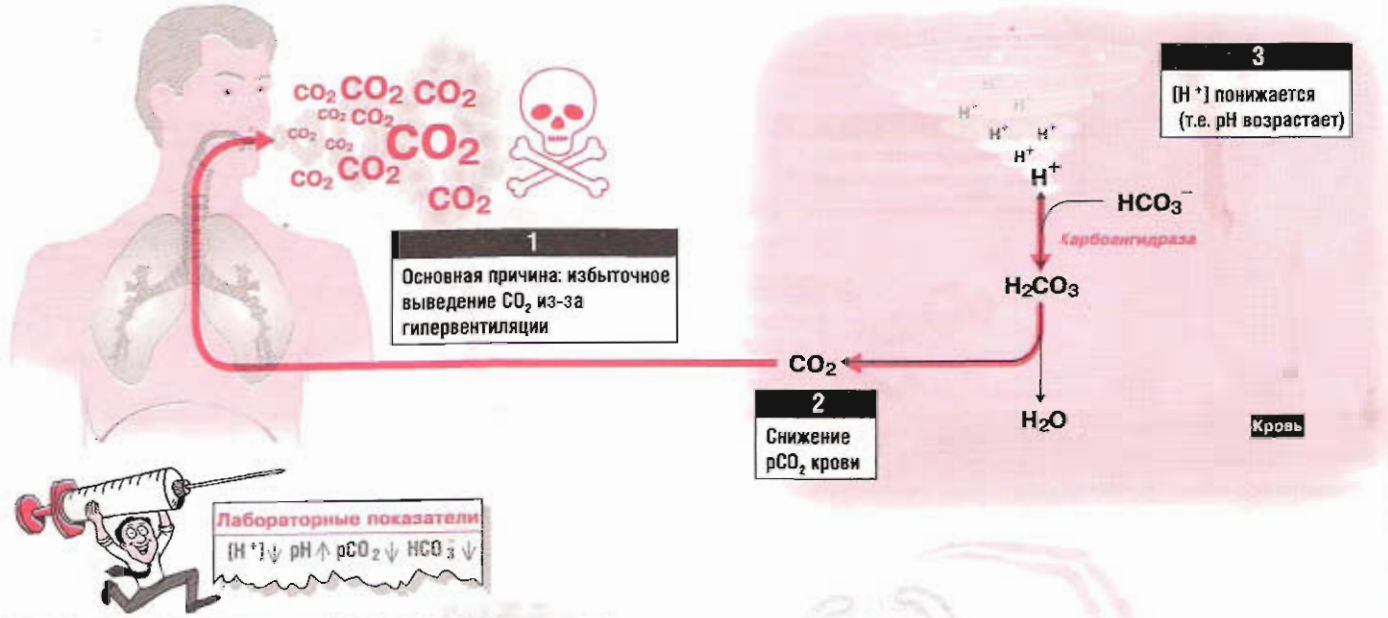


Рис. 4.2. Метаболический ацидоз.

5 Респираторный алкалоз и респираторный ацидоз



Респираторный алкалоз

1. **Основная причина**: гипервентиляция.
2. Гипервентиляция приводит к гипокапнии (низкому значению pCO_2 в артериальной крови).
3. Из-за низкого значения pCO_2 равновесие в карбоангидразной реакции смещается в сторону образования CO_2. Этот процесс происходит с затратой протонов. Их концентрация в крови снижается, и pH крови возрастает.
4. **Компенсация**: при нормальном функционировании почек компенсация возможна за счет снижения реабсорбции HCO_3^- из канальцевой мочи. В результате концентрация HCO_3^- в крови падает, значение HCO_3^-/pCO_2 уменьшается, и pH снижается.

Другие причины респираторного алкалоза

Респираторный алкалоз развивается при целом ряде заболеваний. Существует несколько возможных причин гипервентиляции. Так, дыхательный центр в ЦНС активируется при волнении, психических расстройствах, сильной боли или повышении температуры. При передозировке салицилатов усиливается вентиляция легких и развивается респираторный алкалоз, за которым может последовать метаболический ацидоз. Гипервентиляция и гипокапния также могут быть вызваны раздражением рецепторов грудной клетки при пневмотораксе, легочной эмболии и отеке легких. Среди других причин респираторного алкалоза — искусственная вентиляция легких, печеночная недостаточность, сепсис.

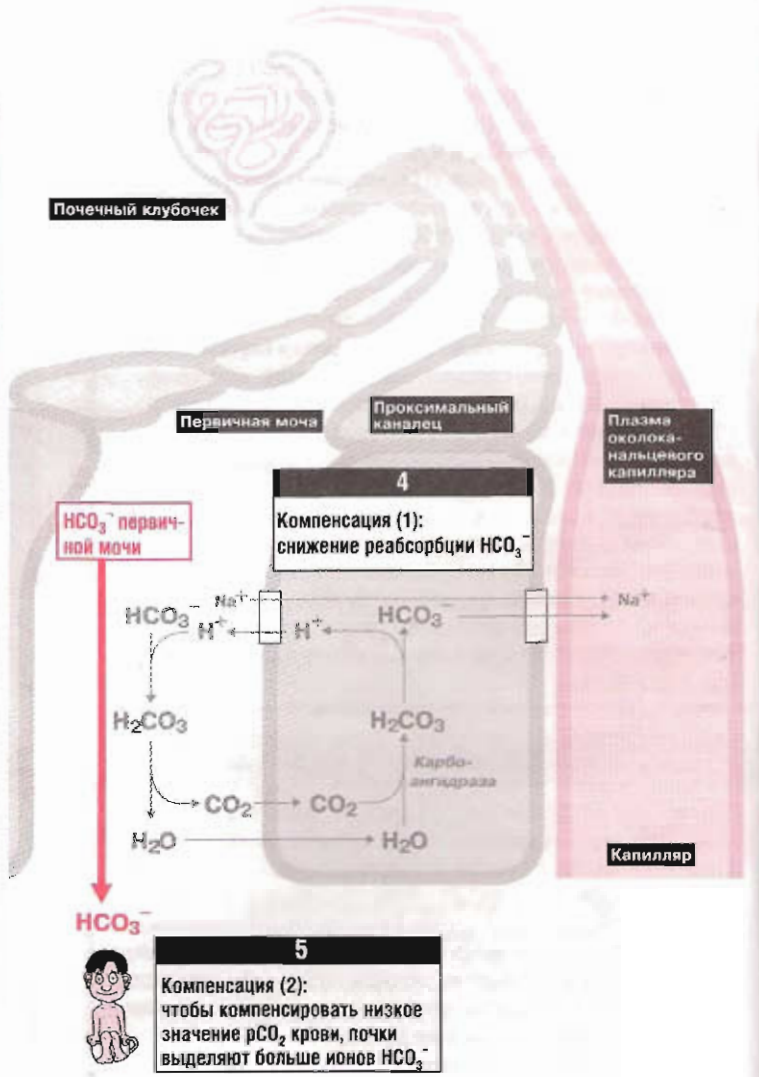
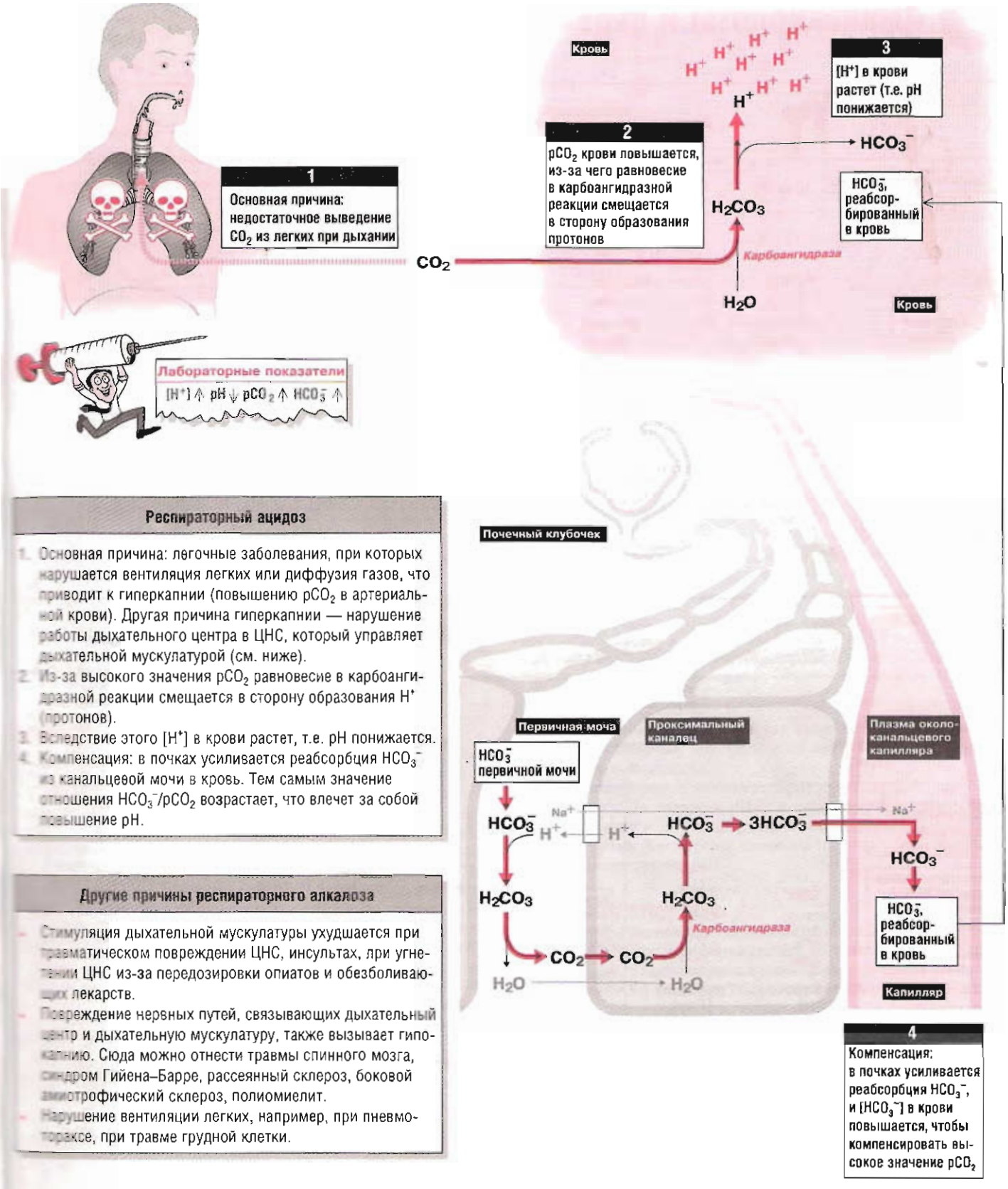


Рис. 5.1. Респираторный алкалоз.



Респираторный ацидоз

1. Основная причина: легочные заболевания, при которых нарушается вентиляция легких или диффузия газов, что приводит к гиперкапнии (повышению pCO_2 в артериальной крови). Другая причина гиперкапнии — нарушение работы дыхательного центра в ЦНС, который управляет дыхательной мускулатурой (см. ниже).
2. Из-за высокого значения pCO_2 равновесие в карбоангидразной реакции смещается в сторону образования H^+ (протонов).
3. Вследствие этого $[H^+]$ в крови растет, т.е. pH понижается.
4. Компенсация: в почках усиливается реабсорбция HCO_3^- из канальцевой мочи в кровь. Тем самым значение отношения HCO_3^-/pCO_2 возрастает, что влечет за собой повышение pH.

Другие причины респираторного алкалоза

- Стимуляция дыхательной мускулатуры ухудшается при травматическом повреждении ЦНС, инсультах, при угнетении ЦНС из-за передозировки опиатов и обезболивающих лекарств.
- Повреждение нервных путей, связывающих дыхательный центр и дыхательную мускулатуру, также вызывает гипокапнию. Сюда можно отнести травмы спинного мозга, синдром Гийена–Барре, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, полиомиелит.
- Нарушение вентиляции легких, например, при пневмотораксе, при травме грудной клетки.

Рис. 5.2. Респираторный ацидоз.

6 Аминокислоты и первичная структура белка

Аминокислоты с гидрофобными радикалами

Алифатические радикалы

Аминокислоты с разветвленной цепью

Пролин отличается от других аминокислот циклическим строением радикала. Он относится к аминокислотам

Глицин (Гли) · Аланин (Ала) · Валин (Вал) · Лейцин (Лей) · Изолейцин (Иле) · Пролин (Про)

Ароматические радикалы

Гидроксильная группа тирозина участвует в реакциях фосфорилирования, см. серин и треонин ниже (гл. 10, 27, 29)

Фенилаланин (Фен) · Тирозин (Тир) · Триптофан (Трп)

Аминокислоты с гидрофильными радикалами

Серосодержащие радикалы

Цистеин окисляется до цистина

Два остатка цистеина могут ковалентно связываться, образуя дисульфидную связь («дисульфидный мостик»), которая играет важную роль в структуре некоторых молекул, например инсулина (гл. 26)

Цистеин (Цис) · Цистин · Метионин (Мет)

Радикалы, содержащие карбоксильные группы

Эти кислоты диссоциируют при физиологических условиях (pH=7,4), и радикалы приобретают отрицательный заряд

Аспартат (Асп) · Глутамат (Глу)

Радикалы, содержащие основание

Аргинин, лизин и гистидин при физиологических условиях (pH=7,4) принимают протоны, и радикалы приобретают положительный заряд

pK = 6,0

Суммарный заряд гистидина равен нулю при pH=7,65 (это изоэлектрическая точка гистидина). При pH <7,65 гистидин приобретает положительный заряд

Аргинин (Арг) · Лизин (Лиз) · Гистидин (Гис)

Радикалы, содержащие амидогруппу

Аспарагин и глутамин — амиды аспарагиновой и глутаминовой кислоты

Аспарагин (Асн) · Глутамин (Глн)

Радикалы, содержащие гидроксильную группу

Гидроксильные группы серина и треонина участвуют в реакциях фосфорилирования (гл. 10, 27, 29)

Серин (Сер) · Треонин (Тре)

Рис. 6.1. Классификация аминокислот, основанная на их растворимости в воде. Растворимость аминокислот зависит от структуры радикала R, который может быть гидрофильным или гидрофобным.

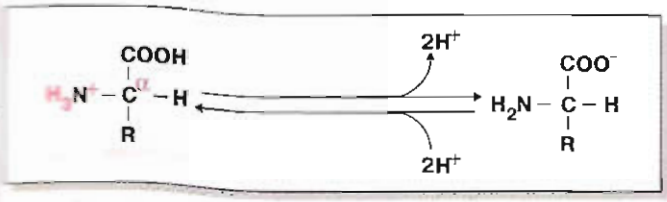


Рис. 6.2. Общая структура аминокислот.

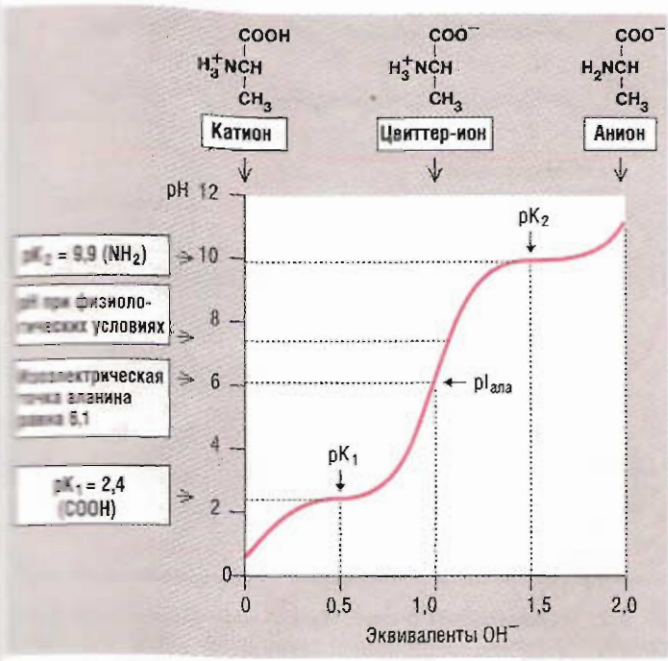


Рис. 6.3. Кривая титрования аланина.

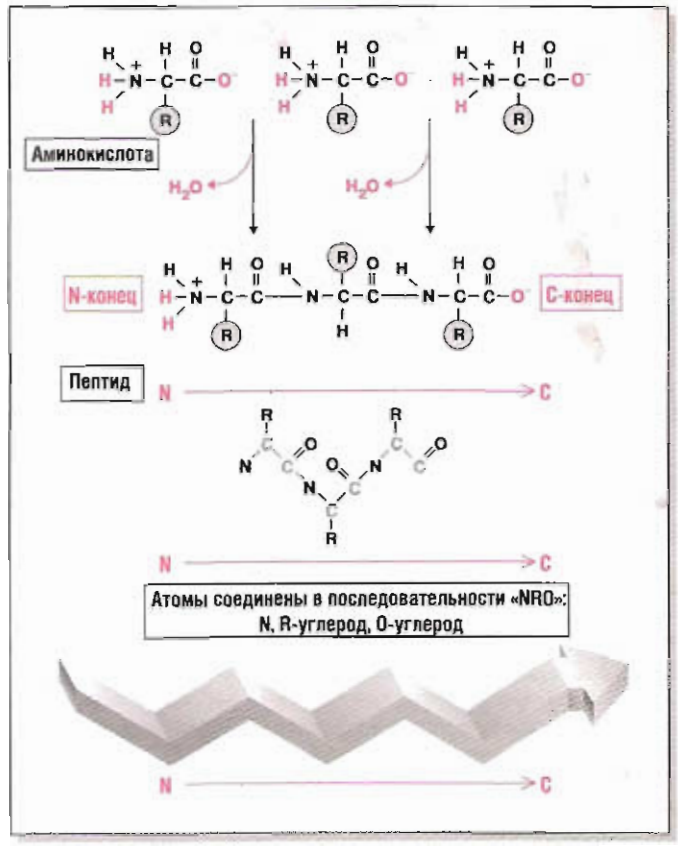


Рис. 6.4. Первичная структура белка. Полимеризация аминокислот с образованием полипептидной цепи. Структура полипептидной цепи изображена на рисунке стрелкой-зигзагом, где стрелка направлена в сторону С-конца.

Аминокислоты

20 аминокислот являются структурными компонентами белков (рис. 6.1). В белках аминокислоты соединены пептидными связями в определенной последовательности, и эта последовательность называется **первичной структурой** белка.

В аминокислотах **α-атом углерода** связан с **аминогруппой**, с **карбоксильной** группой, с **атомом водорода** и с радикалом **R**, специфичным для каждой аминокислоты (рис. 6.2). При физиологических условиях (pH=7,4) карбоксильный остаток диссоциирует с образованием свободного протона (H^+) и карбоксильной группы (COO^-), а аминогруппа присоединяет протон (H), образуя NH_3^+. Таким образом, при pH=7,4 аминокислота может иметь и положительный, и отрицательный заряды. В таком состоянии ее называют **цвиттер**-ионом (это по-немецки значит «гибридный» ион), или биполярным ионом. Диссоциация **аланина** показана на рис. 6.3, где приведена кривая титрования этой аминокислоты.

При **низком значении** pH (т.е. **при высокой концентрации** H^+) и амино-, и карбоксильная группы аланина **присоединяют по протону**. В этом случае аминокислота становится **катионом** (поскольку группа COOH **нейтральна**, а NH_3 несет **положительный заряд**).

Для запоминания: катион (cation) несет заряд **t**, т.е. «+».

При **высоком значении** pH (т.е. при **низкой** концентрации H) обе группы — и аминогруппа, и карбоксильная группа — **теряют протон**. Кислота не заряжена (группа COO^- заряжена **отрицательно**, группа NH_2).

Первичная структура

Белки — это полимеры, характеризующиеся специфической последовательностью аминокислот, составляющих **полипептидную цепь**. Полипептидная цепь имеет **N-конец** (NH_3^+) и **С-конец** (COO^-) (рис. 6.4). **Первичной структурой** белка называется последовательность аминокислот, его составляющих. Она определяет способ сворачивания полипептидной цепи в пространстве, т.е. трехмерную форму белка.

7 Вторичная структура белка

Вторичная структура

Вторичную структуру белка определяют водородные связи между атомами, образующими пептидную связь. Третичная структура белков (гл. 8) обусловлена связями между радикалами аминокислот.

β-Цепь и β-слой

По своей структуре полипептидная цепь может быть организована как β-цепь. Когда несколько таких β-цепей связываются друг с другом, они формируют параллельный или антипараллельный β-слой.

α-Спираль

Полипептидные цепи стабилизируются водородными связями с образованием **правозакрученной α-спирали** (рис. 7.3).

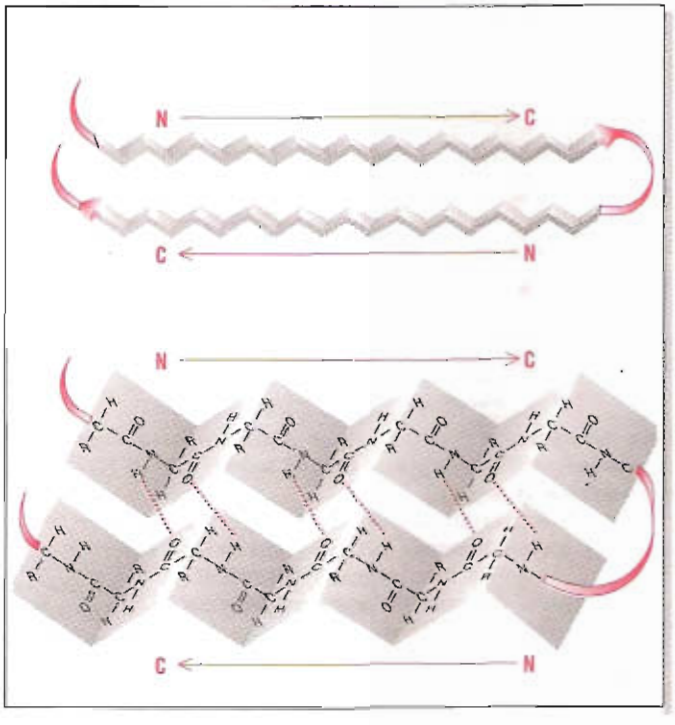


Рис. 7.1. Антипараллельный β-слой. Полипептидная цепь существует в виде зигзагообразной β-цепи. β-цепи могут связываться друг с другом водородными связями, образуя β-слой. Если соседние β-цепи в β-слое ориентированы противоположно, эта структура называется «антипараллельным β-слоем».

При изменениях первичной структуры белка меняется и его вторичная структура: так, делеция одной аминокислоты вызывает муковисцидоз

Первичной структурой белка называют **последовательность аминокислот в пептидной цепи**. Всего лишь одна неправильная аминокислота в цепи из 1480 аминокислот может изменить функции белка. Именно это происходит при **муковисцидозе**. Это врожденное заболевание, при котором нарушена структура **гена** ***CFRT*** (***cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*** — трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе). Продукт этого гена — трансмембранный белок, который в норме выполняет функцию транспортера для ионов хлорида; однако в случае муковисцидоза его функции нарушаются. Самая распространенная причина муковисцидоза, которая наблюдается у 70% больных, — делеция трех пар оснований в гене *CFRT*, из-за чего мутантный белок *CFRT* не содержит фенилаланина в положении 508 (рис. 7.4). Эта мутация называется **ΔF508-мутацией** (Δ — **делеция**, **F** —

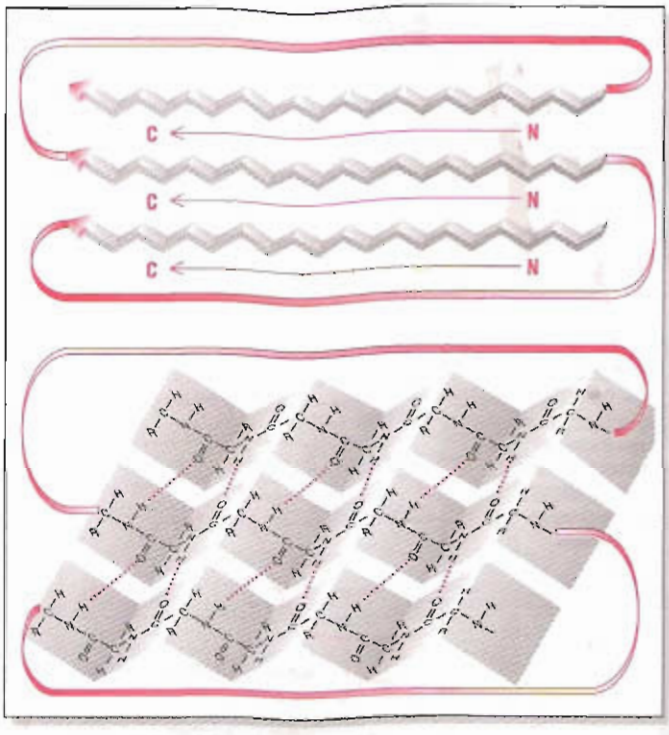


Рис. 7.2. Параллельный β-слой. Три β-цепи связываются водородными связями, формируя β-складчатый слой. Поскольку β-цепи ориентированы в одном направлении, β-слой называется параллельным.

Рис. 7.4. Мутация ΔF508 вызывает муковисцидоз. Из-за делеции трех оснований — CTT — в белке CFRT отсутствует фенилаланин в позиции 508. Функции такого белка нарушены, и вследствие этого развивается муковисцидоз. Примечание: делеция основания не влияет на изолейцин в позиции 507, так как и ATC и ATT кодируют изолейцин.

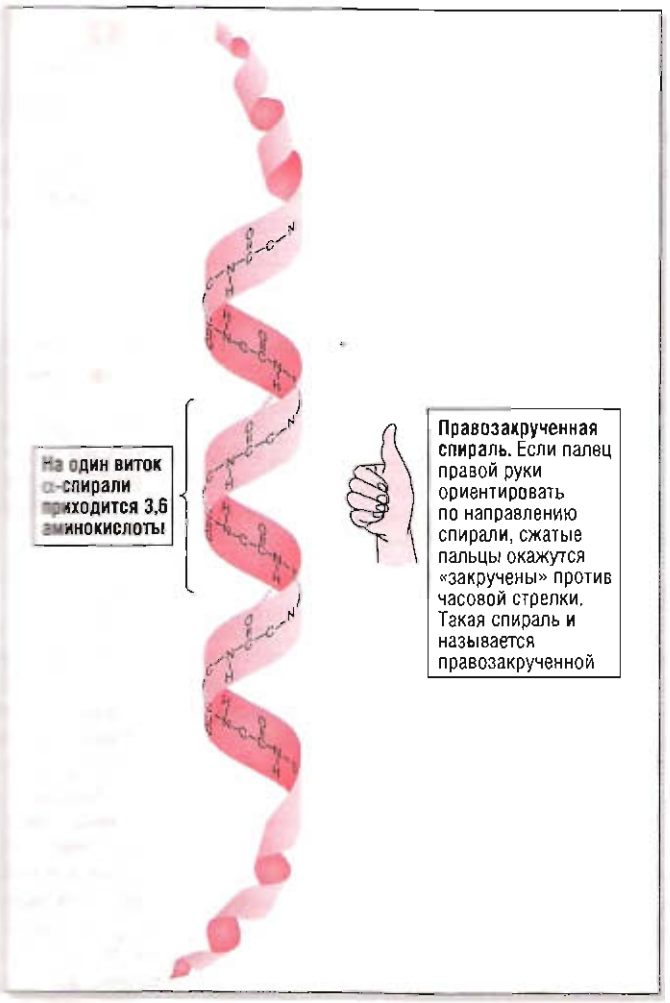


Рис. 7.3. Правозакрученная α-спираль.

фенилаланин, 508 — положение фенилаланина в первичной структуре белка). После синтеза дефектный CFTR-белок сворачивается в неправильную **вторичную структуру** и удерживается в эндоплазматическом ретикулуме. Из-за отсутствия транспортера для ионов хлора клетки секретируют густую вязкую слизь, которая накапливается в дыхательных путях и нарушает функционирование легких. Кроме того, нарушается экзокринная функция поджелудочной железы, что проявляется в синдроме мальабсорбции.

Перестройка вторичной структуры приона вызывает губчатую энцефалопатию (болезнь Крейтцфельда–Якоба, «коровье бешенство»)

Прионы — это белковоподобные инфекционные частицы. Они не содержат РНК или ДНК, а состоят только из белка. Перестройка вторичной структуры прионов вызывает губчатую энцефалопатию — **почесуху** (у овец) и **губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота («коровье бешенство»)**. К прионным болезням человека относятся **болезнь Крейтцфельда–Якоба, куру** (она распространилась из-за традиции каннибалов поедать человеческий мозг) и **«новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба». Белок приона** (PrP^c) — обычный клеточный белок с неизвестной функцией, который экспрессируется в нейронах. Как показано на рис. 7.5, в норме вторичную структуру приона составляют главным образом **α-спирали**. Однако PrP^c может перестроиться в инфекционную форму PrP^{sc} (^{sc} — от слова *scarpie*, почесуха), вторичная структура которого **в основном** представлена **β-складчатыми слоями**. Из-за этого изменяется третичная структура белка (о которой ниже), что и вызывает губчатую энцефалопатию. Механизм превращения α-спиралей в β-складчатый слой неизвестен. Каким-то образом наличие дефектных молекул PrP^{sc} стимулирует переход нормальных молекул PrP^c в PrP^{sc}-форму, и по цепной реакции болезнь распространяется по всему мозгу подобно тому, как ложка дегтя портит всю бочку меда.

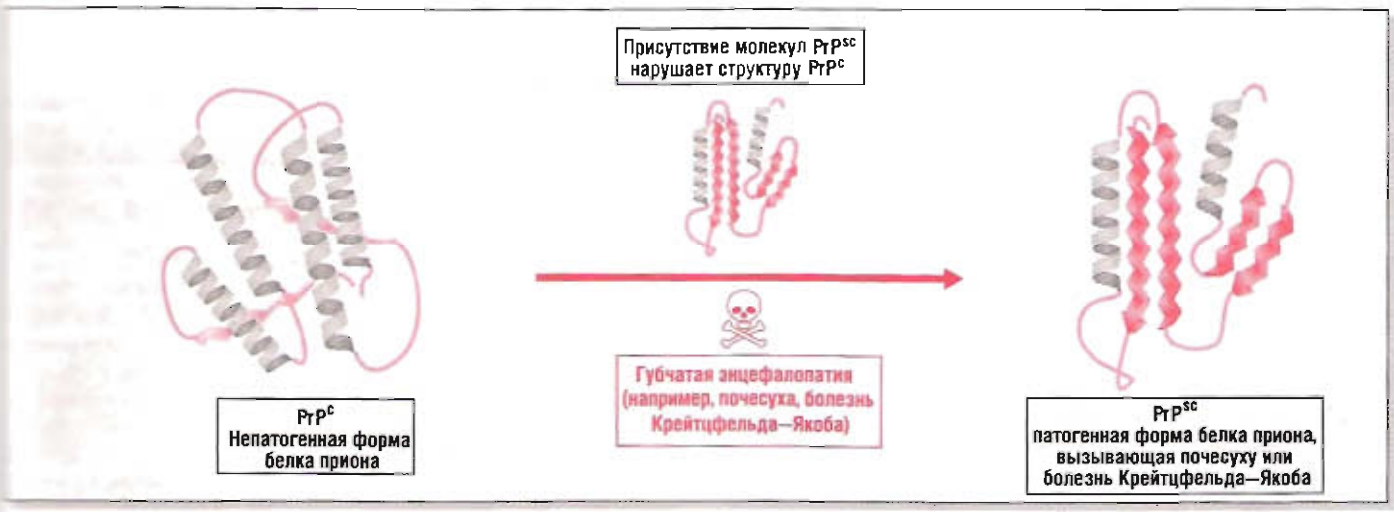


Рис. 7.5. Белки прионы. В норме белок прион (PrP^C) растворим и состоит в основном из α-спиралей. Но в мутантной форме приона, которая вызывает почесуху (PrP^{SC}), часть α-спиралей переходит в β-складчатую конформацию, и белок становится нерастворимым. Мутантная форма PrP^{SC} «инфекционна», так как в ее присутствии α-спирали трансформируются в β-конформацию.

8 Третичная и четвертичная структура белка. Коллаген

Рис. 8.1. Третичная структура. β-Складчатые слои и α-спирали сворачиваются в пространстве с образованием двух разных мономеров креатинкиназы (КК-М и КК-В).

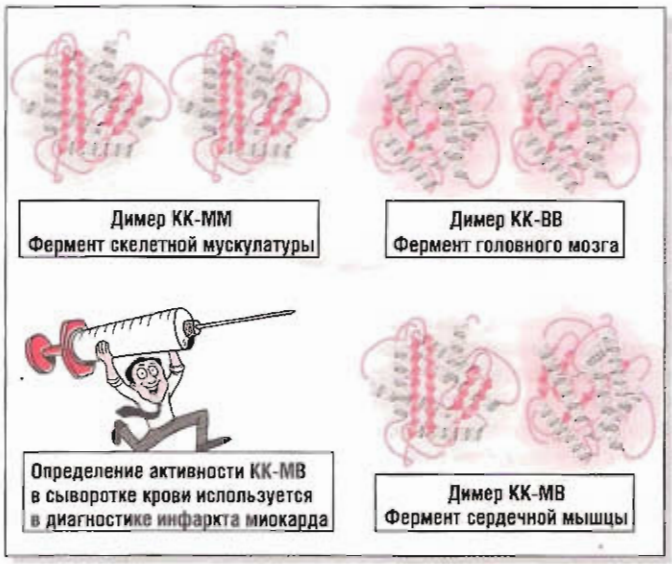


Рис. 8.2. Четвертичная структура. Два разных мономера креатинкиназы — КК-М и КК-В — связываются с образованием трех вариантов димеров. Это гомодимер КК-ММ (фермент скелетной мускулатуры), гомодимер КК-ВВ (фермент головного мозга) и гетеродимер КК-МВ (характерен для ткани сердечной мышцы).

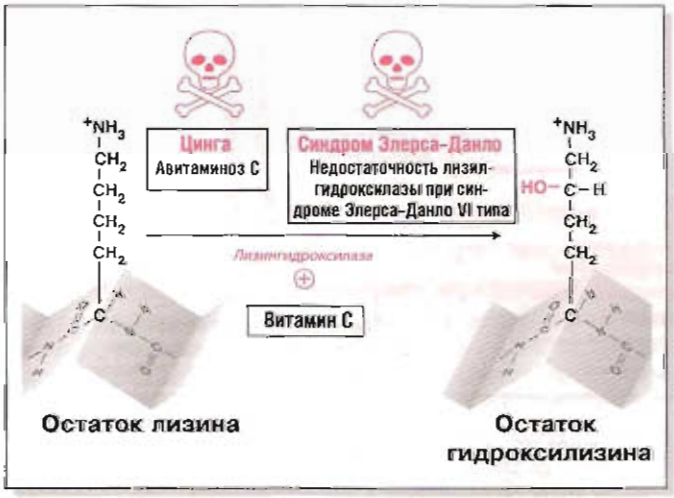


Рис. 8.3. Гидроксилирование остатков лизина при образовании коллагена.

Третичная структура белка

Третичная структура белка — это взаимное расположени в пространстве **β-цепей**, **β-складчатых слоев** и **α-спиралей** Примеры различных способов укладки — мономеры креа тинкиназы КК-М и КК-В (рис. 8.1).

Четвертичная структура белка

Многие белки состоят из нескольких полипептидных цепей которые связаны нековалентными связями. **Мономером** назы вается один отдельный белок, состоящий из одной полипеп тидной цепи. Когда мы говорим о четвертичной структур белка, это означает, что в его состав входят несколько моно меров: 2 мономера образуют **димер** (рис. 8.2), три — **тример** четыре — **тетрамер** и т.д. **Олигомеры** состоят из большог числа мономеров.

Коллаген

При кипячении соединительная ткань превращается желатин, который можно использовать как клей. Отсюда возникло название «коллаген» (по-гречески «*kola*» значи «клей»). На настоящий момент известно 19 разных типо коллагена. Коллагены — структурные белки соединительно ткани, самые многочисленные белки человеческого органи ма. Коллагены по-разному распределены в организме: та коллаген I типа содержится главным образом в связках, сухо жилиях и коже, а коллаген II типа — в хрящевой ткани.

Структурные единицы коллагена — **α-спирали**, которые скру чиваются в **тройную спираль**. В первичной последовательно сти коллагена повторяется мотив **-Гли-X-Y-**. В этой после довательности **X** обычно представлен пролином. На месте чаще всего находится остаток пролина, гидроксилированны в витамин С-зависимой реакции: таким образом, Y пре ставляет собой остаток **гидроксипролина**. В других случаях может быть представлен остатком **гидроксилизина** (рис 8.3 **Глицин** — необходимый компонент коллагена. Это сама маленькая аминокислота: ее радикал R представлен лиш одним атомом водорода. Пространство в тройной спира ограничено, и другие, более крупные, молекулы аминокисло просто не могли бы там поместиться.

Биосинтез коллагена

Коллаген — нерастворимый гликопротеин внеклеточно матрикса. Каким же образом фибробласты — клетки, синте зирующие коллаген, — образуют нерастворимый внеклето ный белок? Все дело в том, что синтез коллагена осуществл ется в 2 стадии: внутриклеточной и внеклеточной (рис. 8.4

На внутриклеточной стадии происходит синтез проколлагена

Сначала внутриклеточный белковый аппарат синтезиру полипептидные α-спирали (длиной примерно в 1000 амино кислот). Некоторые из остатков пролина и лизина гидрокс лируются в ходе реакций, для которых необходим витамин (гл. 58). Некоторые остатки гидроксилизина гликозилируют ся. Потом α-спирали объединяются, сплетаясь друг с друго и образуют тройную спираль проколлагена, который являет ся растворимым белком.

На внеклеточной стадии формируются коллагеновые волокна

Проколлаген секретируется клеткой во внеклеточную жи кость. Фермент проколлагенпептидаза удаляет глобулярны

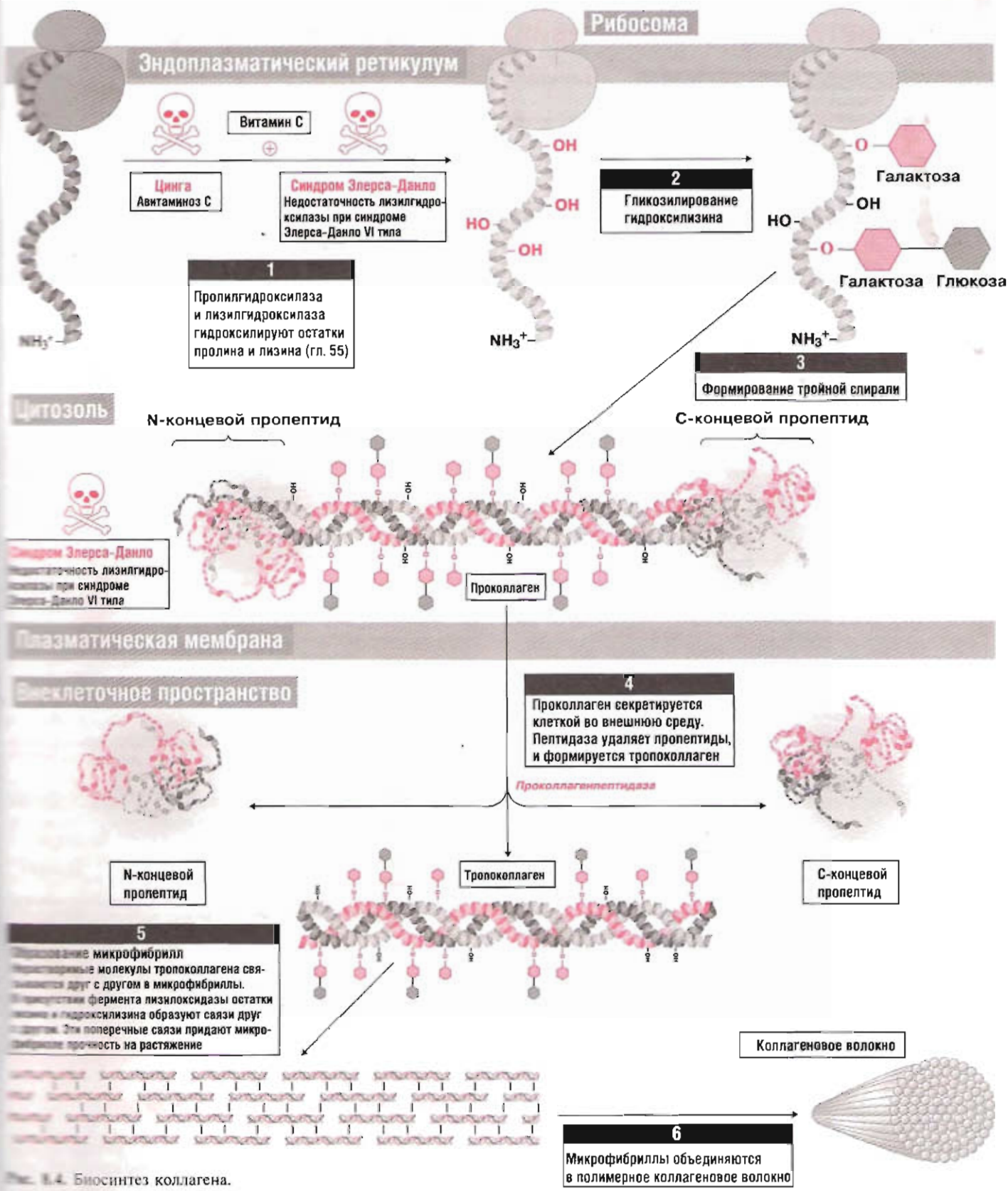


Рис. 1.4. Биосинтез коллагена.

пропептиды с N- и С-концевых участков молекул проколлагена, и образуется нерастворимый тропоколлаген. Молекулы тропоколлагена объединяются в микрофибриллы, причем они располагаются в шахматном порядке, так, что каждая молекула тропоколлагена перекрывается с соседними на четверть своей длины. Наконец, в присутствии лизиноксидазы остатки лизина и гидроксилизина реагируют друг с другом, формируя поперечные связи, что придает микрофибрилле прочность на растяжение, и микрофибриллы объединяются в одно полимерное коллагеновое волокно.

9 Ферменты: номенклатура ферментов, кинетика ферментативных реакций, ингибиторы

Класс ферментов	Каталитическая функция	Пример
КФ3 Гидролазы	Реакции гидролиза (расщепление субстрата с присоединением молекулы воды по месту разрыва)	КФ 3.1.3.9 Глюкозо-6-фосфатаза

Класс ферментов	Каталитическая функция	Пример
КФ2 Трансферазы	Переносят функциональные группы от одного субстрата к другому	КФ 2.7.1.11 6-фосфофруктокиназа-1

Цитозоль

Класс ферментов	Каталитическая функция	Пример
КФ5 Изомеразы	Перестраивают молекулы субстратов, образуя изомеры	КФ 5.3.1.1 Триозофосфат-изомераза

Класс ферментов	Каталитическая функция	Пример
КФ2 Трансферазы	Переносят функциональные группы от одного субстрата к другому	КФ 2.6.1.2 Аланинаминотрансфераза

Класс ферментов	Каталитическая функция	Пример
КФ1 Оксидоредуктазы	Переносят электроны или атомы водорода от одного субстрата к другому	КФ 1.1.1.27 Лактатдегидрогеназа

Класс ферментов	Каталитическая функция	Пример
КФ6 Лигазы (синтетазы)	Соединяют молекулы субстратов друг с другом, используя энергию гидролиза АТФ	КФ 6.4.1.1 Пируват-карбоксилаза

Класс ферментов	Каталитическая функция	Пример
КФ4 Лиазы	Расщепление субстрата (не гидролиз)	КФ 4.1.3.6 Цитратлиаза

Рис. 9.1. Классификация ферментов.

Номенклатура ферментов

Здесь приведены номенклатура и классификация ферментов, рекомендованные Международным союзом по биохимии и молекулярной биологии IUBMB www.chem.qmul.ac.uk/iubmb. Выделяют 6 классов ферментов (КФ1, КФ2, КФ3 и т.д.), которые, в свою очередь, делятся на подклассы (рис. 9.1).

Кинетика ферментативных реакций: график зависимости скорости реакции от концентрации субстрата

На рис. 9.2 приведен график зависимости начальной скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата. Скорость реакции (V) возрастает пропорционально повыше-

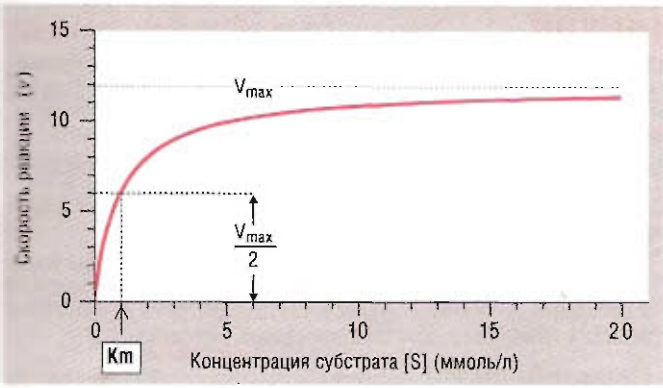


Рис. 9.2. График фермента Михаэлиса–Минтен.

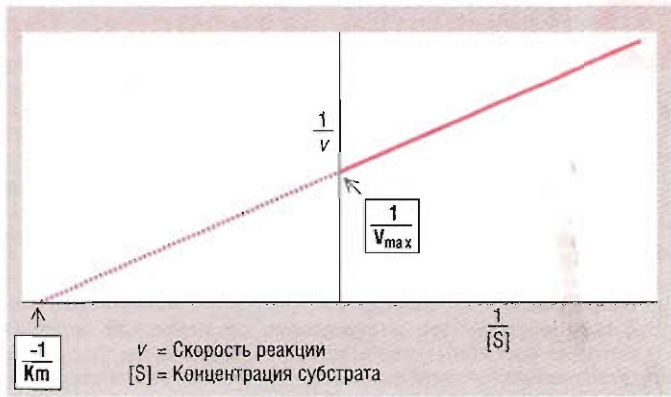


Рис. 9.3. График фермента Лайнуивера–Берка (график Михаэлиса–Минтен в обратных координатах).

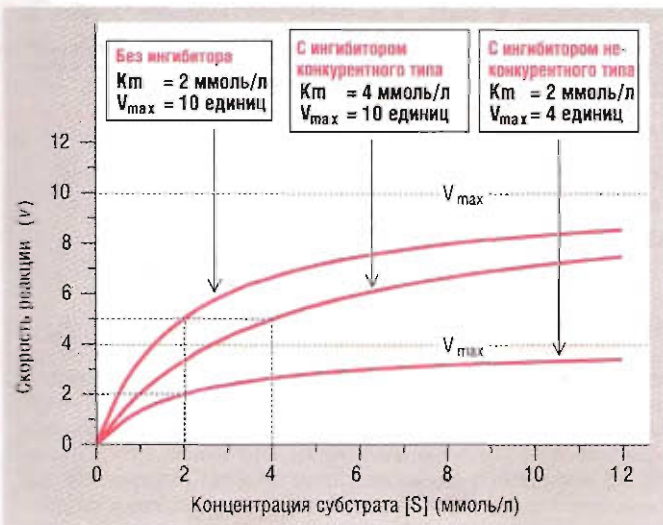


Рис. 9.4. График фермента Михаэлиса–Минтен в присутствии ингибиторов конкурентного и неконкурентного типа.

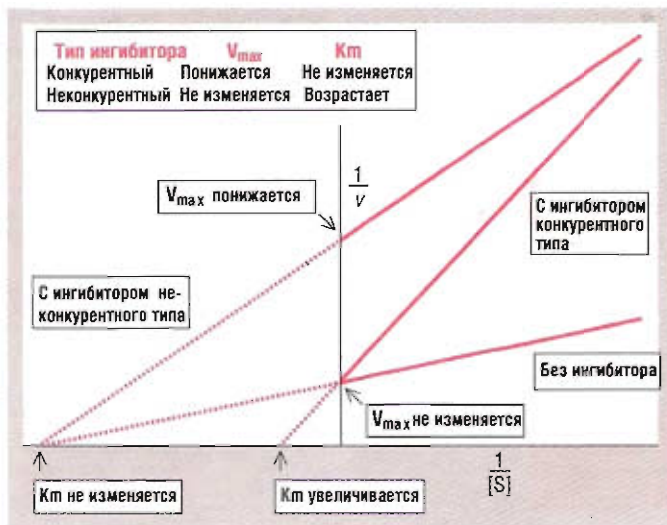


Рис. 9.5. График фермента Лайнуивера–Берка в присутствии ингибиторов конкурентного и неконкурентного типа.

нию концентрации субстрата (S) до тех пор, пока все активные центры фермента не будут работать с максимальной интенсивностью — тогда скорость реакции достигает своего максимума (V_{max}) (12 единиц). Из этого графика можно вывести константу Михаэлиса–Минтен (Km). По определению, Km — это «концентрация субстрата, при которой скорость реакции составляет половину от максимальной ($V_{max}/2$)». На рис. 9.2 Km = 1 ммоль/л.

Если вместо концентрации субстрата и скорости реакции взять обратно пропорциональные им величины, зависимость становится линейной. Такой график, изображенный на рис. 9.3, называется графиком Лайнуивера–Берка.

Конкурентное и неконкурентное ингибирование

На рис. 9.4 показано, как выглядит график Михаэлиса–Минтен (зависимость V от [S]) без ингибиторов и в присутствии ингибиторов — конкурентного или неконкурентного типа. Рис. 9.5 иллюстрирует те же процессы в координатах Лайнуивера–Берка (т.е. в обратных координатах). Приведенный на рис. 9.4 фермент в отсутствие ингибитора имеет V_{max}=10 единиц и Km=2 ммоль/л.

Ингибиторы конкурентного типа используются в качестве лекарств. По своей структуре они сходны с природным субстратом и поэтому конкурируют с ним за доступ к сайту связывания на ферменте. Так, противоопухолевый препарат метотрексат имеет структурное сходство с **фолатом** — субстратом **дигидрофолатредуктазы** (гл. 50). Метотрексат используется для ингибирования дигидрофолатредуктазы при химиотерапии рака.

Из рис. 9.4 следует, что ферменту в присутствии ингибитора конкурентного типа требуется большее количество субстрата, чтобы «выиграть» соревнование с ингибитором. При достаточном количестве субстрата ингибитор-конкурент уступает первенство ферменту, и последний может работать с максимальной скоростью V_{max}. *Примечание: конкурентный ингибитор закрывает сайт связывания субстрата на ферменте, тем самым* ***уменьшая*** *сродство фермента к субстрату; другими словами, он* ***повышает*** *Km (в приведенном примере до 4 ммоль/л), но V_{max} при этом остается неизменной.*

Ингибиторы неконкурентного типа. Ингибитор неконкурентного типа связывается не с субстратсвязывающим сайтом, а с другим сайтом фермента, поэтому ингибирующий эффект нельзя преодолеть посредством повышения концентрации субстрата. Чтобы понять принцип неконкурентного ингибирования, достаточно запомнить, что для каждого субстрата существует свой сайт связывания. Таким образом, повышение концентрации одного субстрата никак не повлияет на связь ингибитора с ферментом, который блокирует другой (несубстратсвязывающий) сайт фермента. Поэтому ингибиторы неконкурентного типа блокируют определенную долю молекул фермента, не изменяя Km, но понижая V_{max} на некоторый постоянный процент.

10 Регуляция активности ферментов

Регуляция активности ферментов через доступность кофакторов

Общепринятой терминологии не существует; ниже приведены термины, используемые в данном издании. **Кофактором называются вещества как органические, так и неорганические, необходимые для проявления активности фермента.** Так, все перечисленные ниже вещества являются кофакторами.

Кофермент

Коферменты — это растворимые органические молекулы, которые способны связываться с различными ферментами и отделяться от них, например, **НАД$^+$** является коферментом различных дегидрогеназ (гл. 13).

Простетическая группа

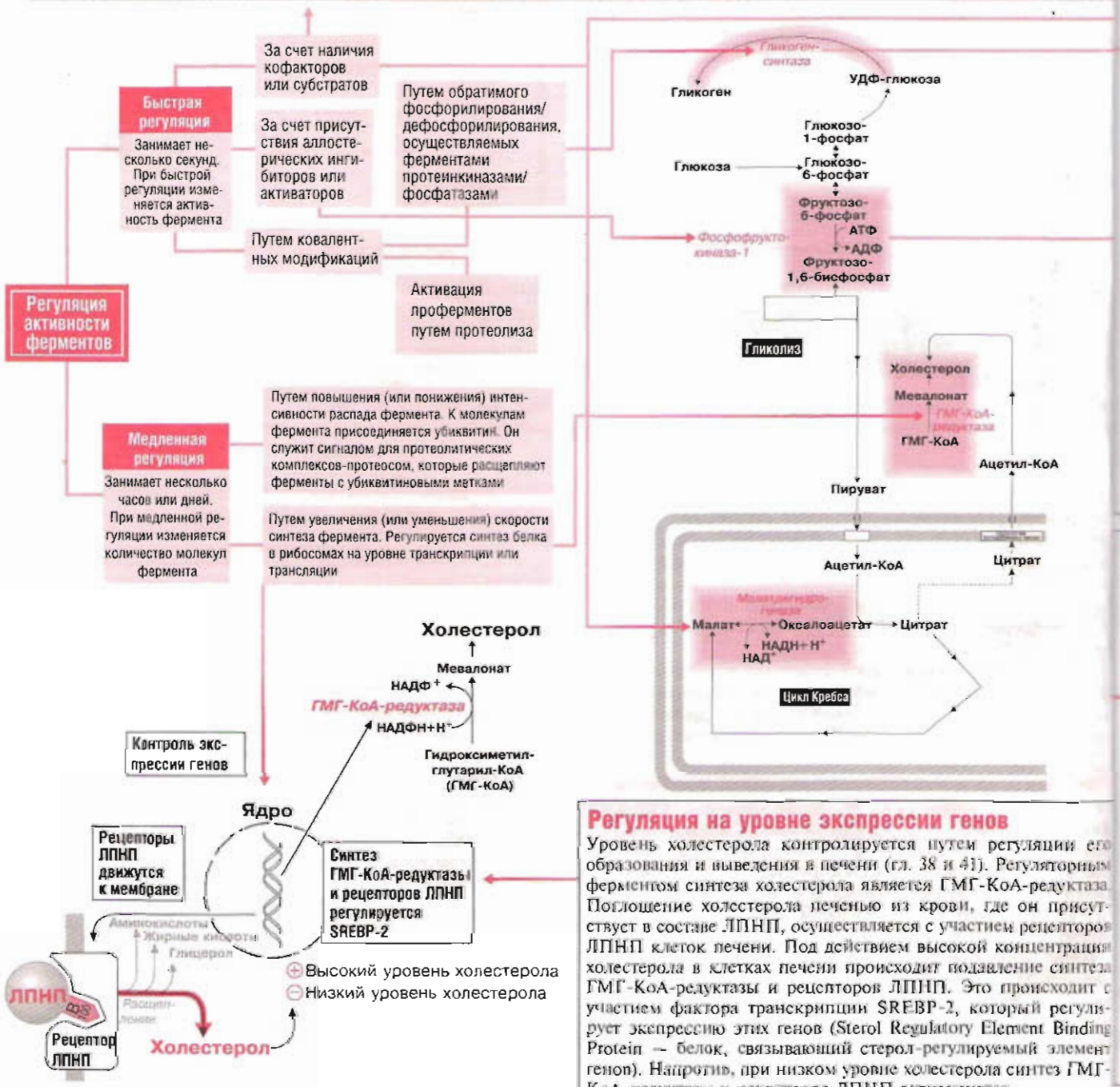
Простетическая группа — это органическая молекула, ковалентно связанная со своим ферментом на протяжении всего периода его существования. Пример простетической группы — **ФАД**.

Металлозависимые ферменты

Для ряда ферментов в роли кофакторов выступают растворимые ионы металлов, например Mg^{++}. Mg^{++} связывается с АТФ и обеспечивает необходимую структуру субстрата для киназных реакций (например, для гексокиназной реакции).

Металлоферменты

У этих ферментов катионы металлов входят в структуру фермента. Пример цинксодержащего металлофермента — алкогольдегидрогеназа. Она содержит цинк, связанный с атомом серы цистеина — аминокислоты, которая входит в состав активного центра фермента.



Регуляция на уровне экспрессии генов

Уровень холестерола контролируется путем регуляции его образования и выведения в печени (гл. 38 и 41). Регуляторным ферментом синтеза холестерола является ГМГ-КоА-редуктаза. Поглощение холестерола печенью из крови, где он присутствует в составе ЛПНП, осуществляется с участием рецепторов ЛПНП клеток печени. Под действием высокой концентрации холестерола в клетках печени происходит подавление синтеза ГМГ-КоА-редуктазы и рецепторов ЛПНП. Это происходит с участием фактора транскрипции SREBP-2, который регулирует экспрессию этих генов (Sterol Regulatory Element Binding Protein — белок, связывающий стерол-регулируемый элемент генов). Напротив, при низком уровне холестерола синтез ГМГ-КоА-редуктазы и рецепторов ЛПНП активируется.

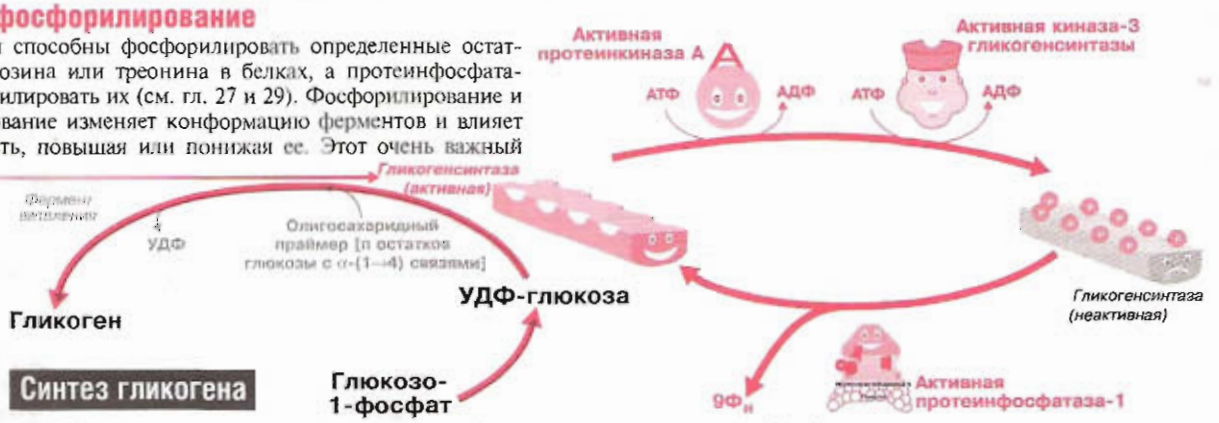
Наличие коферментов

Активность многих ферментов зависит от присутствия в среде их коферментов, например НАД$^+$ (НАД$^+$ можно рассматривать и как косубстрат). Для примера рассмотрим митохондриальный фермент малатдегидрогеназу. Малатдегидрогеназа содержится в тканях, требующих большого количества энергии, например в мышцах. При активном аэробном синтезе АТФ НАДН в дыхательной цепи окисляется до НАД$^+$. При наличии НАД$^+$ малатдегидрогеназа катализирует последнюю реакцию в цикле Кребса: она окисляет малат до оксалоацетата (см. рис. 20.1, реакция 11). Таким образом, цикл Кребса продолжает свою работу. Образующиеся в ходе цикла Кребса молекулы НАДН поступают в дыхательную цепь, и синтез АТФ продолжается. Однако при голодании в печени происходит β-окисление жирных кислот с образованием большого количества молекул НАДН. Часть их расходуется для синтеза АТФ, необходимого для глюконеогенеза и синтеза мочевины, однако темпы образования НАДН превышают темпы его окисления. Таким образом, НАДН накапливается в клетке. При высокой концентрации НАДН малатдегидрогеназа восстанавливает оксалоацетат до малата, тем самым поддерживая глюконеогенез (см. рис. 32.1, реакция 7).

Обратимое фосфорилирование

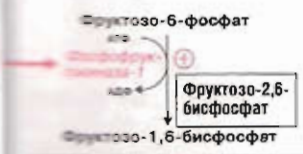
Протеинкиназы способны фосфорилировать определенные остатки серина, тирозина или треонина в белках, а протеинфосфатазы — дефосфорилировать их (см. гл. 27 и 29). Фосфорилирование и дефосфорилирование изменяет конформацию ферментов и влияет на их активность, повышая или понижая ее. Этот очень важный механизм регуляции обеспечивается тем, что протеинкиназы и фосфатазы составляют до 5% всех белков, кодируемых в геноме человека. Недавно было показано, что нарушения фосфорилирования белков наблюдаются при целом ряде болезней — раке, диабете, при воспалениях. Поэтому исследование протеинкиназ и фосфатаз является мишенью для создания новых эффективных лекарств.

Метаболизм гликогена регулируется путем фосфорилирования/дефосфорилирования белков (рис. 27 и гл. 29). Участвующие в процессе белки обозначены картинками, чтобы учащемуся было проще их запомнить. Гормоны адреналин (в мышцах) и глюкагон (в печени) повышают концентрацию циклического АМФ и активируют протеинкиназу А. Протеинкиназа А, взаимодействуя с другими киназами (например, с конституитивно активной киназой-3 гликогенсинтазы), фосфорилирует до 9 остатков серина в гликогенсинтазе инактивирует ее. Протеинфосфатаза-1 (ее активирует инсулин) дефосфорилирует гликогенсинтазу тем самым активирует ее.



Аллостерические эффекторы

У ферментов существует сайт связывания субстрата. Субстраты связываются с ним и превращаются под действием фермента в продукт реакции. Некоторые ферменты имеют и другой сайт связывания — так называемый аллостерический сайт, который регулирует активность фермента. При связывании аллостерического эффектора (ингибитора или активатора) со своим (индивидуальным) аллостерическим центром происходит ингибирование или активация фермента. В качестве примера рассмотрим фосфофруктокиназу-1, отвечающую за регуляцию энергетического обмена (в мышцах) и липогенеза (в печени). График показывает, что в присутствии достаточного количества фруктозо-6-фосфата при повышении количества АТФ до 1 ммоль/л активность фосфофруктокиназы-1 повышается, поскольку АТФ связывается с сайтом связывания субстрата. Если бы фосфофруктокиназа-1 вела себя в соответствии с кинетикой Михаэлиса–Минтен (см. рис. 9.2), то скорость реакции соответствовала бы черте пунктирной линии на рис. 10.1. Однако при более высоких концентрациях АТФ связывается уже с ингибирующим аллостерическим сайтом фосфофруктокиназы-1 и подавляет ее активность. Таким образом, АТФ является одновременно и субстратом, и аллостерическим ингибитором фосфофруктокиназы-1. Но у фосфофруктокиназы-1 существует очень сильный аллостерический активатор — фруктозо-2,6-бисфосфат. Даже в очень низких (микромолярных!) концентрациях фруктозо-2,6-бисфосфат способен активировать фосфофруктокиназу-1. [Фруктозо-2,6-бисфосфат синтезируется из фруктозо-6-фосфата ферментом фосфофруктокиназой-2. В печени фосфофруктокиназа-2 активируется инсулином (он стимулирует липогенез); в сердечной мышце фосфофруктокиназа-2 активируется адреналином (он стимулирует энергетический обмен.)] График иллюстрирует, что при концентрации 1 мкмоль/л фруктозо-2,6-бисфосфат отменяет ингибирующее действие АТФ на фосфофруктокиназу-1.



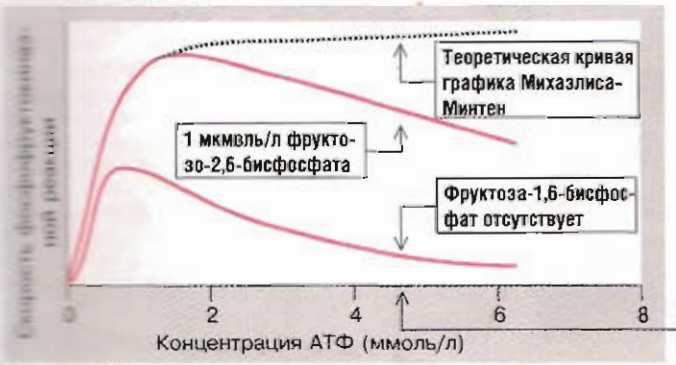
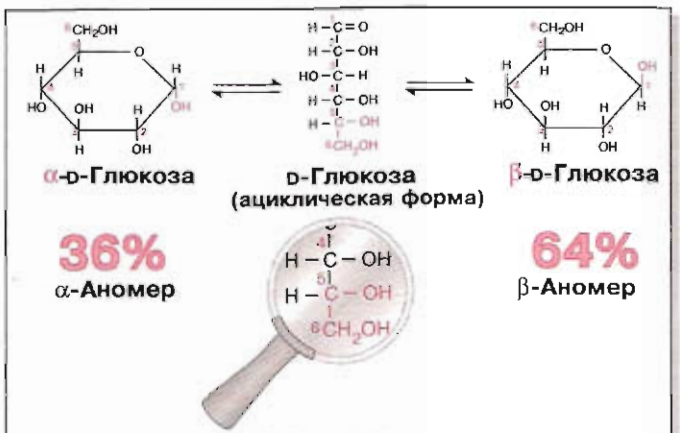


Рис. 10.1. Регуляция активности ферментов.

11 Углеводы



Номенклатура: что такое D-, L- и d-, l- углеводы

Первые исследователи химии углеводов описывали их структурные различия по оптической активности (способности вращать плоскость поляризованного света по часовой стрелке или против нее). Они обнаружили, что **глюкоза** вращает плоскость поляризации света **вправо**, а **фруктоза — влево**. Это свойство стали отображать в названии углеводов буквами «d» (**правовращающие**, от лат. *dexter* — правый) и «l» (**левовращающие**, от лат. *laevus* — левый). Впоследствии было установлено, что асимметричный атом C5 и d-**глюкозы**, и l-**фруктозы** находится в **D-конфигурации** (D заглавная), т.е. **OH-группа расположена с правой стороны от C5**. Поэтому буквы «d» и «l» вышли из употребления; вместо них для описания оптической активности стали использовать знаки «+» и «–».

Глюкоза

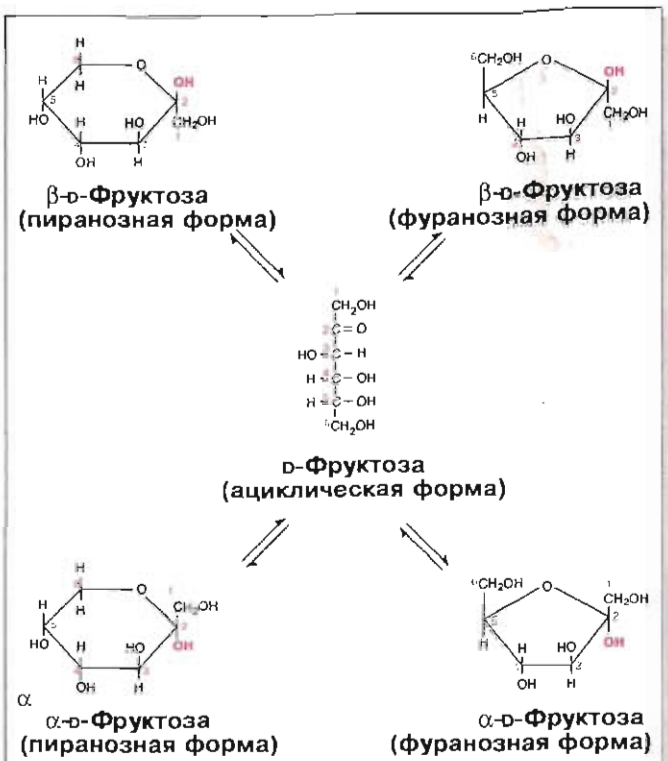
В природе глюкоза существует в форме **D-глюкозы**. Этот энантиомер также называют **декстрозой**, что нередко приводит к путанице: так, при внутривенных вливаниях врачи часто называют глюкозу **декстрозой**, а при анализе крови измеряют концентрацию «**глюкозы крови**». Даже в одной медицинской статье могут употребляться оба термина!

Когда глюкоза растворяется в воде, она подвергается мутаротации и может существовать как в виде циклических форм, так и в виде молекул с линейной структурой. Почти все молекулы глюкозы в растворе принимают одну из двух циклических форм: 36% процентов глюкозы находится в форме α-D-**глюкозы**, а 64% — в форме β-D-**глюкозы**. Эти формы различаются положением OH-группы относительно аномерного атома углерода C1:

У α-аномера OH-группа направлена вниз, у β-аномера — вверх. **Ациклическая** промежуточная форма (с линейной структурой) составляет лишь 0,003% всей глюкозы в растворе.

Если белки организма долгое время подвержены воздействию высокой концентрации глюкозы, происходит **гликозилирование** белков, при котором нарушаются их структура и функции. Этот эффект определяет **токсичность глюкозы**. Гликозилирование белков — причина многих осложнений сахарного диабета (см. гл. 33).

Рис. 11.1. Номенклатура углеводов.



Природную фруктозу (**D-фруктозу**) называют также устаревшим названием «**левулоза**». Как и глюкоза, в растворе она существует в α- и β-формах, которые, в свою очередь, могут обратимо принимать пиранозную (шестичленный цикл) и фуранозную (пятичленный цикл) формы. Фосфаты фруктозы существуют в фуранозной форме.

Инулин. Некоторые растения запасают полимер фруктозы — **инулин** (только не путайте его с **инсулином**). Это питательное вещество, аналогичное крахмалу. Инулин содержится в репчатом луке, луке-порее, бананах; особенно богаты инулином клубни топинамбура (*Helianthus tuberosus*). Инулин плохо переваривается и иногда вызывает метеоризм. Но в этом есть и свои плюсы: **клиренс инулина** — «золотой стандарт» измерения скорости клубочковой фильтрации, так как после внутривенного вливания инулин полностью выводится с мочой.

Рис. 11.2. Строение фруктозы.

Молекула гликогена имеет сферическую форму. В ее состав входят ветвящиеся цепочки из остатков глюкозы. Линейные участки состоят из 10 остатков глюкозы, связанных α-(1→4) связями, а в точках ветвления остатки глюкозы связаны α-(1→6) связями. Эти цепочки радиально расходятся от белка в центре сферы — гликогенина.

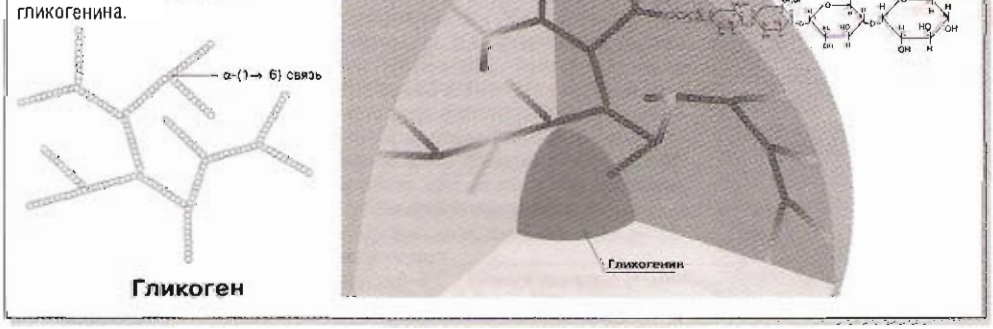
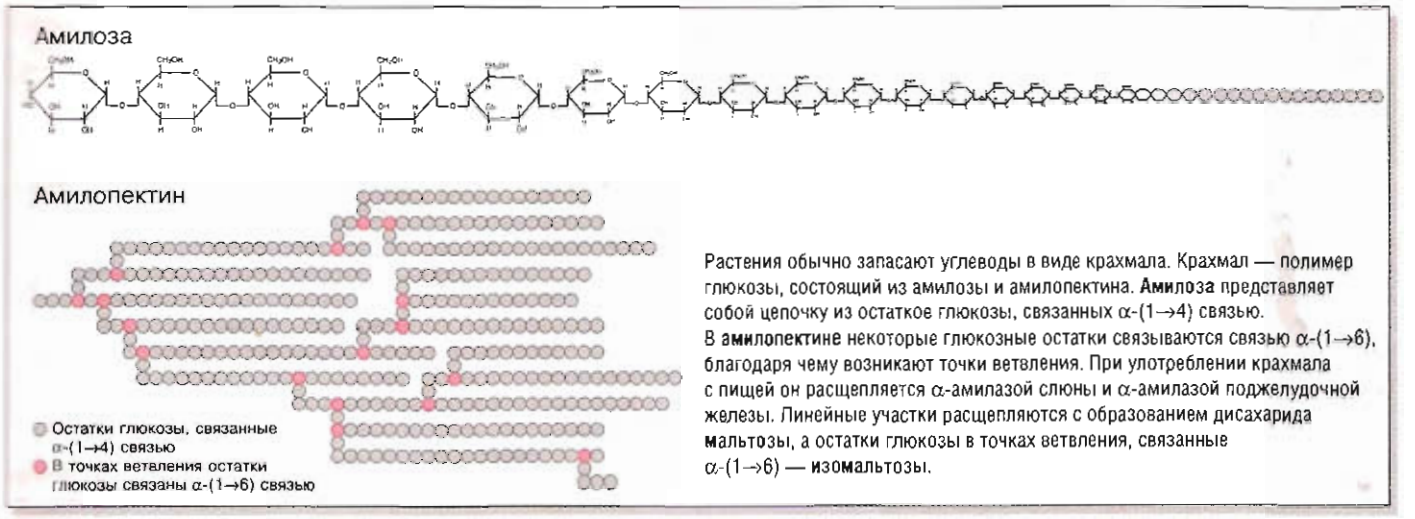


Рис. 11.3. Гликоген.



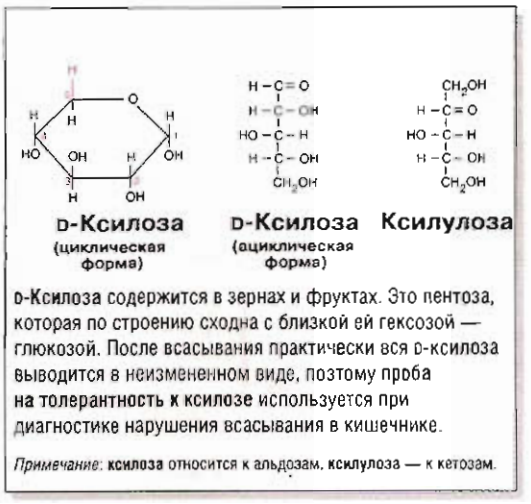
Растения обычно запасают углеводы в виде крахмала. Крахмал — полимер глюкозы, состоящий из амилозы и амилопектина. **Амилоза** представляет собой цепочку из остатков глюкозы, связанных α-(1→4) связью.
В **амилопектине** некоторые глюкозные остатки связываются связью α-(1→6), благодаря чему возникают точки ветвления. При употреблении крахмала с пищей он расщепляется α-амилазой слюны и α-амилазой поджелудочной железы. Линейные участки расщепляются с образованием дисахарида **мальтозы**, а остатки глюкозы в точках ветвления, связанные α-(1→6) — **изомальтозы**.

Рис. 11.4. Крахмал.

Лактулоза

Лактулоза — синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Это легкое слабительное средство. Помимо того что лактулоза вызывает разжижение стула, она также подкисляет содержимое толстой кишки и поэтому удаляет аммоний из крови при печеночной недостаточности.

Рис. 11.5. Лактулоза.

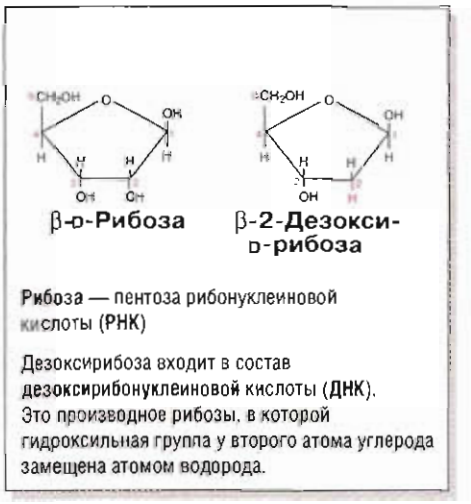


D-Ксилоза (циклическая форма) **D-Ксилоза** (ациклическая форма) **Ксилулоза**

D-Ксилоза содержится в зернах и фруктах. Это пентоза, которая по строению сходна с близкой ей гексозой — глюкозой. После всасывания практически вся D-ксилоза выводится в неизмененном виде, поэтому проба **на толерантность к ксилозе** используется при диагностике нарушения всасывания в кишечнике.

Примечание: **ксилоза** относится к альдозам, **ксилулоза** — к кетозам.

Рис. 11.6. D-ксилоза и ксилулоза.



β-D-Рибоза **β-2-Дезокси-D-рибоза**

Рибоза — пентоза рибонуклеиновой кислоты (РНК)

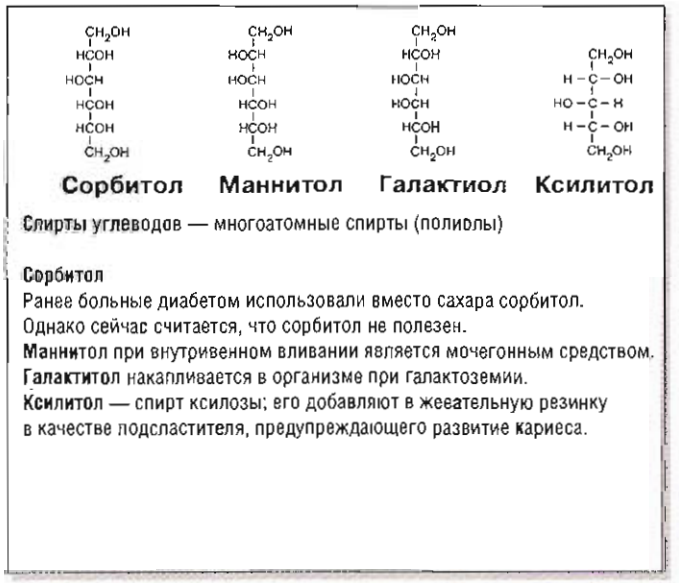
Дезоксирибоза входит в состав **дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)**. Это производное рибозы, в которой гидроксильная группа у второго атома углерода замещена атомом водорода.

Рис. 11.7. Рибоза и дезоксирибоза.

Трегалоза

Трегалоза была обнаружена в куколках жука *Trehala manna*. Полагают, что это и есть «**манна небесная**» из известного библейского сюжета. Трегалоза — дисахарид из 2 молекул глюкозы, объединенных α-1-связью. Именно она придает сладкий вкус манне. Трегалоза содержится в гемолимфе насекомых и в грибах. Это вещество **стабилизирует третичную структуру белков** (см. гл. 8), не позволяя им денатурировать при обезвоживании. Например, содержащая трегалозу селагинелла чешуелистная (*Selaginella lepidophylla*) может несколько лет находиться в полностью высушенном состоянии, но, если ее размочить водой, она расправится и зазеленеет. Это свойство трегалозы используется для хранения белков — гормонов и антител.

Рис. 11.8. Трегалоза.



Сорбитол **Маннитол** **Галактиол** **Ксилитол**

Спирты углеводов — многоатомные спирты (полиолы)

Сорбитол
Ранее больные диабетом использовали вместо сахара сорбитол. Однако сейчас считается, что сорбитол не полезен.
Маннитол при внутривенном вливании является мочегонным средством.
Галактитол накапливается в организме при галактоземии.
Ксилитол — спирт ксилозы; его добавляют в жевательную резинку в качестве подсластителя, предупреждающего развитие кариеса.

Рис. 11.9. Спирты углеводов.

12 Всасывание углеводов. Метаболизм галактозы

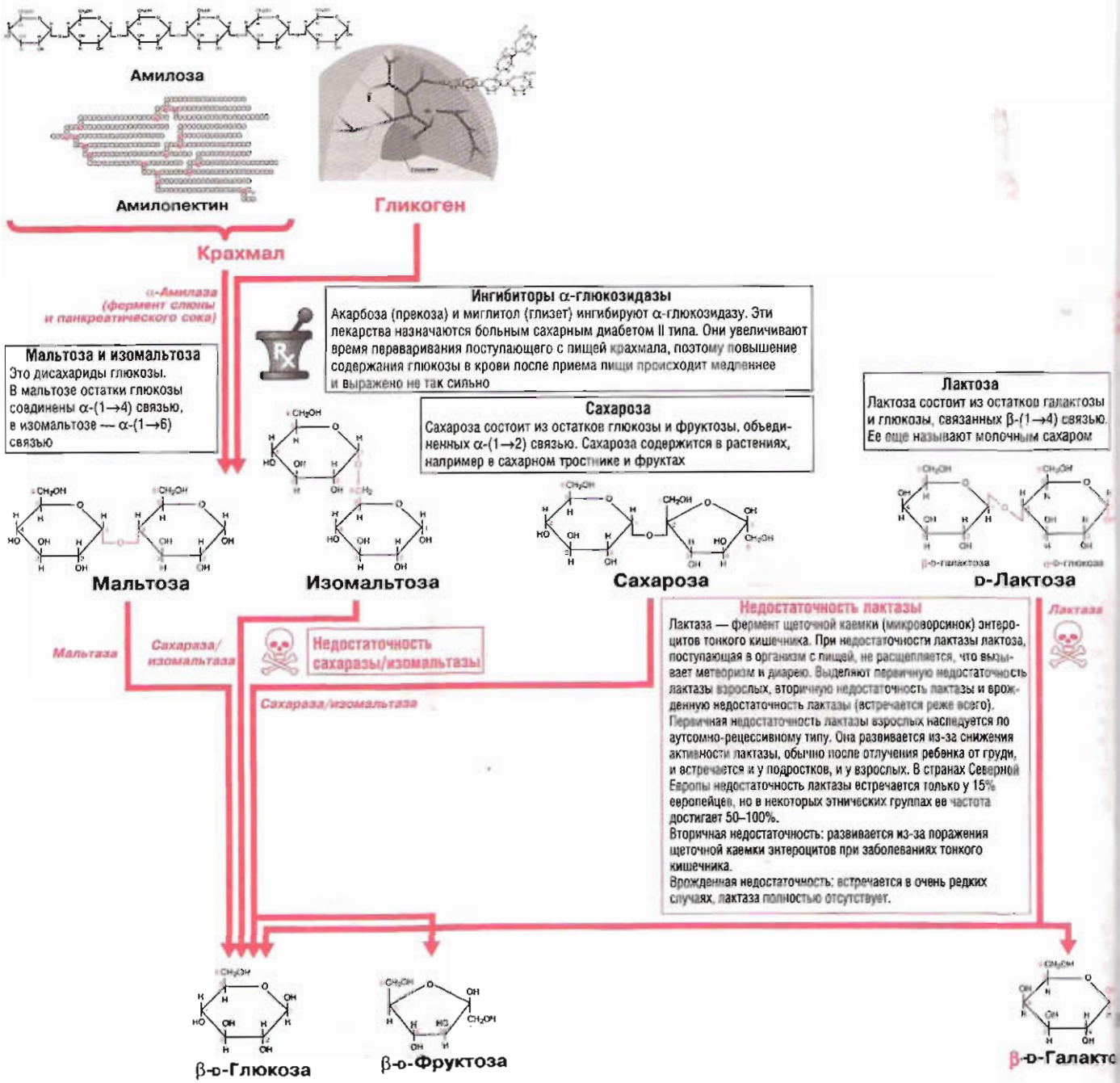


Рис. 12.2. Метаболизм галактозы.

Галактоцереброзид — один из липидов головного мозга

Галактоцереброзид

Церамид

Недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы

Из пентозофосфатного пути

Гликозаминогликаны

Гликопротеины

Лактоза

Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза

АТФ

АДФ

Галактокиназа

Галактозо-1-фосфат

УДФ-галактоза

Галактоза

Эпимераза

Недостаточность галактокиназы

Глюкозо-1-фосфат

УДФ-глюкоза

УДФ-глюкоза

Галактитол

Олигосахарид [n+1 остатков глюкозы с α-(1→4) связью]

УДФ

УДФ-глюкоза

Олигосахаридная затравка [n остатков глюкозы с α-(1→4) связью]

Гликоген

Гликогенез

Гликоген [n + 1 остатков глюкозы]

Глюкозо-1-фосфат

Глюкоза

АТФ

АДФ

Глюкозо-6-фосфат

Фосфоглюкоизомераза

Фруктозо-6-фосфат

Цитозоль

Пентозофосфатный путь

Гликолиз

Рис. 12.1. Всасывание углеводов.

Метаболизм галактозы

Галактоза поступает в наш организм при употреблении в пищу лактозы — дисахарида, состоящего из галактозы и глюкозы (рис. 12.1). В тонком кишечнике **лактоза** (молочный сахар) гидролизуется ферментом **лактазой** с образованием **галактозы** и **глюкозы**, которые прямо поступают в печень по воротной вене печени. Далее галактоза может вступать в те же метаболические пути, что и глюкоза. Сначала **галактокиназа** фосфорилирует галактозу с образованием галактозо-1-фосфата. Затем из галактозо-1-фосфата и УДФ-глюкозы образуется **глюкозо-1-фосфат и УДФ-галактоза. Эту реакцию катализирует** галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза. **Эпимераза** превращает УДФ-галактозу в УДФ-глюкозу, из которой также может образовываться глюкозо-1-фосфат. Далее глюкозо-1-фосфат либо вступает в метаболический путь синтеза гликогена, либо превращается в глюкозо-6-фосфат и вступает в реакции гликолиза или же пентозофосфатного цикла.

Нарушение метаболизма галактозы

Недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы — редкое наследственное заболевание, при котором развиваются галактоземия и галактозурия. Обычно оно проявляется вскоре после рождения. У ребенка наблюдается рвота, он плохо прибавляет массу тела. Без лечения возможно развитие катаракты, цирроза печени и умственной отсталости. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Сходные симптомы развиваются при недостаточности **галактокиназы**. В обоих случаях в тканях организма накапливается галактоза, которая восстанавливается альдозоредуктазой в галактитол.

Чтобы болезнь не прогрессировала, необходимо исключить из рациона продукты, содержащие галактозу и лактозу (не путайте эти заболевания с **непереносимостью лактозы**, обусловленной **недостаточностью лактазы**, рис. 12.1).

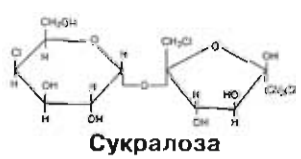


Рис. 12.3. Сукралоза — недавно разработанный сахарозаменитель. Она синтезируется из сахарозы путем замещения трех гидроксильных групп атомами хлора. Считается, что сукралоза плохо всасывается и не метаболизируется в организме.

13 Реакции окисления–восстановления. Коферменты и простетические группы

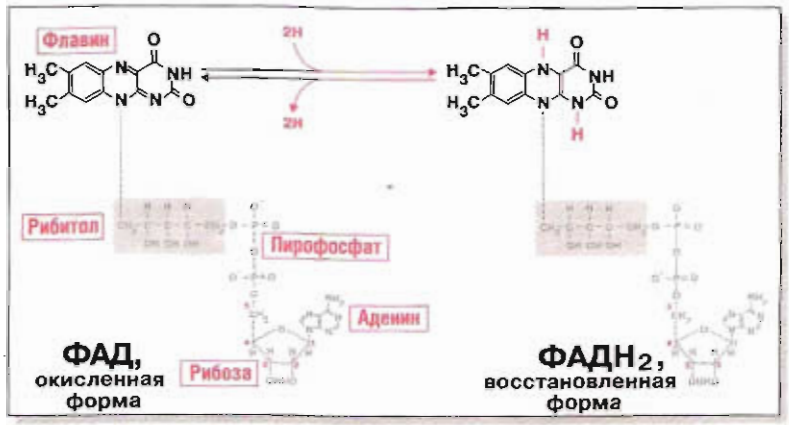


Рис. 13.1. ФАД (флавинадениндинуклеотид) восстанавливается до $ФАДН_2$.

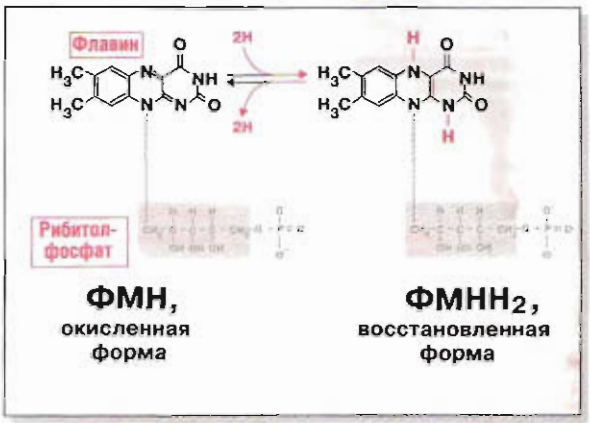


Рис. 13.2. ФМН (флавинмононуклеотид) восстанавливается до $ФМНН_2$

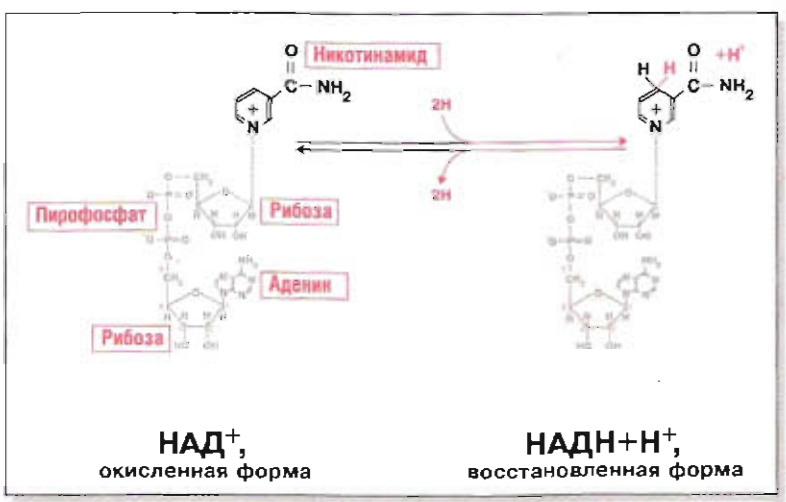


Рис. 13.3. $НАД^+$ (никотинамидадениндинуклеотид) восстанавливается до НАДН.

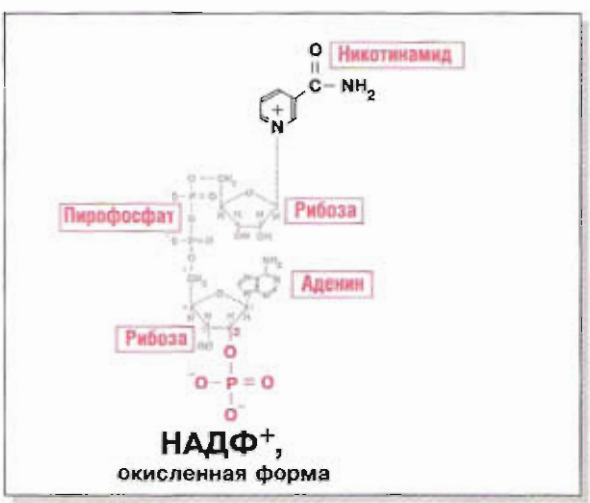


Рис. 13.4. $НАДФ^+$ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) сходен по строению с $НАД^+$, но содержит рибозо-2'-фосфат. $НАДФ^+$ восстанавливается до НАДФН (на рисунке не показан).

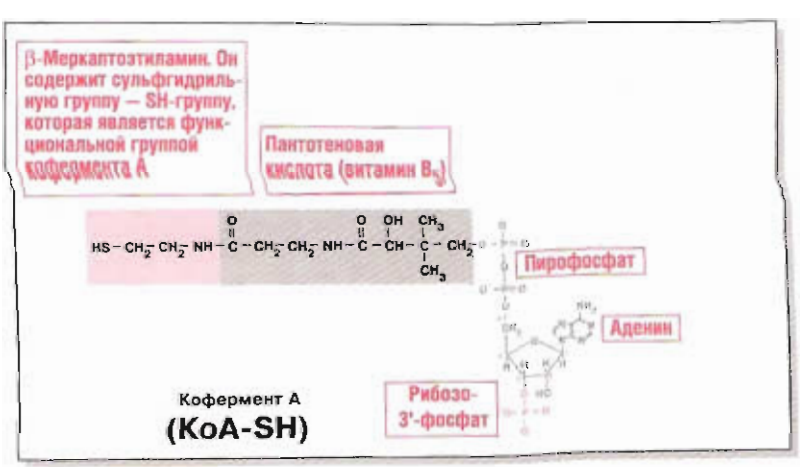


Рис. 13.5. Кофермент А. Содержит сульфгидрильную группу — SH-группу β-меркаптоэтиламина. Это функциональная группа кофермента, которая вступает в реакцию, например, с карбоксильными группами жирных кислот.

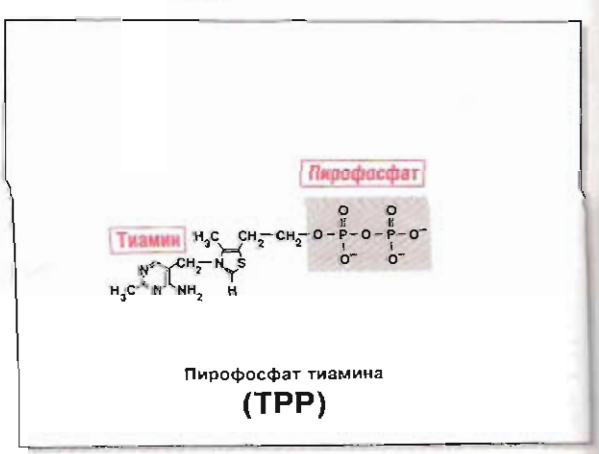


Рис. 13.6. Тиамин дифосфат (тиаминпирофосфат).

Переносчики водорода: коферменты НАД⁺ и НАДФ⁺

НАД⁺ и **НАДФ⁺** (рис. 13.3 и 13.4) — это коферменты, образующиеся из ниацина (гл. 55), которые действуют как косубстраты. Они необходимы для нормальной работы целого ряда ферментов. Вместе с ферментом X они акцептируют ионы водорода, образующиеся в процессе окисления, и восстанавливаются до **НАДН** и **НАДФН** соответственно. После этого НАДН и НАДФН отделяются от фермента X и диффундируют от него, чтобы в дальнейшем взаимодействовать уже с другим ферментом — Y. Теперь они играют роль доноров водорода в реакции восстановления и возвращаются в окисленное состояние (**НАД⁺** и **НАДФ⁺**).

Несмотря на структурное сходство, НАД⁺ и НАДФ⁺ выполняют разные функции. **НАДН играет важную роль в энергетическом обмене** (гл. 20 и 31) и реакциях **катаболизма**. **НАДФН** участвует **в анаболических реакциях**, например в синтезе жирных кислот (гл. 23) и в развитии реакции «окислительного взрыва» (гл. 18).

Следует помнить основной принцип: коферменты **НАД⁺**, **НАДФ⁺** и **кофермент А обязательно должны рециклировать (рис. 13.7)**: они образуются из витаминов, присутствуют в организме в очень маленьких концентрациях и после ферментативной реакции, в которой коферменты восстанавливаются, **они должны быть окислены** в другой ферментативной реакции. Представьте, что НАД⁺ и НАДФ⁺ — это рабочие пчелки, которые кружат по всей клетке, собирая водород и передавая его потребителям.

Другие коферменты: кофермент А и тиамин дифосфат

Строение кофермента А и тиамин дифосфата показано на рис. 13.5 и 13.6. О других коферментах см. в главах, посвященных витаминам (гл. 55—58).

Простетические группы: ФАД и ФМН

ФАД (рис. 13.1) и **ФМН** (рис. 13.2) — это кофакторы ферментов, образующиеся из рибофлавина (гл. 55). Подобно НАД⁺ и НАДФ⁺ они выступают в роли косубстратов в реакциях окисления—восстановления и восстанавливаются до **ФАДН₂** и **ФМНН₂**. Однако, в отличие от НАД⁺ и НАДФ⁺, ФАД и ФМН являются не коферментами, а **простетическими группами**. Все время своего существования они ковалентно связаны с ферментами и являются частью их структуры.

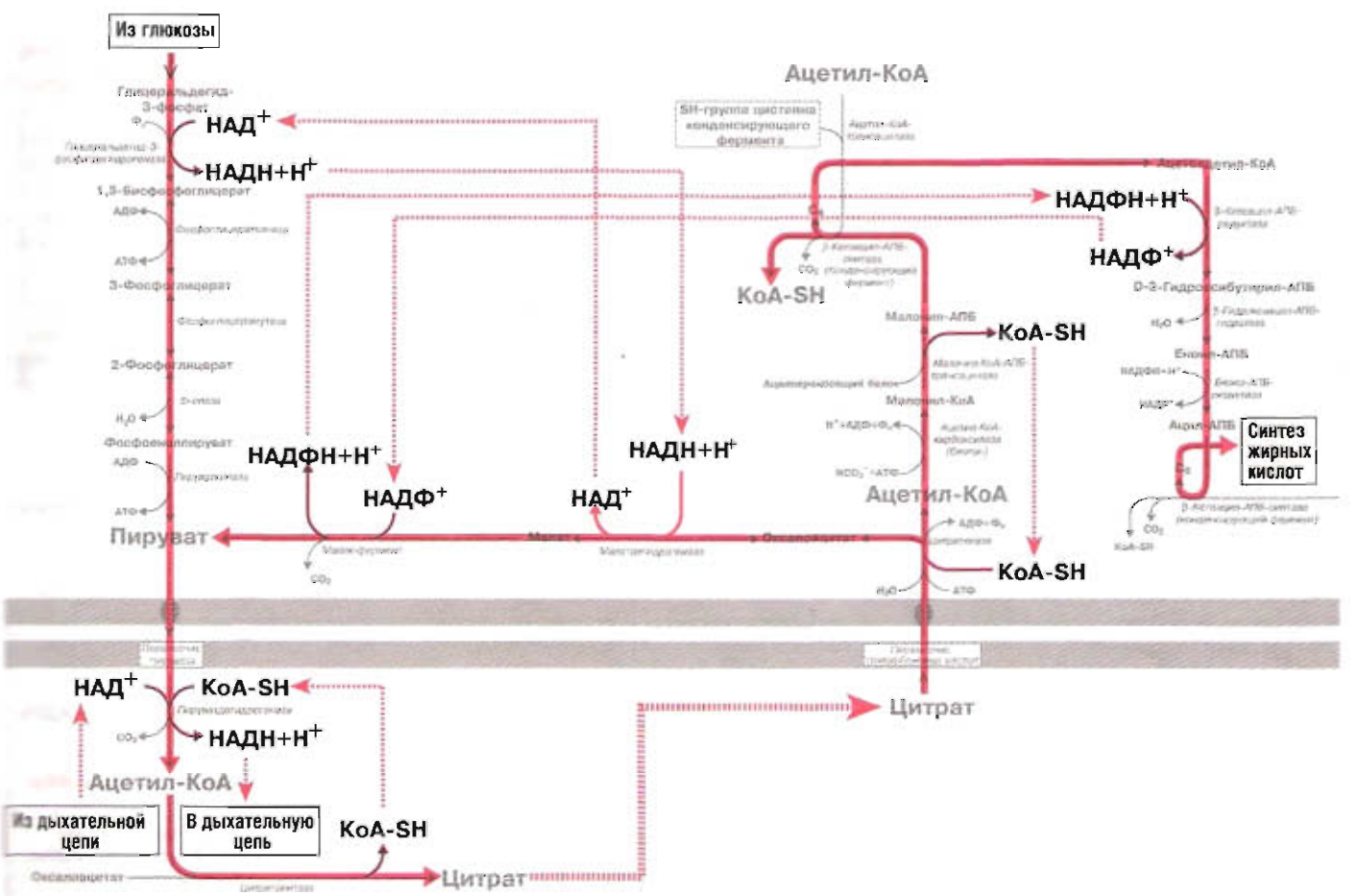


Рис. 13.7. Рециклирование коферментов. НАД⁺, НАДФ⁺ и кофермент А (КоА-SH) возвращаются в цикл, взаимодействуя с другим ферментом в метаболическом пути. На рисунке рециклирование коферментов показано на примере метаболического пути, в ходе которого из глюкозы синтезируются жирные кислоты.

14 Анаэробный синтез АТФ: субстратное фосфорилирование, синтез АТФ из фосфокреатина, аденилаткиназная реакция

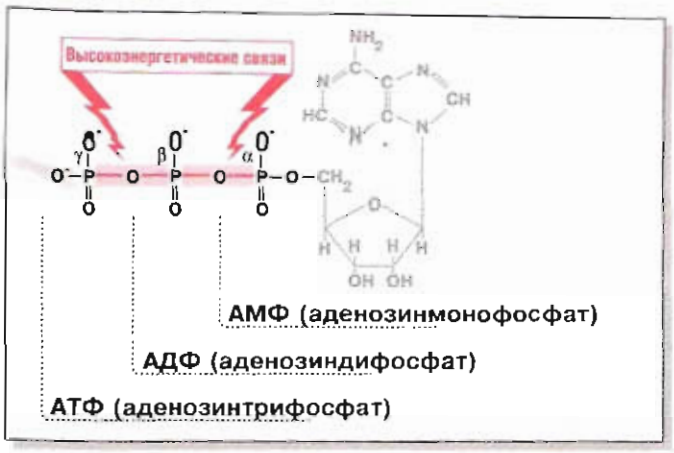


Рис. 14.1. Строение аденозинтрифосфата (АТФ).

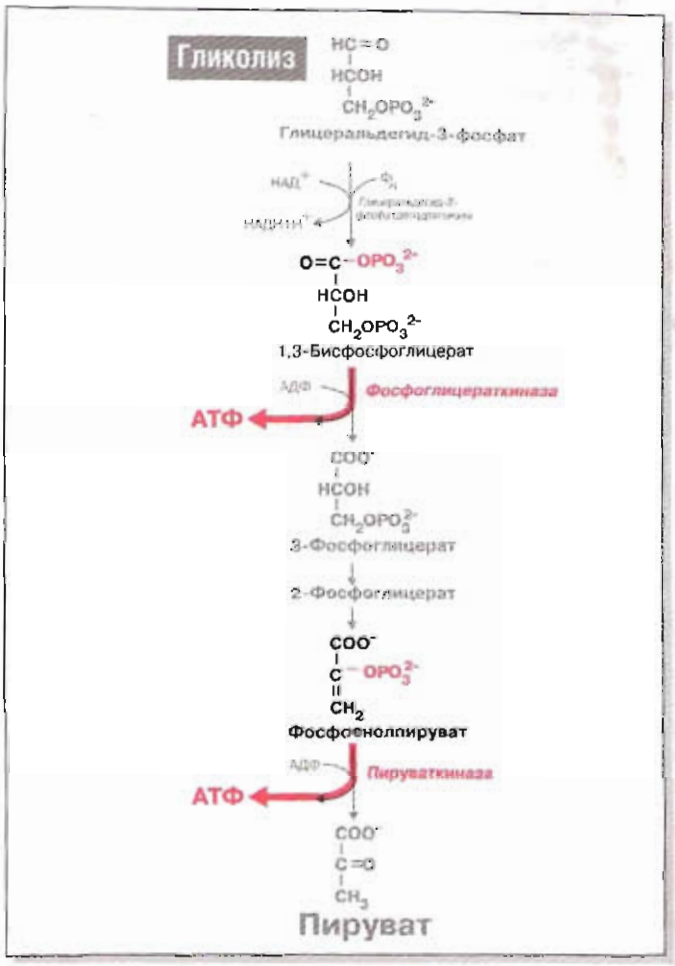


Рис. 14.2. Образование АТФ в ходе гликолиза путем субстратного фосфорилирования.

Рис. 14.3. В цикле Кребса путем субстратного фосфорилирования образуется ГТФ, который затем под действием нуклеозиддифосфаткиназы превращается в АТФ.

Рис. 14.4. Образование АТФ из фосфокреатина при физической нагрузке и синтез фосфокреатина из креатина в период покоя.

Рис. 14.5. Образование АТФ из двух молекул АДФ в процессе аденилаткиназной реакции.

АТФ (аденозинтрифосфат): молекула, обеспечивающая энергией живые клетки

Молекулы АТФ жизненно необходимы. АТФ служит источником энергии, необходимой для сокращения мышц, проведения нервного импульса, протекания многих биохимических реакций и т.п. В покое расходуется 28 г (1 унция) АТФ в минуту, что эквивалентно 1,4 кг (3 фунта) в час, а при физической нагрузке расход АТФ достигает 0,5 кг в минуту! АТФ состоит из аденина, рибозы и трех фосфатных групп, которые называются α-, β- и γ-фосфатными группами (рис. 14.1). Гидролиз высокоэнергетических фосфоангидридных связей между β- и γ-атомами фосфора или между α- и β-атомами фосфора высвобождает энергию, необходимую для проведения биохимических реакций, т.е. для поддержания жизни организма.

Самый энергетически выгодный метод синтеза АТФ — это **аэробное** окислительное фосфорилирование (гл. 20 и 31). Однако АТФ может также образоваться в анаэробных условиях, хотя и с меньшей эффективностью. Существует три способа **анаэробного** синтеза АТФ: **субстратное фосфорилирование, образование АТФ из фосфокреатина** и в результате **аденилаткиназной реакции**. Хотя анаэробный синтез АТФ и не так энергетически выгоден, способность синтезировать АТФ в бескислородной среде может иметь жизненно важное значение.

Синтез АТФ путем субстратного фосфорилирования

На рис. 14.2 показано, что АТФ образуется в процессе гликолиза в ходе **фосфоглицераткиназной** и **пируваткиназной** реакций, а также в цикле Кребса в ходе реакции, катализируемой ферментом **сукцинил-КоА-синтетазой** с участием **нуклеозиддифосфаткиназы** (рис. 14.3). *Примечание: для этих реакций кислород не требуется.*

Получение АТФ из фосфокреатина

Фосфокреатин — это «аварийный запас» высокоэнергетического фосфата, который можно использовать для быстрого образования АТФ, необходимого для сокращения мышц в анаэробных условиях. Этот интенсивный механизм синтеза АТФ может в экстренных ситуациях спасти жизнь; однако запасы фосфокреатина расходуются очень быстро, всего за несколько секунд.

В периоды покоя, когда молекул АТФ много, **креатинкиназа** фосфорилирует **креатин** с образованием фосфокреатина. Особенно важна роль этой реакции в мышцах. Если вдруг требуется сделать резкий рывок, фосфокреатин фосфорилирует АДФ до АТФ, необходимого для сокращения мышц (рис. 14.4) По этой причине фосфокреатин еще называют «фосфагеном».

Креатин выводится в форме креатинина

Креатин — это аминокислота, не входящая в состав белков. Креатин синтезируется из аргинина и выводится с мочой в форме **креатинина** (гл. 44). Уровень креатинина в крови и клиренс креатинина используются для оценки скорости клубочковой фильтрации при нарушении работы почек.

Примечание: не путайте креатин, креатинин и карнитин.

Прием креатина повышает работоспособность

Эргогенные средства — это вещества, которые повышают скорость, силу или выносливость спортсмена. Многие из них опасны и запрещены к использованию. Мнения противоречивы, тем не менее многие ученые сходятся на том, что **креатин** — единственное эргогенное средство, для которого научно доказано его свойство повышать работоспособность как при спринтерских, так и при продолжительных нагрузках.

Образование АТФ из АДФ под действием аденилаткиназы

После того как АТФ гидролизуется для высвобождения энергии, необходимой для сокращения мышц, в клетках образуется и накапливается АДФ. Но АДФ тоже содержит энергоемкую α-фосфоангидридную связь (рис. 14.1). Природа изобретательна: эта энергия становится доступной после того, как в анаэробных условиях две молекулы АДФ под действием аденилаткиназы образуют АТФ (рис. 14.5) (раньше фермент аденилаткиназу называли миокиназой).

15 Аэробный синтез АТФ

Рис. 15.1. Схема строения митохондрии.

Синтез АТФ в дыхательной цепи путем окислительного фосфорилирования

Митохондрия

Митохондрия (рис. 15.1) — это органелла, по размеру сопоставимая с бактериальной клеткой. Примечательно, что у митохондрии есть две мембраны. **Наружная мембрана** пронизана молекулами **порина**. Порины образуют каналы, по которым через мембрану могут проходить молекулы с массой менее 10 кДа. **Внутренняя мембрана ПРАКТИЧЕСКИ непроницаема**; она образует впячивания — кристы. Через внутреннюю мембрану свободно проходят только небольшие молекулы — вроде H_2O и NH_3. Лишь немногие другие молекулы с помощью белков-переносчиков и челночных систем способны преодолеть этот барьер.

Считается, что митохондрия — пример эндосимбиоза. Внутренняя мембрана митохондрии с заключенным в ней содержимым когда-то была древней анаэробной бактерией, которая проникла в примитивную клетку на ранних этапах эволюции. Сохранились и следы прошлого: так, митохондрия имеет свою собственную ДНК (мтДНК), кодирующую 37 генов. 24 из них участвуют в трансляции мтДНК, остальные кодируют белки дыхательной цепи. Примечательно, что только 13 из всех белков митохондриальной дыхательной цепи (а всего их более 85) закодированы в мтДНК. Остальные кодирует ядерная ДНК, и они транспортируются в митохондрию из цитоплазмы.

Дыхательная цепь

Дыхательная цепь (рис. 15.2) — эффективный путь получения АТФ с использованием НАДН и $ФАДН_2$, которые образуются в процессе окисления метаболического «топлива» [прежде всего углеводов и жирных кислот (гл. 20, 31)]. Дыхательная цепь состоит из пяти комплексов — I, II, III, IV и сложного комплекса грибовидной формы (комплекс V). Грибовидный «мультикомплекс» состоит из субъединиц F_1 (субъединица «один») и F_0 (субъединица «О», связывает олигомицин). Некоторые из комплексов дыхательной цепи содержат цитохромы, которые транспортируют электроны по цепи: комплекс III содержит цитохром b, а комплекс IV — цитохром a/a3. Кроме того, в транспорте электронов принимают участие убихинон (кофермент Q_{10}) и цитохром С. Все комплексы дыхательной цепи расположены во внутренней мембране митохондрий. Комплексы I, III и IV не только переносят электроны, но также выполняют функцию молекулярных протонных насосов: они «выкачивают» протоны из матрикса в межмембранное пространство. Внутренняя мембрана непроницаема, в частности, она непроницаема для протонов, поэтому они возвращаются в матрикс только одним путем — через протонный канал комплекса F_1/F_0, который в этот момент синтезирует АТФ.

Поток электронов упрощенно показан на рис 15.2. В гл. 16 описано, как поток электронов — электрический ток — приводит в действие протонные насосы. И наконец, схема дыхательной цепи в виде картинок изображена на рис. 17.1.

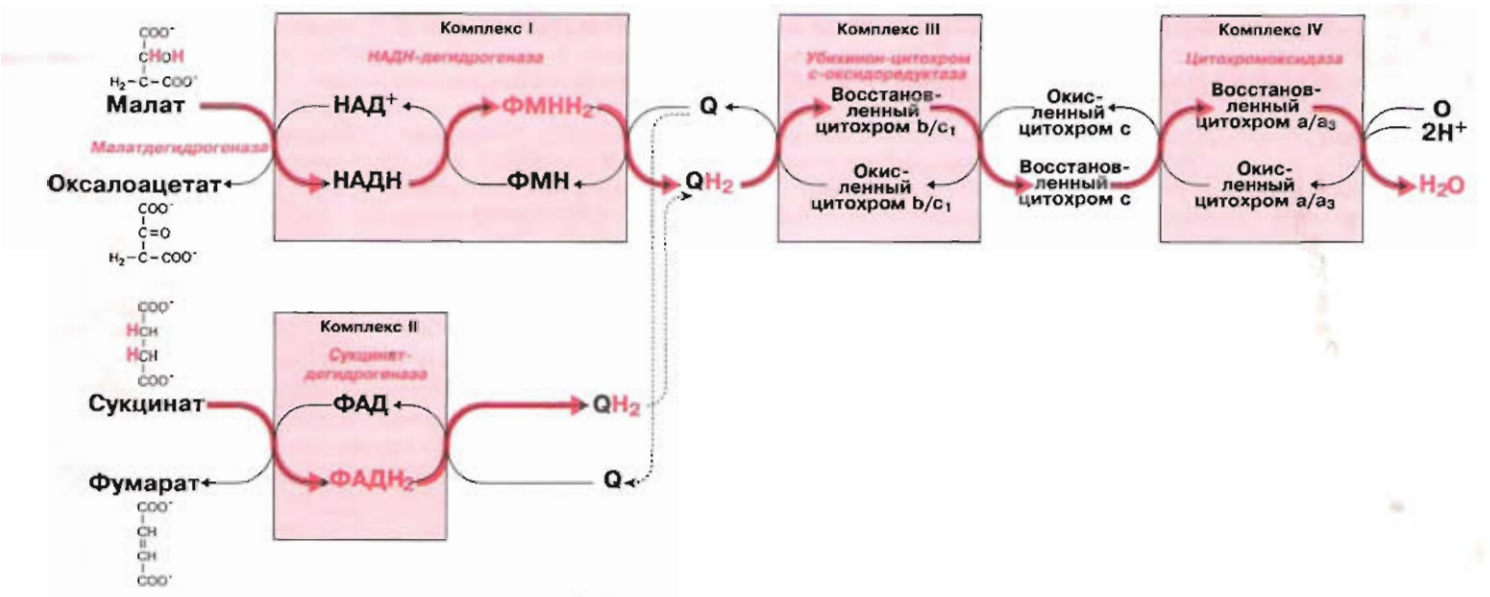


Рис. 15.2. Транспорт электронов в дыхательной цепи. На схеме показан поток электронов от промежуточных метаболитов цикла Кребса (малата и сукцината) к кислороду по цепи переноса электронов, через комплексы I, II, III, IV.

Патологии митохондрий

Существуют различные нарушения дыхательной цепи. Многие из них наследственно передаются по материнской линии, поскольку все митохондрии зиготы происходят из митохондрий яйцеклетки. При делении клетки тысячи молекул мтДНК случайным образом распределяются между дочерними клетками, поэтому разные ткани могут содержать как нормальные, так и мутантные молекулы мтДНК (это состояние называется гетероплазмией). Вследствие этого клиническая картина при таких патологиях очень изменчива. Мутации в ядерных генах, кодирующих белки дыхательной цепи, передаются по аутосомному типу и обычно вызывают более тяжелые нарушения.

Атрофия зрительного нерва Лебера

Атрофия зрительного нерва Лебера вызывается **мутацией участка митохондриальной ДНК**, который кодирует одну из субъединиц комплекса I. От этого нарушения дыхательной цепи митохондрий сильнее всего страдает, по-видимому, зрительный нерв. Болезнь проявляется во взрослом возрасте и приводит к потере зрения.

Митохондриальная энцефаломиопатия, лактацидоз и инсультоподобные эпизоды (синдром MELAS)

Причина синдрома MELAS — **мутация гена мтДНК**, кодирующего лейциновую транспортную РНК митохондрий. Эта мутация влияет на трансляцию мтДНК, и поэтому при синдроме MELAS нарушена структура всех **комплексов дыхательной цепи**, кроме комплекса II, который полностью кодируется ядерным геномом.

Болезнь Ли

Болезнь Ли — дегенеративное заболевание центральной нервной системы с характерными патологическими изменениями. Обычно развивается в раннем возрасте. Заболевание генетически **гетерогенно**: чаще всего причиной болезни являются мутации участков **ядерных геномов**, кодирующих компоненты дыхательной цепи, однако в некоторых случаях болезнь Ли развивается из-за **мутаций митохондриальных генов**. При болезни Ли может быть **нарушена активность АТФ-синтетазы (комплекса V) или комплексов I, II, III, IV**. При некоторых формах болезни Ли имеют место нарушения **активности пируватдегидрогеназного комплекса** (гл. 30).

Недостаточность пируватдегидрогеназного комплекса приводит к повышению в крови концентраций пирувата, лактата и аланина. У некоторых больных наблюдается улучшение состояния при приеме липоевой кислоты или тиамина (коферментов пируватдегидрогеназного комплекса). С ограниченным успехом применяется лечение кетогенной низкоуглеводной диетой. (*Кетоновые тела легко проходят гематоэнцефалический барьер, и при их катаболизме образуется ацетил-КоА независимо от пируватдегирогеназного комплекса.*)

16 Биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования. Часть I

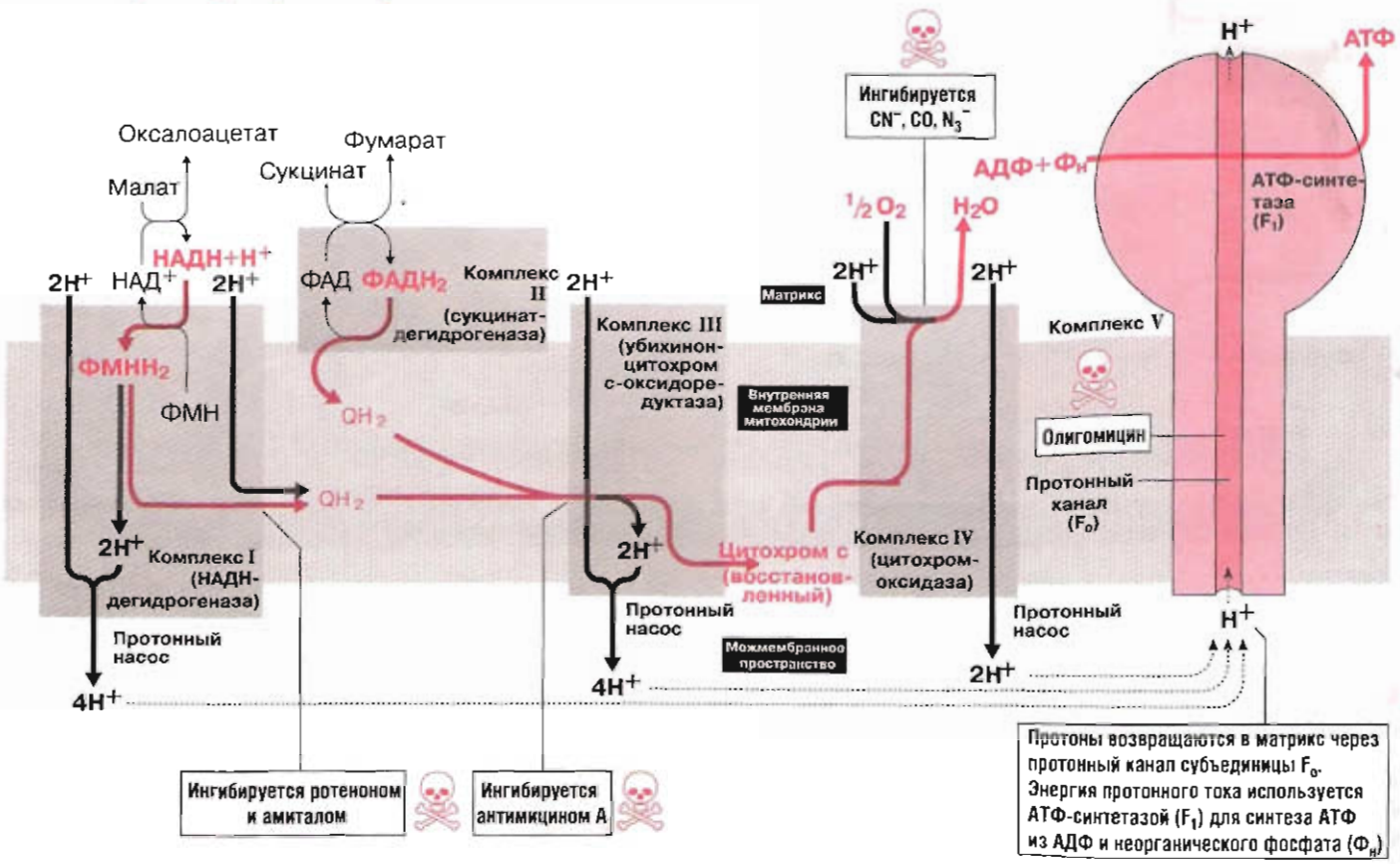


Рис. 16.1. Биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования (часть I).

Биосинтез АТФ в дыхательной цепи, в котором принимает участие как поток электронов (e^-), так и поток протонов (H^+), происходит путем **окислительного фосфорилирования**. Дыхательная цепь состоит из четырех комплексов (**I, II, III, IV**) и структуры грибовидной формы — **АТФ-синтаза** с субъединицами F_O/F_1 или **комплекса V**, который синтезирует АТФ из АДФ и неорганического фосфата ($Ф_н$). Ниже будет рассмотрено, как создается поток электронов и протонов в дыхательной цепи: первый начинается от комплекса I, второй — от комплекса II.

Комплекс I

Поток электронов **начинается от НАДН**. Энергия для синтеза АТФ возникает благодаря разделению зарядов в комплексе I, которое вызывает движение **электронов** (электрический ток) и **протонов** (протонный ток). Молекулярный насос комплекса I выкачивает четыре протона в межмембранное пространство. Другие комплексы (III и VI) тоже выкачивают протоны в межмембранное пространство, и образуется электрохимический градиент протонов; в конечном итоге все эти протоны возвращаются обратно через протонный канал АТФ-синтазы (см. ниже). В комплексе I электроны переносятся с НАДН на убихинон (**кофермент Q**). Два электрона и два протона восстанавливают убихинон до убихинола (QH_2), и убихинол движется в толще мембраны к **комплексу III**.

Комплекс II

Поток протонов **начинается от ФАДН$_2$**. Комплекс II содержит ФАД в виде простетических групп нескольких дегидрогеназ (например, сукцинатдегидрогеназы). Этот ФАД восстанавливается до ФАДН$_2$. Далее комплекс II передает электроны убихинону (Q) для последующего переноса электронов к комплексу III. *Примечание: комплекс II не выкачивает протоны.*

Комплекс III

В роли донора электронов выступает убихинол QH_2, который при этом окисляется до убихинона Q и в этом виде может возвращаться обратно и принимать следующую пару электронов и протонов. Убихинол передает электроны на **цитохром**, который транспортирует их в комплекс IV. Протонный насос комплекса III выбрасывает 4 протона в межмембранное пространство.

Комплекс IV

Электроны, поступившие от цитохрома с, передаются кислороду, и кислород полностью восстанавливается с образованием воды. Комплекс IV выбрасывает в межмембранное пространство только 2 протона.

АТФ-синтаза (комплекс V)

Этот комплекс состоит из «ножки гриба» — субъединицы F_O, содержащей протонный канал, и из «выпуклой части» — АТФ-синтазы (или F_1). Субъединица F_O получила свое название благодаря тому, что она ингибируется олигомицином, а субъединица F_1 была **первой** открытой и выделенной «фракцией» среди всех элементов дыхательной цепи. Поток протонов проходит через **протонный канал** и запускает молекулярный двигатель, который заставляет АДФ и $Ф_н$ реагировать друг с другом, образуя молекулы АТФ.

Чтобы синтезировать одну молекулу АТФ и транспортировать ее в цитозоль, требуется 4 протона. При окислении 1 молекулы НАДН$^+$ высвобождается 10 протонов, энергия которых достаточно для образования 2,5 молекул АТФ. При окислении 1 молекулы ФАДН$_2$ высвобождается 6 протонов, энергии которых достаточно для синтеза 1,5 молекул АТФ*.

Утечка электронов приводит к образованию активных форм кислорода

Примерно 2% электронов высвобождаются из дыхательной цепи и связываются непосредственно с кислородом, образуя активные формы кислорода (АФК) (гл. 18). Если работа дыхательной цепи нарушена, АФК образуются в большем количестве. Эти вещества повреждают митохондрии, вызывая все большие нарушения дыхательной цепи. Возникает порочный круг, и в результате из-за накопления различных повреждений под действием АФК происходит старение клетки.

Дыхательные яды

Вещества, которые ингибируют образование АТФ, потенциально токсичны для организма.

Амитал и **ротенон** блокируют транспорт электронов в **комплексе I**. Ротенон выделяют из корней растения деррис (*Derris scandens*) и нередко используют в качестве природного пестицида. Он малотоксичен для человека, поскольку плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Однако ротенон ядовит для рыб, так как быстро всасывается через жабры. К тому же при долговременном воздействии ротенон опасен и для человека, так как вызывает развитие болезни Паркинсона.

Антимицин блокирует транспорт электронов в **комплексе III**.

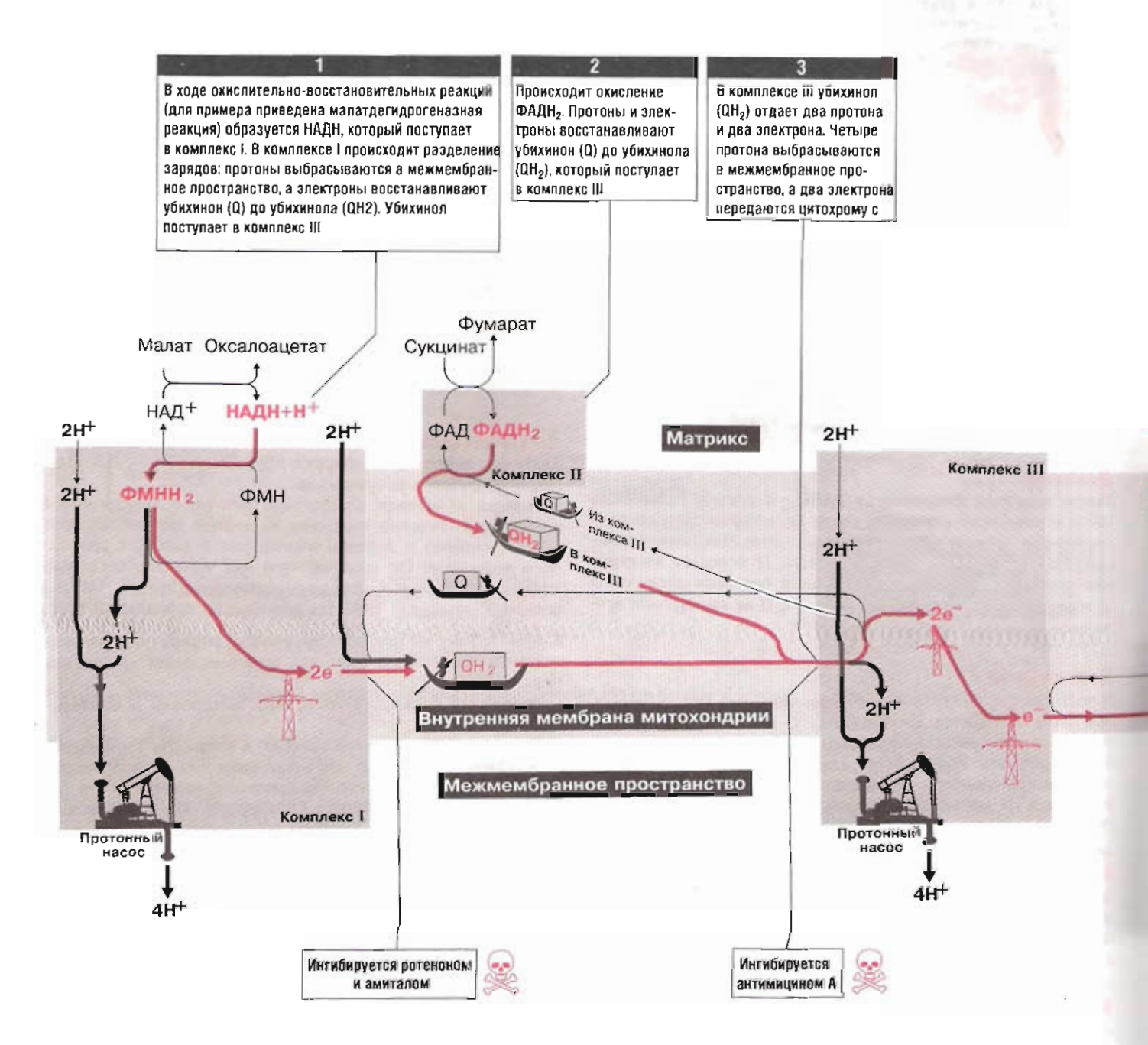
Цианиды (CN^-), угарный газ (CO) и азиды (N_3^-) ингибируют **комплекс IV**. Поэтому при отравлении цианидом блокируются аэробные метаболические процессы, несмотря на то что кровь достаточно насыщена кислородом. Из-за остановки аэробного метаболизма венозная кровь принимает цвет артериальной крови. Кроме того, наблюдается гипервентиляция, поскольку из-за накопления молочной кислоты стимулируется дыхательный центр.

Олигомицин блокирует **протонный канал (F_O в комплексе V)** и не дает протонам возвращаться в матрикс. Поэтому АТФ-синтаза (F_1) теряет способность синтезировать АТФ.

---

* В отечественных учебниках биохимии принято считать эти значения равными «3» и «2» соответственно, т.е. при окислении 1 молекулы НАДН образуется 3 молекулы АТФ, а при окислении ФАДН$_2$ — 2 молекулы АТФ, что отражает теоретический максимум синтеза АТФ. (*Примеч. ред.*)

17 Биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования. Часть II



На рис. 17.1 показан поток электронов и протонов в дыхательной цепи. Электроны и протоны от **НАДН**$^+$ через **комплекс I** и от **ФАДН**$_2$ через **комплекс II** передаются **комплексу III**. Затем электроны транспортируются в **комплекс IV**, где они присоединяются к кислороду. В это время протоны выкачиваются протонными насосами из матрикса в межмембранное пространство и возвращаются обратно в матрикс через протонный канал F_o-субъединицы АТФ-синтазы (**комплекс V**). Поток протонов (протонный ток) включает молекулярный двигатель — **F1-субъединицу АТФ-синтазного комплекса**, и она располагает молекулы **АДФ** и **Ф**$_n$ таким образом, что они объединяются в молекулы **АТФ**.

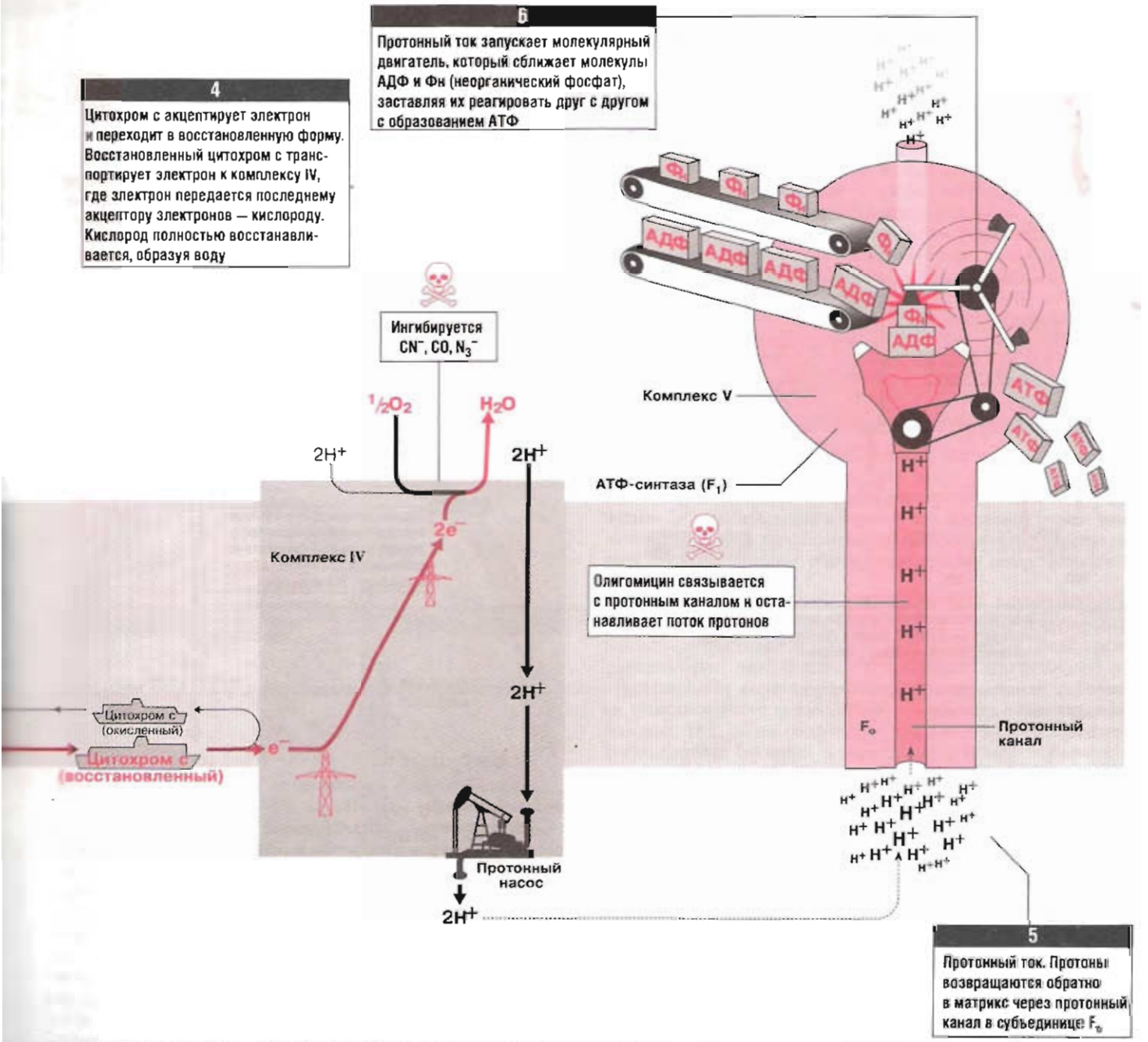


Рис. 17.1. Окислительное фосфорилирование. Картинки изображают транспорт протонов и электронов по дыхательной цепи, в которой путем окислительного фосфорилирования синтезируется АТФ. В гл. 15 этот же процесс описан более кратко, в форме экзаменационного ответа

18 Что происходит в случае утечки протонов или электронов из дыхательной цепи

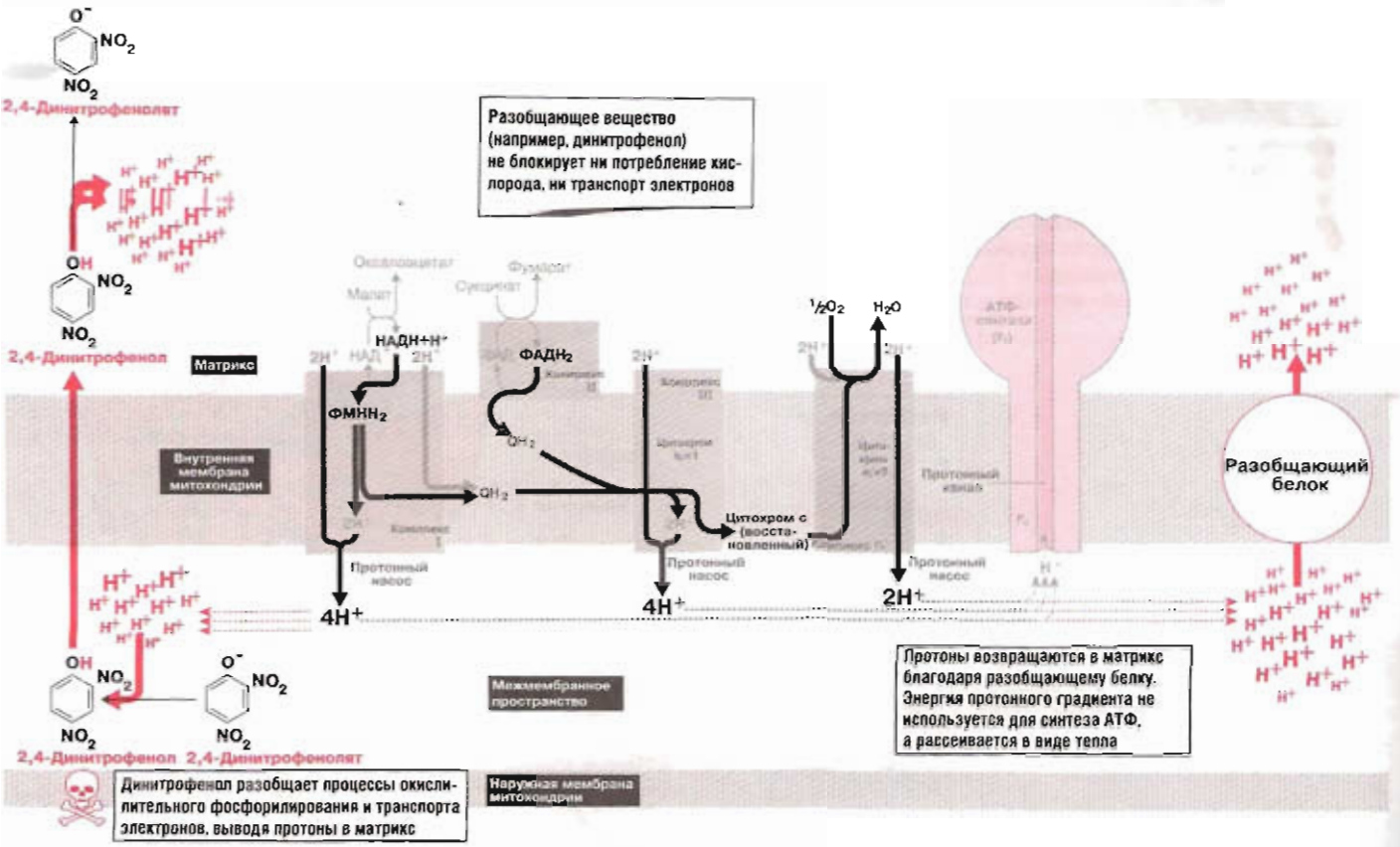


Рис. 18.1. Динитрофенол и разобщающий белок разобщают процессы окислительного фосфорилирования и транспорта электронов.

Утечка протонов и электронов из дыхательной цепи

Мы узнали из предыдущих глав, какую роль играет поток электронов и поток протонов в процессе синтеза АТФ из АДФ путем окислительного фосфорилирования. Однако неизбежно возникают ситуации, при которых происходит утечка либо протонов, либо электронов из дыхательной цепи. Утечка протонов повышает теплопродукцию. **Утечка электронов приводит к образованию активных форм кислорода (АФК)**, потенциально очень токсичных.

Утечка протонов и теплопродукция

Динитрофенол

Во время Первой мировой войны у рабочих военных заводов отмечали повышение температуры и потерю массы тела. Причиной этих изменений был **динитрофенол** — взрывчатое вещество, которое производили на заводах. Благодаря способности «повышать скорость метаболизма» динитрофенол даже стали использовать в препаратах для снижения массы тела, но в 1930-х гг. он был запрещен из-за вредных побочных эффектов. Динитрофенол вызывает утечку протонов из межмембранного пространства в матрикс, минуя **АТФ-синтазную систему** (рис. 18.1).

Динитрофенол — «разобщающее вещество»: он **разобщает процесс транспорта электронов и окислительное фосфорилирование**. В межмембранном пространстве митохондрии отрицательно заряженный **динитрофенолят-анион** присоединяет протон, образуя **динитрофенол** — жирорастворимое вещество, которое диффундирует через внутреннюю мембрану митохондрии в матрикс. В матриксе динитрофенол диссоциирует, высвобождая протон. Таким образом, динитрофенол уничтожает градиент протонов, а энергия, которая могла быть использована для синтеза АТФ, рассеивается в виде тепла. Поэтому рабочие военных заводов и страдали от повышения температуры тела.

Разобщающий белок

Разобщающий белок-1 (другое название — **термогенин**) обнаружен только в буром жире млекопитающих. Он ответствен за теплопродукцию при действии холода без появления дрожания. Разобщающий белок-1 обеспечивает поток протонов из межмембранного пространства в матрикс, и энергия при этом рассеивается в виде тепла (см. рис. 18.1).

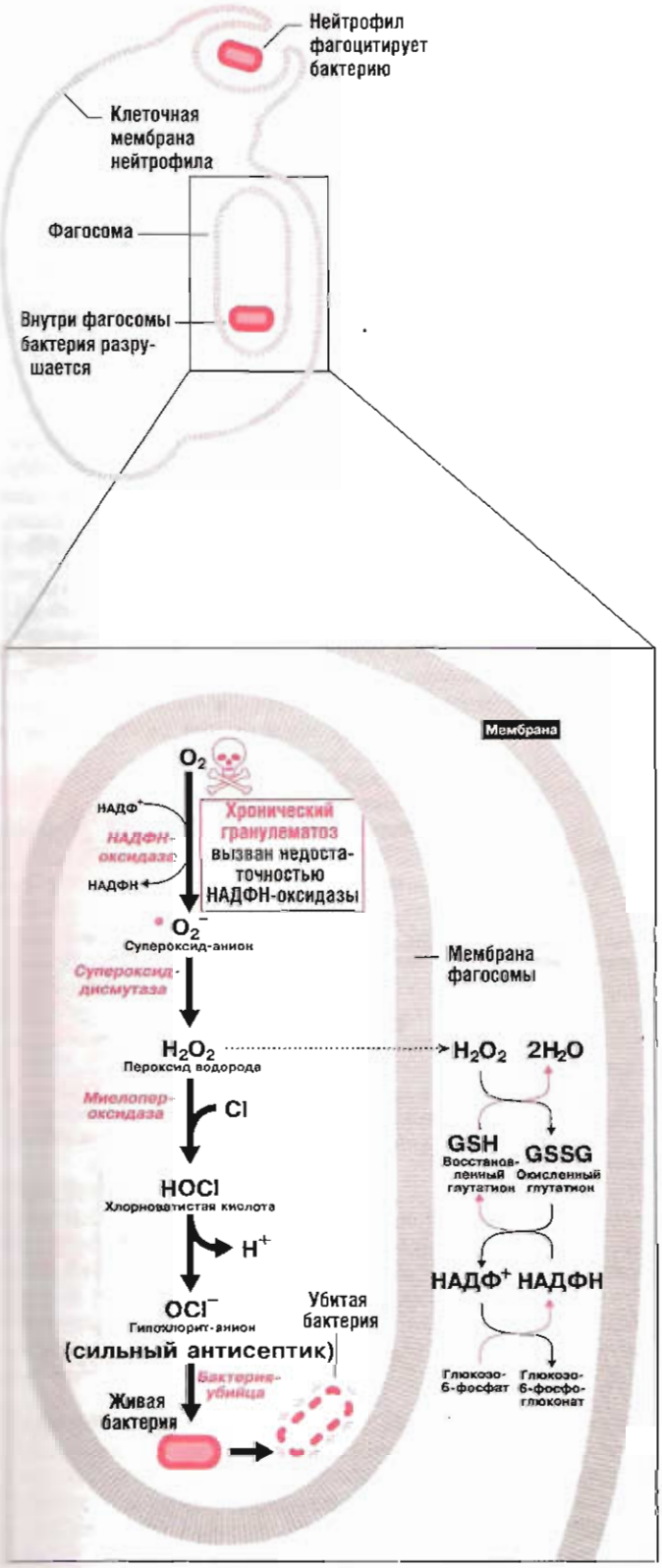


Рис. 18.2. «Окислительный взрыв» в фагоцитах убивает бактерии.

Утечка электронов из дыхательной цепи вызывает образование активных форм кислорода (АФК)

АФК очень токсичны. Образование АФК и их вредное воздействие на организм подробно описаны в гл. 19, *так что читатели сначала могут изучить содержание гл. 19, а потом вернуться к этому тексту.*

Дыхательная цепь основной источник АФК

Теоретически молекулярный кислород должен **полностью восстанавливаться** в комплексе IV четырьмя электронами, образуя воду и не образуя других промежуточных соединений. Однако иногда происходит **частичное восстановление** кислорода, и образуются **супероксид-анион-радикалы** (см. гл. 19). Кроме того, иногда утечка электронов происходит из комплексов I и II в реакциях с убихиноном, и эти электроны тоже восстанавливают кислород. В целом около 2% молекулярного кислорода в клетке переходит в форму свободных супероксидных радикалов, и природа разработала защитные механизмы, чтобы избавиться от них. Ферменты **супероксиддисмутаза**, **глутатионредуктаза** и **каталаза** нейтрализуют опасные АФК.

Полезные свойства АФК: при окислительном взрыве образуется дезинфицирующий раствор

Хотя АФК очень токсичны, они могут быть полезны для организма. В качестве примера рассмотрим «окислительный взрыв». «Окислительный взрыв» — это внезапное резкое усиление аэробного метаболизма с образованием **хлорноватистой кислоты**, которая убивает патогенные микроорганизмы (рис. 18.2).

Фагоциты — макрофаги и нейтрофилы — защищают организм от патогенных микроорганизмов с помощью микробицидных пептидов и литических ферментов. Они также продуцируют окислители, обладающие микробицидным действием. Их синтез сопровождается временным усилением окислительного метаболизма — **«окислительным взрывом»** (см. рис. 18.2, более подробно — см. рис. 19.1). Нейтрофилы фагоцитируют бактерии в огражденную мембраной фагосому, и на мембране фагосомы активируется **НАДФН-оксидаза**, которая образует **супероксид-анионы**. Фермент **супероксиддисмутаза** превращает супероксид-анионы в кислород и пероксид водорода. В нейтрофилах (но не в макрофагах) также содержится фермент **миелопероксидаза**, который катализирует окисление ионов хлора пероксидом водорода с образованием **хлорноватистой кислоты** (да-да, именно это вещество дезинфицирует воду в бассейнах и используется как бытовой отбеливатель!). При диссоциации хлорноватистой кислоты образуются **гипохлорит-ионы**, которые убивают микроорганизмы.

Хронический гранулематоз — редкое заболевание, сцепленное с X-хромосомой, при котором снижена активность НАДФН-оксидазы. Из-за этого макрофаги и нейтрофилы в значительной степени теряют свою способность убивать микроорганизмы. Больные особенно восприимчивы к инфекциям, вызываемым *Mycobacteria*, *Escherichia coli* и *Staphylococci*, поскольку эти бактерии синтезируют каталазу, которая защищает их от пероксида водорода, продуцируемого фагоцитами.

19 Свободные радикалы, активные формы кислорода и окислительное повреждение

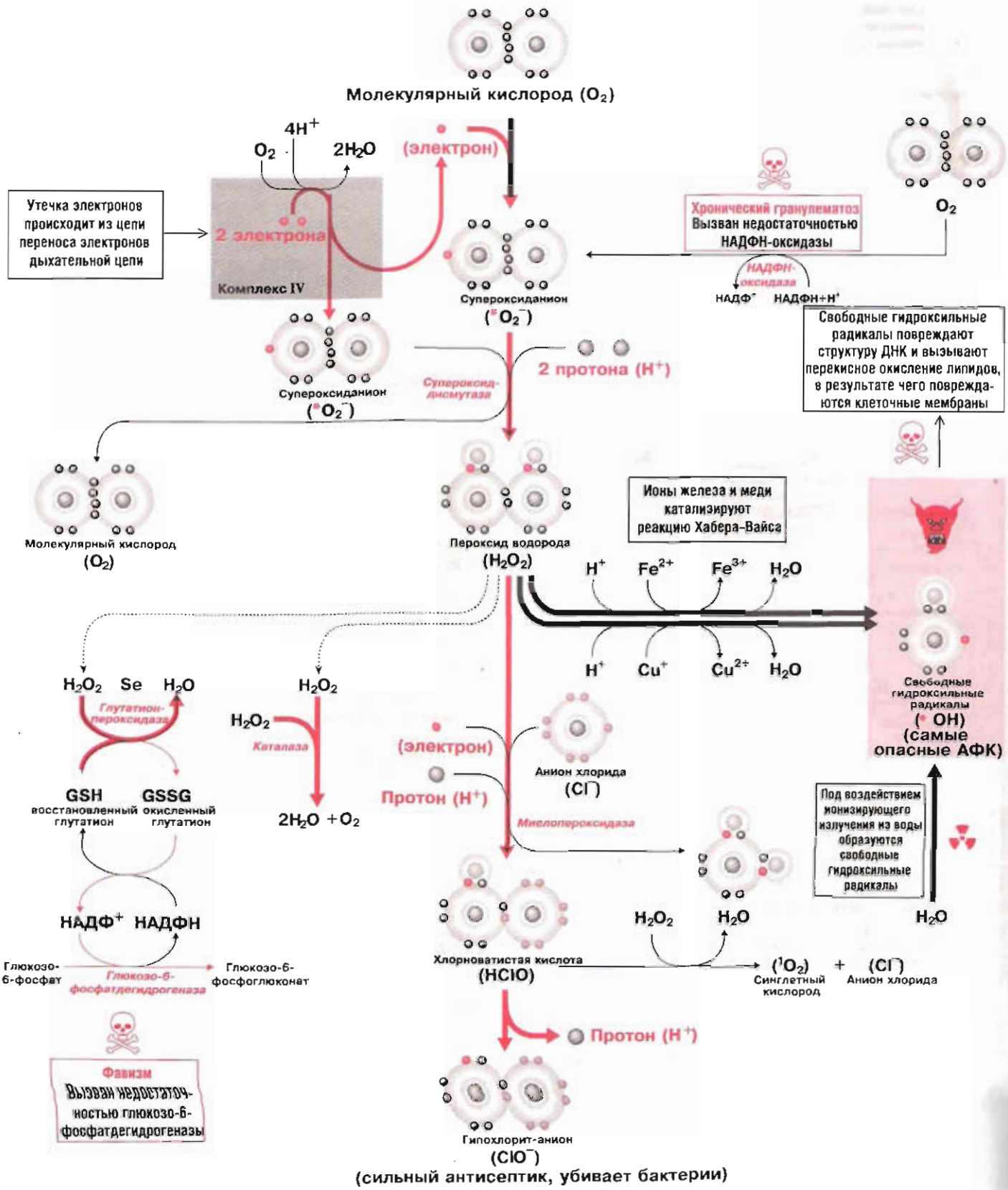


Рис. 19.1. Образование свободных радикалов и активных форм кислорода.

Активные формы кислорода и свободные радикалы

К «активным формам кислорода» (АФК) относятся следующие соединения:

1) **свободные радикалы**, например гидроксильный радикал •OH *(примечание: не путайте гидроксильный радикал с гидроксильным ионом OH^-, это разные соединения);*
2) **ионы** (в частности, гипохлорит-ион ClO^-, сопряженное основание для хлорноватистой кислоты, активный компонент бытовых отбеливателей);
3) соединения, которые являются **одновременно и ионом, и свободным радикалом** (супероксид-анион O^{2-});
4) **молекулы** (такие как пероксид водорода H_2O_2).

Свободный радикал — это любое самостоятельно существующее соединение, которое несет на внешней орбите хотя бы один неспаренный электрон (обозначается точкой •). Особенно страдают от действия свободных радикалов ненасыщенные жиры: воздействие на них свободных радикалов приводит к перекисному окислению липидов. Свободные радикалы — очень нестабильные, короткоживущие молекулы, которые практически сразу реагируют с ближайшими молекулами, вызывая повреждение клетки. Чтобы восстановить свою пару электронов на внешней орбите, свободный радикал забирает электрон у соседней молекулы. Но теперь уже другая молекула несет неспаренный электрон и становится свободным радикалом. По цепной реакции электрон передается от одной молекулы к другой, нарушая установленные законы и порядок в клетке. И результатом этих действий может оказаться повреждение клетки.

Образование свободных радикалов

Дыхательная цепь

Дыхательная цепь — главный источник свободных радикалов кислорода. **Теоретически** молекулярный кислород должен полностью восстанавливаться в комплексе IV четырьмя электронами с образованием воды и без образования каких-либо других промежуточных соединений. **Но иногда** кислород восстанавливается не полностью, и образуются супероксид-анион-радикалы. Кроме того, зачастую утечка электронов происходит из комплексов I и II в реакциях с убихиноном, и эти электроны тоже восстанавливают кислород. В целом около 2% молекулярного кислорода в клетке переходит в форму свободных супероксид-радикалов, и природа разработала защитные механизмы, чтобы избавиться от них.

Ионизирующее излучение

Если H_2O и O_2 подвергаются воздействию ионизирующего излучения, образуются свободные радикалы. Этот принцип используется в лучевой терапии рака, хотя излучение может пагубно влиять и на здоровые клетки. При лучевой терапии свободные радикалы в большом количестве образуются в прицельно облучаемых опухолевых клетках, вызывая летальные повреждения их ДНК.

Загрязняющие вещества (поллютанты)

Табачный дым содержит эпоксиды и пероксиды, которые могут повреждать альвеолы легких. В табачных смолах присутствуют свободные радикалы, образовавшиеся из хинонов и семихинонов. Вдыхание неорганических частиц, например, асбеста, вызывает повреждение ткани легких свободными радикалами.

Ишемия миокарда и реперфузионное повреждение миокарда

Реперфузия — жизненно важный механизм, благодаря которому восстанавливается поток насыщенной кислородом крови к ишемизированным тканям. Однако реперфузия приводит к образованию свободных радикалов кислорода. Считается, что они ответственны за повреждение тканей при реперфузии.

Ионы металлов

Ионы переходных металлов, особенно ионы меди и железа, катализируют образование опасных гидроксильных радикалов (•OH) из перекиси водорода в реакции Хабера—Вайса. Поскольку железо участвует в окислительном повреждении, концентрация свободных ионов железа в клетке должны регулироваться хелаторами железа (например, внутриклеточными белками, депонирующими железо, например ферритином).

Свободные радикалы: польза или вред?

Полезное действие свободных радикалов

Свободные радикалы не всегда приносят вред организму. Так, клетки эндотелия образуют **оксид азота** (NO•) для регуляции кровяного давления. **Пероксид водорода** используется в синтезе тироксина. Кроме того, **АФК** выделяются фагоцитами в процессе **«окислительного взрыва»** для уничтожения патогенных микроорганизмов (см. гл. 18).

Вредное воздействие свободных радикалов

Как правило, свободные радикалы причиняют организму вред. Они вызывают перекисное окисление липидов и нарушают их структуру, повреждают ДНК и вызывают рак. Окислительное повреждение клеток свободными радикалами приводит к преждевременному старению организма и развитию целого ряда дегенеративных заболеваний (чаще всего сердечно-сосудистых). Самые опасные свободные радикалы — гидроксильные (•OH).

Механизмы защиты от свободных радикалов и активных форм кислорода

Ферментативная защита

Супероксиддисмутаза переводит супероксид-анионы в пероксид водорода, а **каталаза** вызывает разложение пероксида водорода на неопасную для организма воду и молекулярный кислород (рис. 19.1). Кроме того, пероксид водорода разрушается цитозольным ферментом — **селензависимой глутатионпероксидазой**, и это основной путь удаления пероксида водорода из клетки.

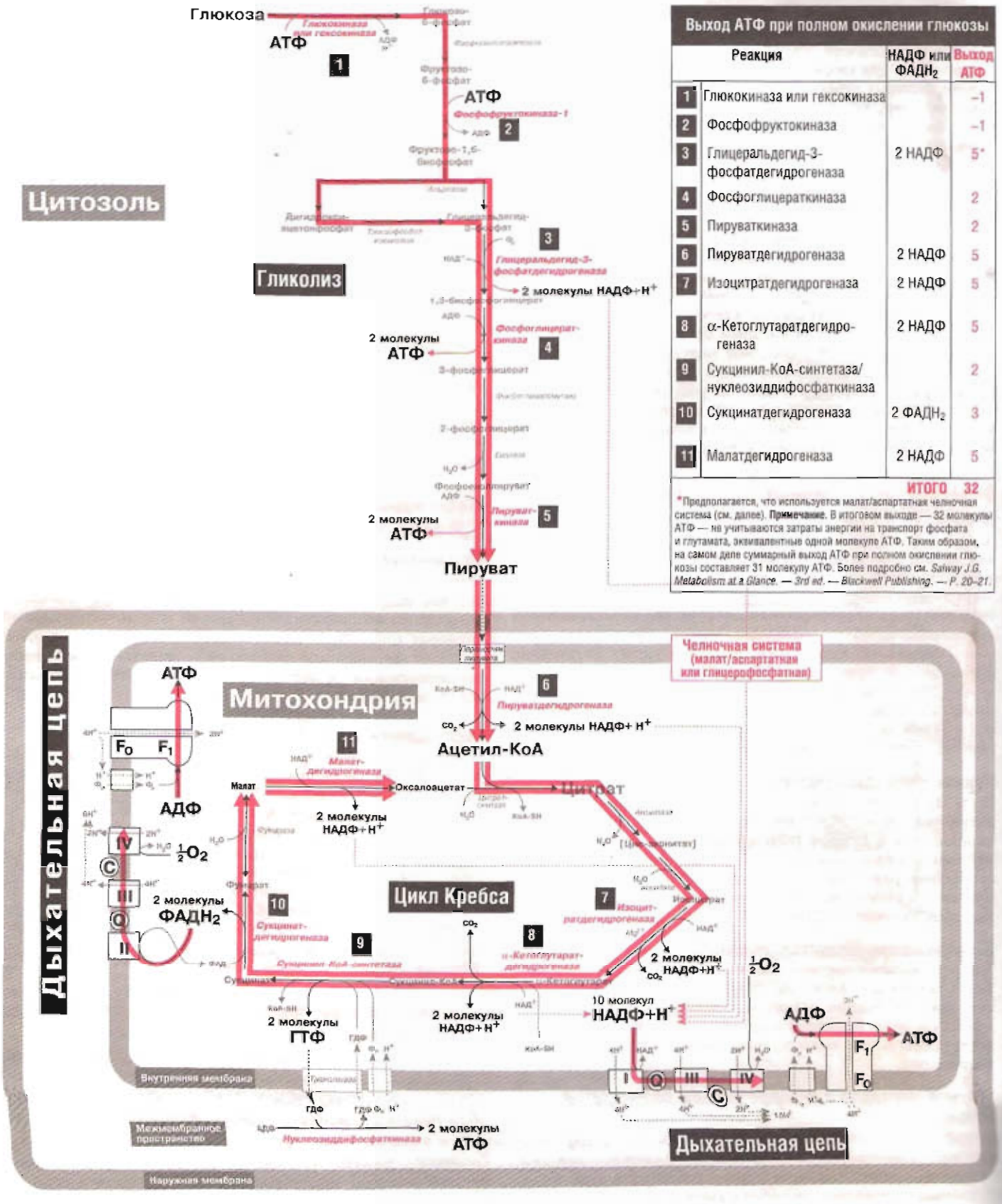
Перехватчики свободных радикалов

Перехватчики свободных радикалов — молекулы, которые реагируют со свободными радикалами и делают их безопасными для организма. Особенно богаты ими продукты с высоким содержанием витаминов А, С и Е (см. гл. 53, 54 и 58), а также продукты, содержащие в большом количестве такие соединения растительного происхождения, как фенолы, полифенолы, флавоноиды. Эти вещества имеют высокую способность к поглощению радикалов кислорода (*oxygen radical absorbance capacity*, ORAC) и являются мощными перехватчиками свободных радикалов. Считается, что они снижают риск развития некоторых хронических дегенеративных заболеваний.

Способность к поглощению радикалов кислорода, величина ORAC

Относительно недавно усилился интерес к полезным свойствам продуктов с высокими значениями ORAC. Величина ORAC — это оценка общего содержания антиоксидантов в пище (например, фенолов и витаминов С и Е), которая выражается в ммоль ТЭ/кг, где ТЭ — это «тролокс-эквивалент». Тролокс — водорастворимый аналог витамина Е, который обладает мощным антиоксидантными свойствами и используется как эталонный препарат при тестировании пищевых продуктов в лабораторных условиях.

20 Аэробное окисление глюкозы для получения энергии в виде АТФ



Выход АТФ при полном окислении глюкозы

	Реакция	НАДФ или $ФАДН_2$	Выход АТФ
1	Глюкокиназа или гексокиназа		–1
2	Фосфофруктокиназа		–1
3	Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа	2 НАДФ	5*
4	Фосфоглицераткиназа		2
5	Пируваткиназа		2
6	Пируватдегидрогеназа	2 НАДФ	5
7	Изоцитратдегидрогеназа	2 НАДФ	5
8	α-Кетоглутаратдегидрогеназа	2 НАДФ	5
9	Сукцинил-КоА-синтетаза/нуклеозиддифосфаткиназа		2
10	Сукцинатдегидрогеназа	2 $ФАДН_2$	3
11	Малатдегидрогеназа	2 НАДФ	5
		ИТОГО	32

*Предполагается, что используется малат/аспартатная челночная система (см. далее). **Примечание.** В итоговом выходе — 32 молекулы АТФ — не учитываются затраты энергии на транспорт фосфата и глутамата, эквивалентные одной молекуле АТФ. Таким образом, на самом деле суммарный выход АТФ при полном окислении глюкозы составляет 31 молекулу АТФ. Более подробно см. *Salway J.G. Metabolism at a Glance. — 3rd ed. — Blackwell Publishing. — P. 20–21.*

Рис. 20.1. Аэробное окисление глюкозы с образованием 32 молекул АТФ**.

** В отечественных учебниках биохимии эта величина составляет 38 молекул АТФ. (*Примеч. ред.*)

Малат/аспартатная челночная система и глицерофосфатная челночная система

НАДН образуется в цитозоле ферментом глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой. Для окисления в дыхательной цепи, сопряженного с синтезом АТФ, он должен проникнуть в матрикс митохондрии, однако внутренняя мембрана митохондрии непроницаема для НАДН. Эта проблема решается благодаря существованию челночных систем. В малат/аспартатной челночной системе электроны и протоны переносятся с НАДН на малат, в глицерофосфатной челночной системе — на глицерол-3-фосфат.

Малат/аспартатная челночная система. Цитозольная малатдегидрогеназа переносит электроны и протоны с НАДН на оксалоацетат, образуя малат. Транслоказа дикарбоновых кислот переносит малат в митохондрию, взамен транспортируя в цитозоль α-кетоглутарат. Митохондриальная малатдегидрогеназа переносит электроны и протоны с малата на $НАД^+$ с образованием оксалоацетата и НАДН. НАДН окисляется в дыхательной цепи и обеспечивает синтез 2,5 молекул АТФ. Для завершения цикла оксалоацетат в реакции трансаминирования превращается в аспартат, который выходит в цитозоль и там превращается в оксалоацетат.

Глицерофосфатная челночная система. Цитозольный фермент глицерол-3-фосфатдегидрогеназа переносит электроны и протоны с НАДН на дигидроксиацетонфосфат. При этом образуется глицерол-3-фосфат. Расположенный во внутренней мембране митохондрии фермент глицерол-3-фосфатдегидрогеназа переносит электроны и протоны от глицерол-3-фосфата на свою простетическую группу ФАД. Образовавшийся $ФАДН_2$ передает протоны и электроны в дыхательную цепь, что обеспечивает синтез 1,5 молекул АТФ. В этой реакции снова образуется дигидроксиацетонфосфат, и оборот цикла завершается.

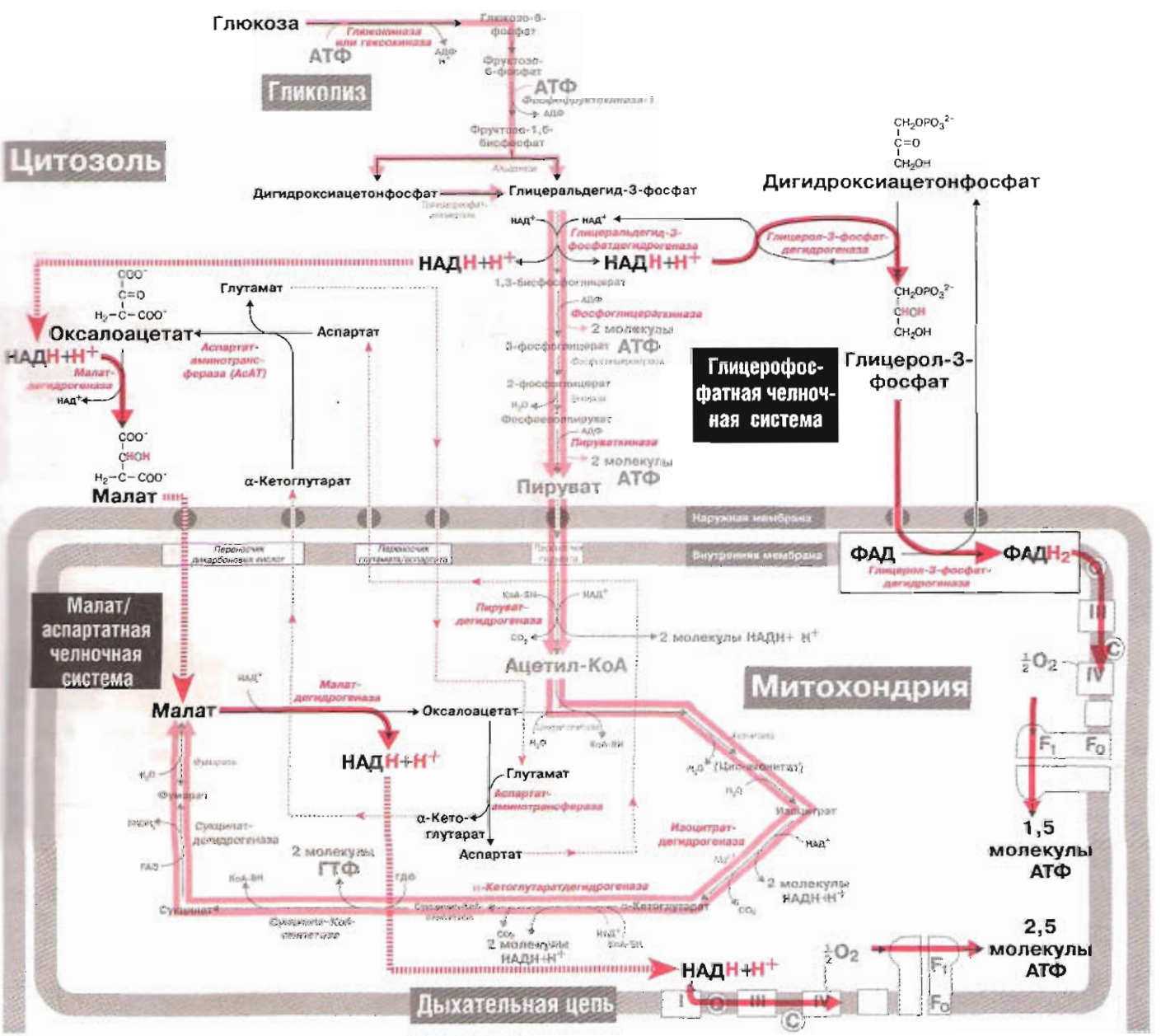


Рис. 20.2. Малат/аспартатная челночная система и глицерофосфатная челночная система переносят восстановленные эквиваленты из цитозоля в митохондрии.

21 Анаэробное окисление глюкозы: гликолиз с образованием АТФ и лактата

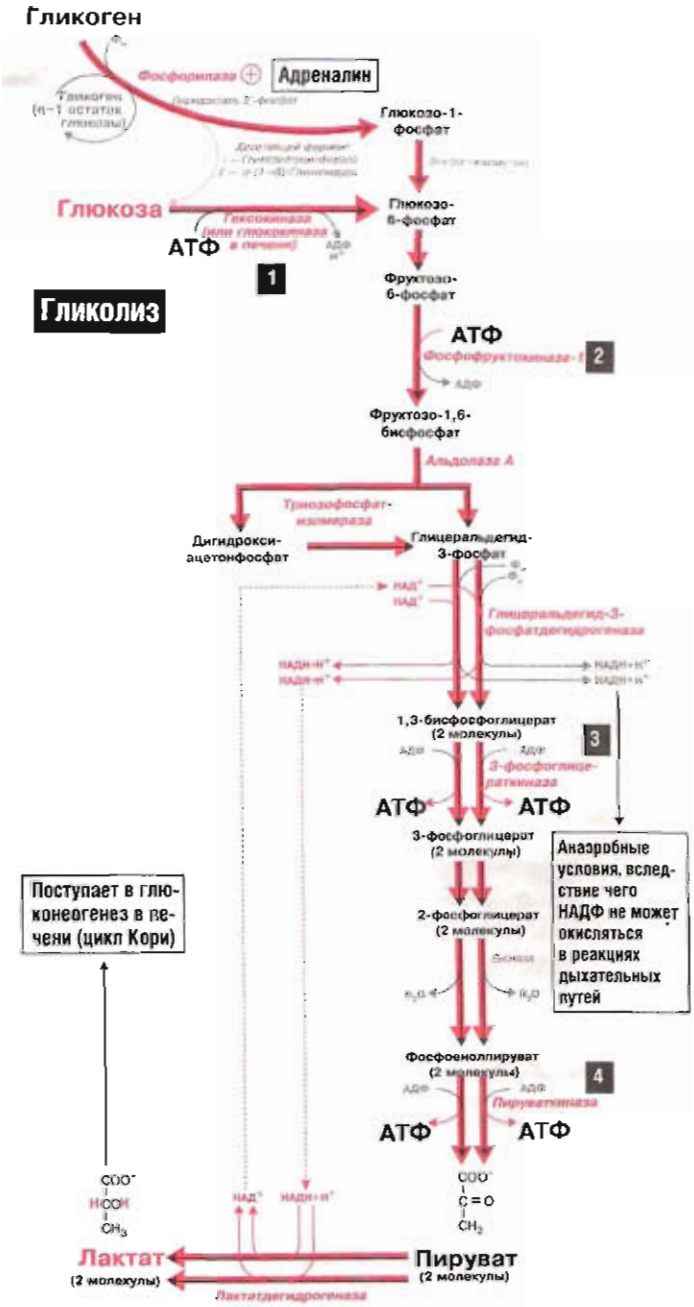


Рис. 21.1. Анаэробный метаболизм глюкозы и гликогена с образованием АТФ.

Анаэробный гликолиз

При отсутствии кислорода (т.е. в анаэробных условиях) из глюкозы можно получить 2 молекулы **АТФ** (рис. 21.1). Однако **сначала** потребуется израсходовать АТФ в **гексокиназной** и **фосфофруктокиназной** реакциях (табл. 21.1). **Фруктозо-6-фосфат** в итоге расщепляется на 2 молекулы **глицеральдегид-3-фосфата**, которые затем окисляются **глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой** с образованием **двух молекул НАДН**. Две молекулы АТФ образуются в фосфоглицераткиназной реакции, еще **две молекулы АТФ** — в **пируваткиназной реакции**. *Примечание: в аэробных условиях НАДН окисляясь в дыхательной цепи, образует НАД⁺ для глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназной реакции (следует помнить, что НАДН, и НАД⁺ представлены в клетке в небольших количествах и всегда должны рециклировать)*. Однако в **анаэробных** условиях НАДН используется **лактатдегидрогеназой** для восстановления пирувата, а образовавшийся НАД⁺ снова используется **глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой**. В лактатдегидрогеназной реакции образуется лактат, который с током крови транспортируется в печень и поступает в цикл Кори, где из него в ходе глюконеогенеза синтезируется глюкоза (см. рис. 21.2).

Обратите внимание, что когда источником глюкозо-6-фосфата выступает гликоген, общий выход АТФ в анаэробном гликолизе составляет **3 молекулы** (см. табл. 21.2)

Таблица 21.1. При анаэробном гликолизе из одной молекулы глюкозы образуются 2 молекулы АТФ

Выход АТФ при анаэробном окислении глюкозы до лактата		
Реакция	**НАДН или $ФАДН_2$**	**Выход АТФ**
1 Гексокиназа (или глюкокиназа в печени)		–1
2 Фосфофруктокиназа-1		–1
3 3-Фосфоглицераткиназа		2
4 Пируваткиназа		2
	Итого	2

Таблица 21.2. При анаэробном гликолизе из одного глюкозного остатка гликогена образуются 3 молекулы АТФ

Выход АТФ при анаэробном окислении одного глюкозного остатка гликогена до лактата		
Реакция	**НАДН или $ФАДН_2$**	**Выход АТФ**
2 Фосфофруктокиназа-1		–1
3 3-Фосфоглицераткиназа		2
4 Пируваткиназа		2
	Итого	3

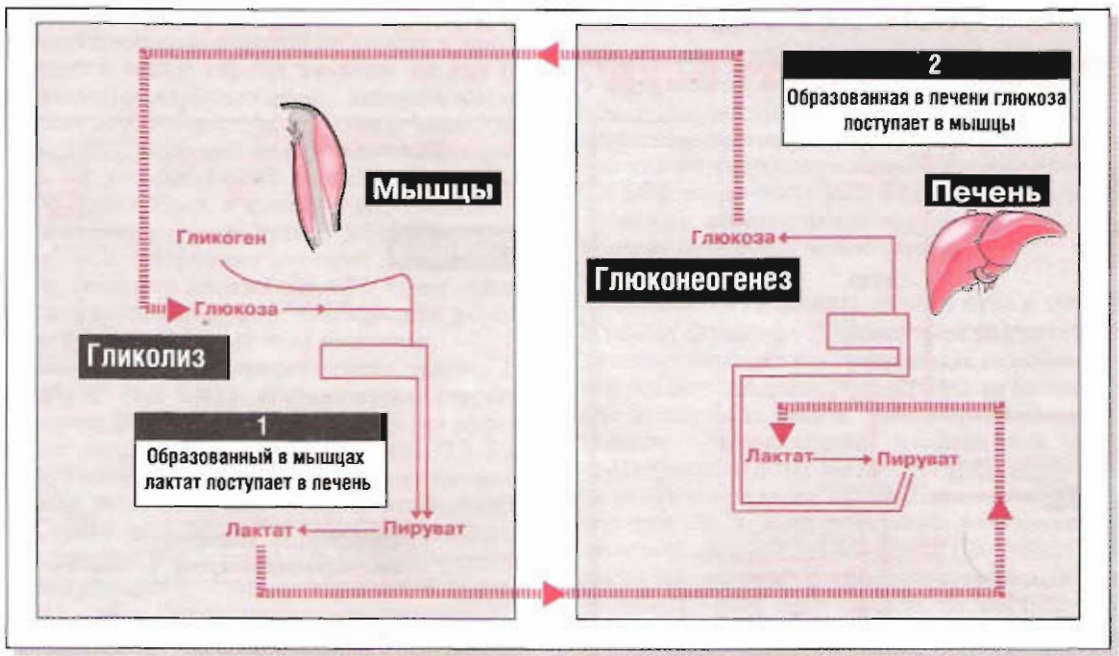


Рис. 21.2. Цикл Кори. В мышцах глюкоза преобразуется в лактат. Лактат поступает в печень, где снова превращается в глюкозу, и эта глюкоза снова поступает в мышцы.

Метаболизм лактата: цикл Кори

Лактат постоянно образуется из глюкозы в процессе анаэробного гликолиза в эритроцитах, сетчатке и мозговом веществе почек. Этот лактат снова превращается в глюкозу в цикле Кори. Лактат переносится в печень и превращается в глюкозу в процессе **глюконеогенеза**. Образование глюкозы из лактата требует затраты 6 молекул АТФ (см. гл. 32). Если из-за поражения печени цикл Кори блокируется, в организме накапливается лактат и развивается гиперлактатемия. Гиперлактатемия часто протекает бессимптомно, и это весьма распространенное состояние, не представляющее угрозы для жизни. Лишь в редких случаях развивается опасный лактацидоз, с которым не справляются буферные системы организма.

22 Анаэробный гликолиз глюкозы в эритроцитах, 2,3-БФГ и эффект Бора

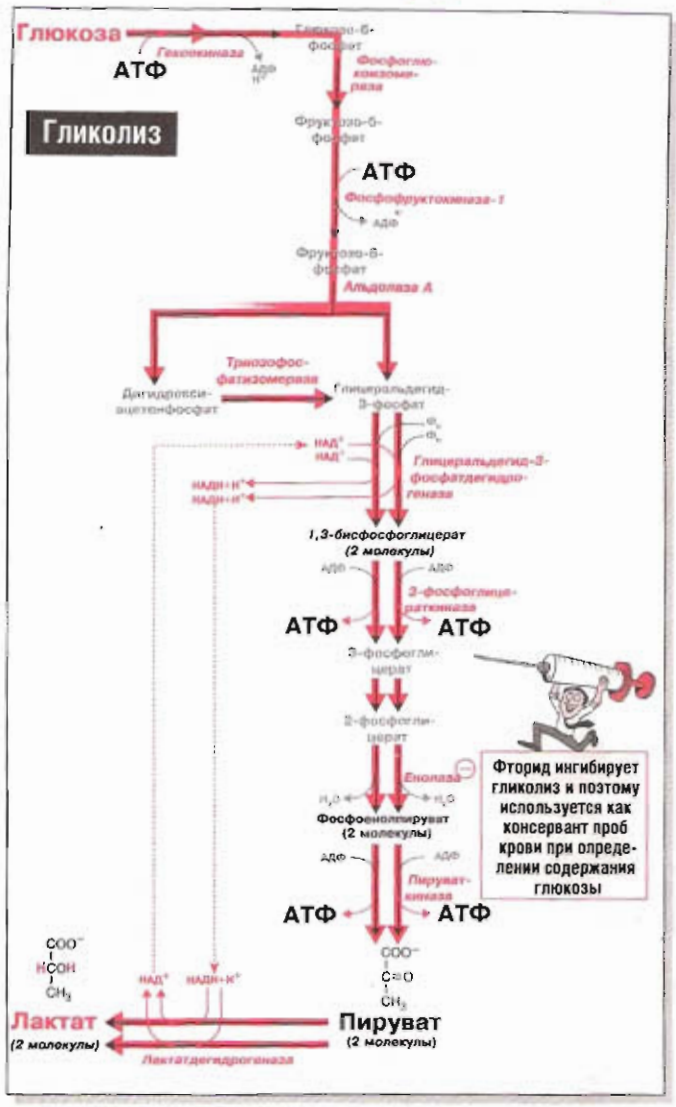


Рис. 22.1. Анаэробный гликолиз в эритроцитах.

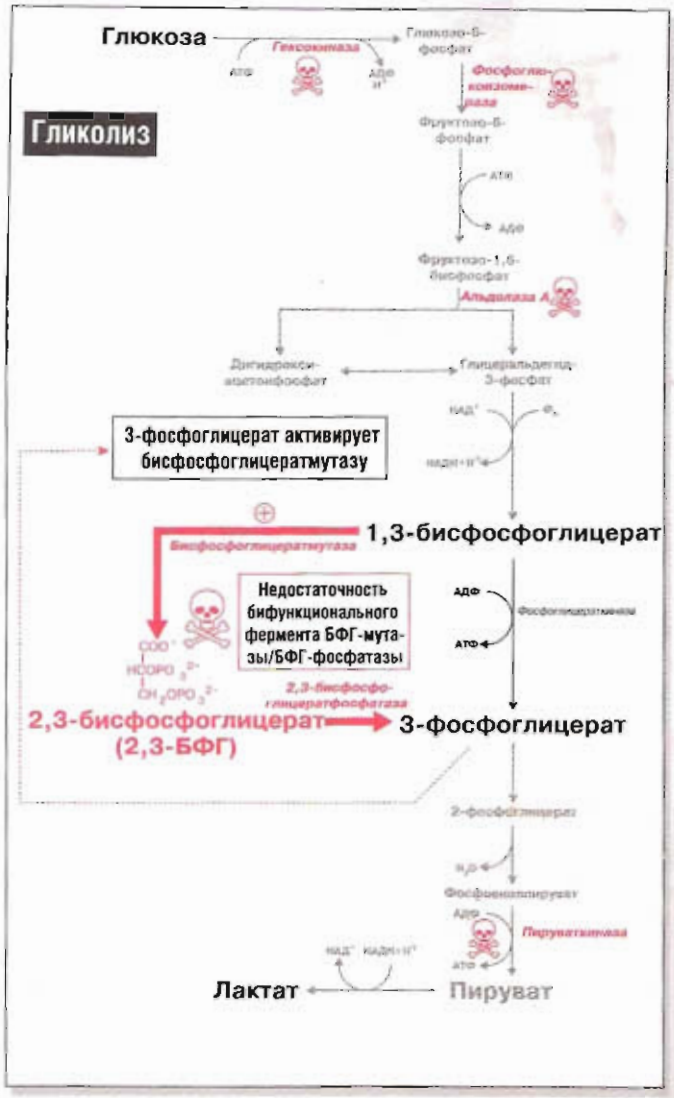


Рис. 22.2. Образование 2,3-бисфосфоглицерата в эритроцитах.

Эритроциты транспортируют большое количество кислорода, которым снабжают все органы человека. По иронии судьбы, сами они не могут использовать этот кислород. Источником энергии для эритроцитов служит глюкоза, при окислении которой в ходе **анаэробного** гликолиза в эритроцитах образуется АТФ (рис. 22.1). Аэробное окисление глюкозы в эритроцитах невозможно, так как в них отсутствуют митохондрии и вместе с ними все ферменты цикла Кребса. Кроме того, в них отсутствуют также ферменты, необходимые для окисления жирных кислот и использования кетоновых тел.

Функция эритроцитов — транспорт кислорода ко всем органам и тканям организма. Гемоглобин эритроцитов прочно связывается с кислородом, образуя **оксигемоглобин**. Однако в периферических тканях эритроциты должны отдать этот кислород другим клеткам. Это осуществляется благодаря явлению, известному под названием **эффекта Бора**. Эффект Бора создается благодаря двум факторам: **протонам** и **2,3-бисфосфоглицерату** (рис. 22.2).

1. **Протоны вытесняют кислород из оксигемоглобина.** Работающим мышцам необходим АТФ, и поэтому в них

интенсивно функционирует цикл Кребса. В цикле Кребса образуется **диоксид углерода**, который проникает в эритроциты и реагирует с водой, образуя **угольную кислоту** (эту реакцию катализирует **карбоангидраза**). Угольная кислота самопроизвольно диссоциирует, образуя **бикарбонат** и **протон**, что приводит к **местному возрастанию концентрации протонов (H^+)**, т.е. понижению pH. Протоны высвобождают кислород из гемоглобина, и кислород диффундирует из эритроцитов в периферические ткани. Здесь он связывается с миоглобином и переносит кислород в дыхательную цепь, где он используется для синтеза АТФ путем окислительного фосфорилирования. Карбоангидразная реакция описана также в гл. 3–5, но в другом контексте.

2. **Высвобождение кислорода в периферических тканях: 2,3-биефосфоглицерат (2,3-БФГ) стабилизирует структуру дезоксигемоглобина.** Помимо протонов, в создании эффекта Бора принимает участие 2,3-бисфосфоглицерат (2,3-БФГ) (рис. 22.2). В медицинской литературе распространено и другое название этого вещества — **2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ)**. 2,3-БФГ образуется в анаэробных условиях в эритроцитах. Процесс образования 2,3-БФГ происходит в дополнительной реакции гликолиза, получившей название 2,3-БФГ-шунта (шунт Рапопорта–Люберинга) (рис. 22.2). В периферических тканях молекула 2,3-БФГ связывается с **дезоксигемоглобином** и стабилизирует его структуру, не позволяя ему захватывать кислород от соседней молекулы оксигемоглобина.
3. **Связывание гемоглобина с кислородом в легких.** Эритроциты переносят дезоксигемоглобин и связанный с ним CO_2 в легкие. Поскольку в легких имеет место высокое парциальное давление кислорода, он вытесняет CO_2 из гемоглобина, и CO_2 выходит из легких при выдохе. Кислород связывается с гемоглобином, образуя **оксигемоглобин**, 2,3-БФГ вытесняется, и эритроциты переносят к периферическим тканям следующую порцию кислорода.

2,3-БФГ в норме и при патологии

Эмбриональный гемоглобин имеет низкое сродство к 2,3-БФГ

Гемоглобин — тетрамер, состоящий из двух α-цепей и двух β-цепей. Фетальный гемоглобин имеет иное строение: он состоит из двух α-цепей и двух γ-цепей. По сравнению с нормальным гемоглобином взрослого человека, фетальный гемоглобин имеет более низкое сродство к 2,3-БФГ. Это значит, что сродство к кислороду у фетального гемоглобина выше, чем у гемоглобина материнского организма. Благодаря этому происходит транспорт кислорода от материнского организма к плоду.

2,3-БФГ и высотная адаптация

Предположим, что некий житель низин решил провести отпуск в горах. В первые дни отпуска даже незначительные физические нагрузки вызовут у него усталость и одышку. Но за несколько дней произойдет адаптация к высокогорью — в эритроцитах повысится концентрация 2,3-БФГ. Благодаря этому ткани станут получать кислород в достаточном количестве, несмотря на то что его концентрация в разреженном горном воздухе невысока.

Повышение концентрации 2,3-БФГ — ответная реакция организма на недостаток кислорода

У курящих лиц концентрация 2,3-БФГ в эритроцитах выше, чем у некурящих. Так организм компенсирует сниженное вследствие постоянного воздействия угарного газа обеспечение тканей кислородом. Компенсаторное повышение уровня 2,3-БФГ также часто наблюдается у больных хроническими анемиями, обструктивной болезнью легких, при врожденных пороках сердца и муковисцидозе.

Энзимопатии гликолитического пути в эритроцитах

В редких случаях из-за врожденной недостаточности гликолитических ферментов в эритроцитах развивается наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия. Это заболевание может быть весьма тяжелым, поскольку в эритроцитах гликолиз — единственный путь синтеза и АТФ, и 2,3-БФГ.

Нарушения гликолитического ферментативного аппарата могут по-разному сказываться на метаболизме 2,3-БФГ (см. рис. 22.2). Если нарушение расположено **проксимально** по отношению к 2,3-БФГ-шунту (например, при недостаточности **гексокиназы**, **фосфоглюкоизомеразы** или **альдолазы А**), уровень 2,3-БФГ будет снижен, так как будет снижена интенсивность синтеза его предшественников. Если же нарушение расположено **после** 2,3-БФГ-шунта (например, недостаточность пируваткиназы), концентрация 2,3-БФГ в эритроцитах будет **повышена**.

Кроме того, у ряда больных была обнаружена недостаточность бифункционального фермента шунта — **БФГ-мутазы/2,3-БФГ-фосфатазы**. У таких больных концентрация 2,3-БФГ была низкой.

Номенклатура альдолаз

Чтобы учащийся не путал разные термины, необходимо разобраться в номенклатуре альдолаз. Альдолаза (полное название — фруктозо-1,6-бисфосфат-альдолаза) по официальной номенклатуре называется D-глицеральдегид-3-фосфатлиазой (КФ 4.1.2.13). Она выполняет три функции:

1) катализирует реакцию конденсации дигидроксиацетонфосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Продукт этой реакции — фруктозо-1,6-бисфосфат;
2) катализирует расщепление фруктозо-1,6-бисфосфата на дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид-3-фосфат;
3) катализирует расщепление других, структурно близких фосфатов сахаров. Так, альдолаза катализирует расщепление фруктозо-1-фосфата на дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид (см. гл. 24) (*примечание: раньше фермент, выполняющий эту функцию, называли кетозо-1-фосфат-альдолазой, КФ 4.1.2.7*).

У животных обнаружены три формы альдолазы.

Альдолаза А. Содержится в эритроцитах и мышцах. При наследственной гемолитической анемии в крови содержится дефектная форма альдолазы А (см. рис. 22.2).

Альдолаза В. Недостаточность альдолазы В приводит к наследственной непереносимости фруктозы (см. гл. 24). Альдолаза В присутствует в печени, почках и тонком кишечнике.

Альдолаза С. Содержится в головном мозге.

23 Метаболизм глюкозы в печени: гликогенез и липогенез

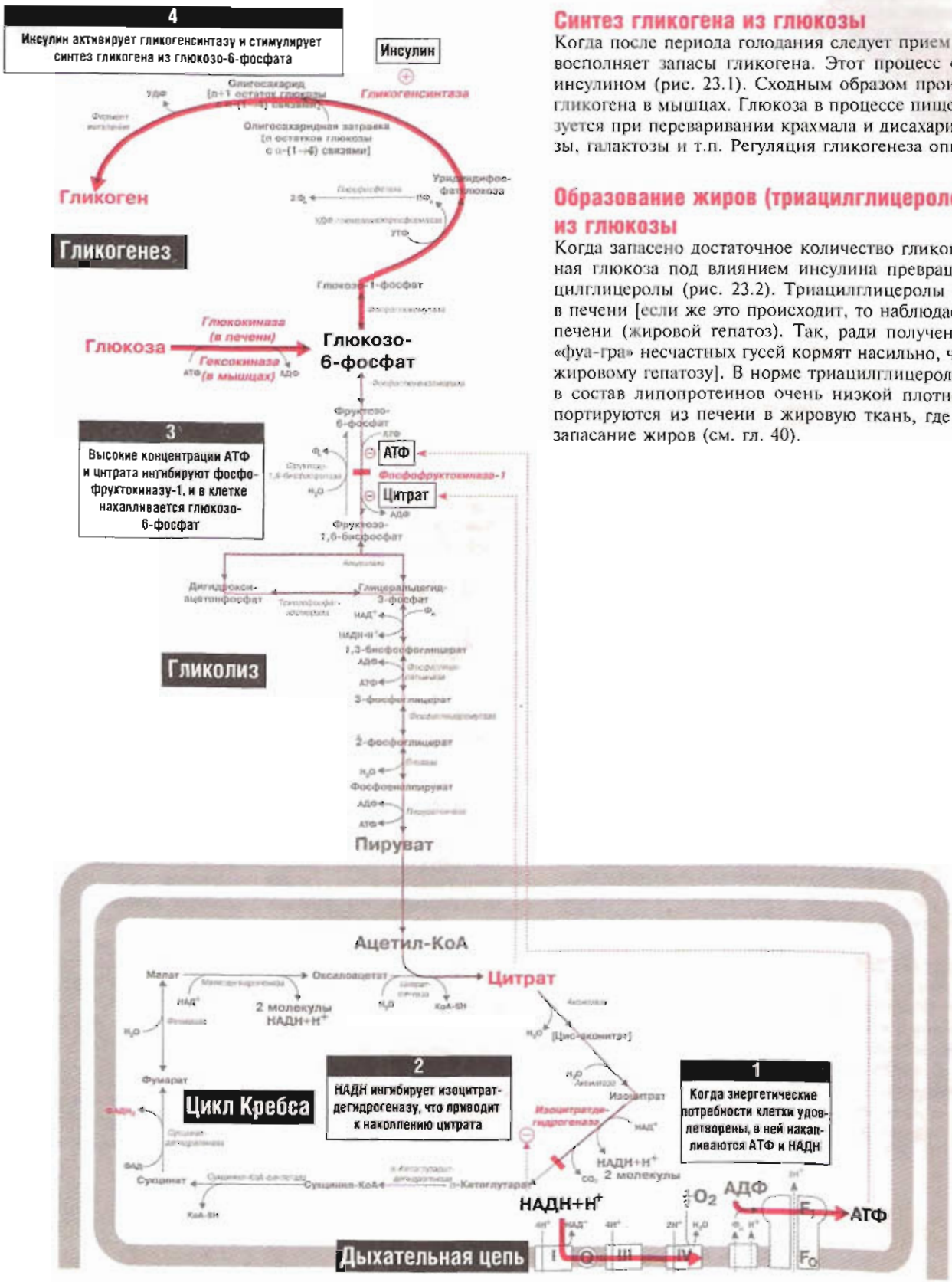


Рис. 23.1. Превращение глюкозы в гликоген печени.

Синтез гликогена из глюкозы

Когда после периода голодания следует прием пищи, печень восполняет запасы гликогена. Этот процесс стимулируется инсулином (рис. 23.1). Сходным образом происходит синтез гликогена в мышцах. Глюкоза в процессе пищеварения образуется при переваривании крахмала и дисахаридов — сахарозы, галактозы и т.п. Регуляция гликогенеза описана в гл. 27.

Образование жиров (триацилглицеролов) из глюкозы

Когда запасено достаточное количество гликогена, избыточная глюкоза под влиянием инсулина превращается в триацилглицеролы (рис. 23.2). Триацилглицеролы не запасаются в печени [если же это происходит, то наблюдается ожирение печени (жировой гепатоз). Так, ради получения деликатеса «фуа-гра» несчастных гусей кормят насильно, что приводит к жировому гепатозу]. В норме триацилглицеролы включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности и транспортируются из печени в жировую ткань, где и происходит запасание жиров (см. гл. 40).

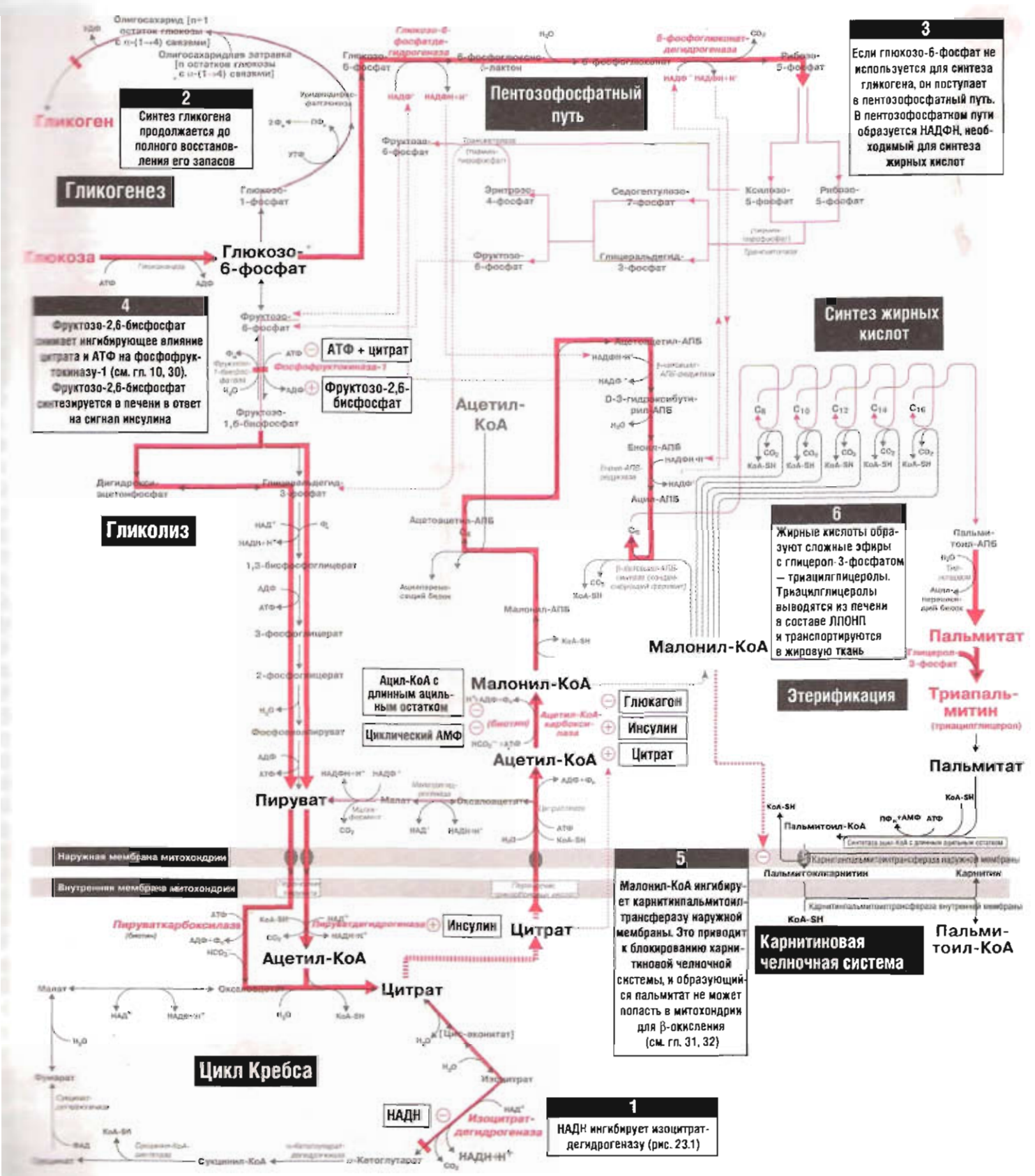


Рис. 23.2. Превращение глюкозы в жиры (триацилглицеролы) в печени.

24 Метаболизм фруктозы

Рис. 24.1. Метаболизм фруктозы в печени.

Рис. 24.2. Метаболизм фруктозы в мышцах.

Метаболизм фруктозы в норме

Метаболизм фруктозы в печени

Фруктоза — фруктовый сахар, и уже из названия ясно, что фруктоза содержится во фруктах. Кроме того, она в соединении с глюкозой входит в состав сахарозы, т.е. обычного столового сахара. В кишечнике сахароза гидролизируется сахарозой и изомальтазой, расщепляясь на фруктозу и глюкозу (см. гл. 12). Затем фруктоза транспортируется из кишечника в печень, где вступает в метаболический путь, показанный на рис. 24.1. Фруктоза попадает в клетки печени с помощью транспортера, неудачно названного «переносчиком глюкозы-5 (ГЛЮТ5). **Фруктокиназа** фосфорилирует фруктозу и образуется **фруктозо-1-фосфат**. Фруктозо-1-фосфат расщепляется на **дигидроксиацетонфосфат** и **глицеральдегид**; эту реакцию катализирует альдолаза В. Затем глицеральдегид фосфорилируется, превращаясь в **глицеральдегид-3-фосфат**, и это вещество вместе с **дигидроксиацетонфосфатом** вступает в гликолиз. В период пищеварения в печени из фруктозы может синтезироваться гликоген и/или триацилглицеролы (*примечание: «альдолаза» также катализирует обратимое расщепление фруктозо-1,6-бисфосфата на дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид-3-фосфат, см. «Номенклатура альдолаз», см. гл. 22).*

Метаболизм фруктозы в мышцах

Метаболизм фруктозы в мышцах показан на рис. 24.2. Фруктоза фосфорилируется **гексокиназой** с образованием **фруктозо-6-фосфата**. Фруктозо-6-фосфат затем используется для синтеза гликогена, а если запасы гликогена полны, то в энергетическом обмене (в гликолизе).

Нарушения метаболизма фруктозы

Недостаточность фруктокиназы (идиопатическая фруктозурия)

Недостаточность фруктокиназы в печени (рис. 24.3) — редкое заболевание, при котором фруктоза накапливается в крови и моче. Наиболее распространена эта болезнь в еврейских семьях. Фруктозурия неопасна для здоровья: больные имеют нормальную продолжительность жизни. Иногда при анализе

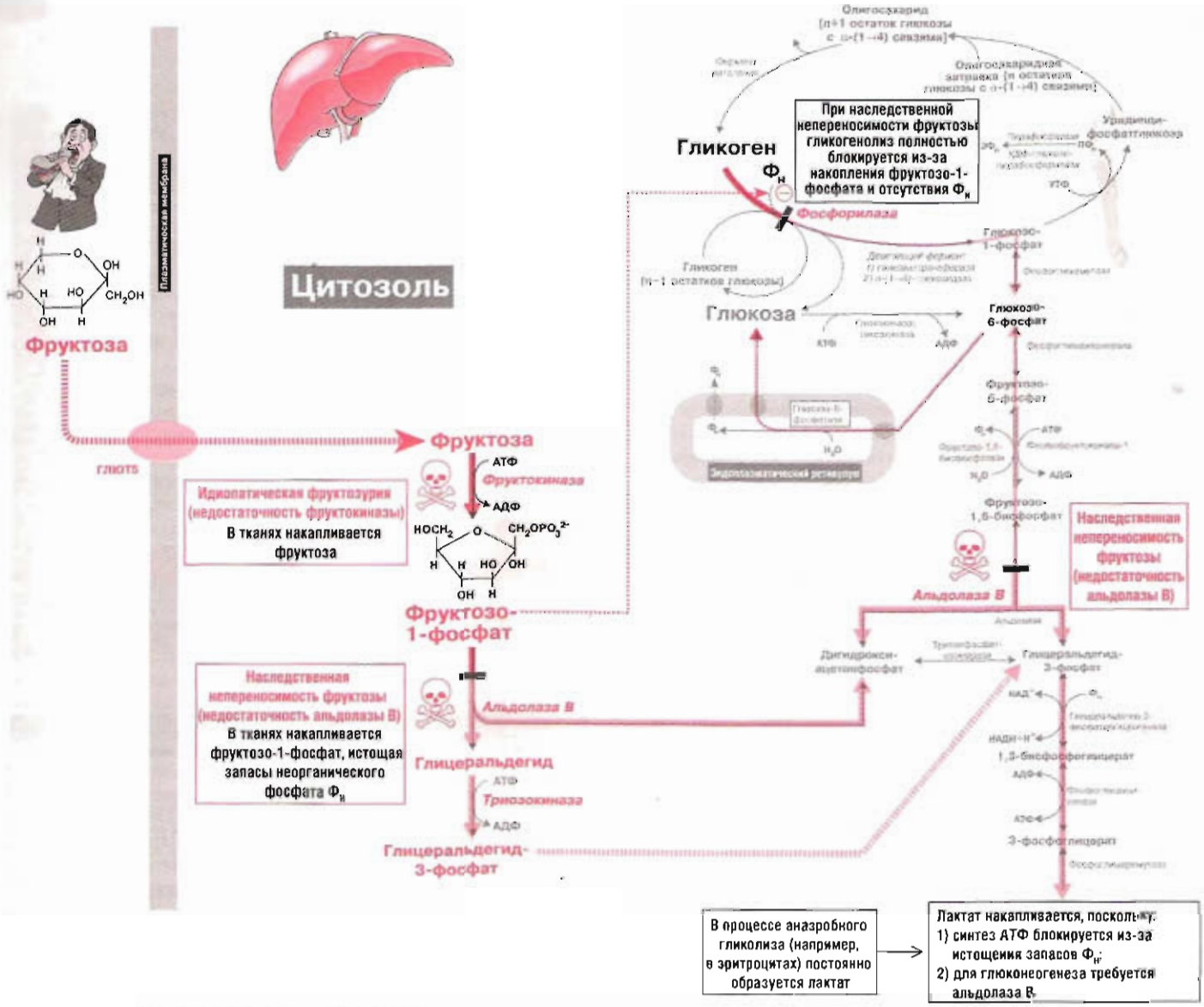


Рис. 24.3. Нарушения метаболизма фруктозы.

мочи фруктозу принимают за глюкозу и ошибочно диагностируют сахарный диабет.

Наследственная непереносимость фруктозы, или недостаточность альдолазы В

Наследственная непереносимость фруктозы передается по аутосомно-рецессивному типу. Причина этого тяжелого заболевания — недостаточность фермента печени **альдолазы В** (см. рис. 24.3). Болезнь обычно проявляется, когда ребенка переводят с грудного молока на пищу, содержащую фруктозу. Уже в первые 20 мин после начала кормления у него начинается тяжелая рвота, развивается гипогликемия. Из-за накопления молочной кислоты развиваются метаболический ацидоз и компенсаторная гипервентиляция. Без лечения ребенок плохо прибавляет массу тела, происходит истощение организма, а из-за постоянного повреждения печени развивается цирроз.

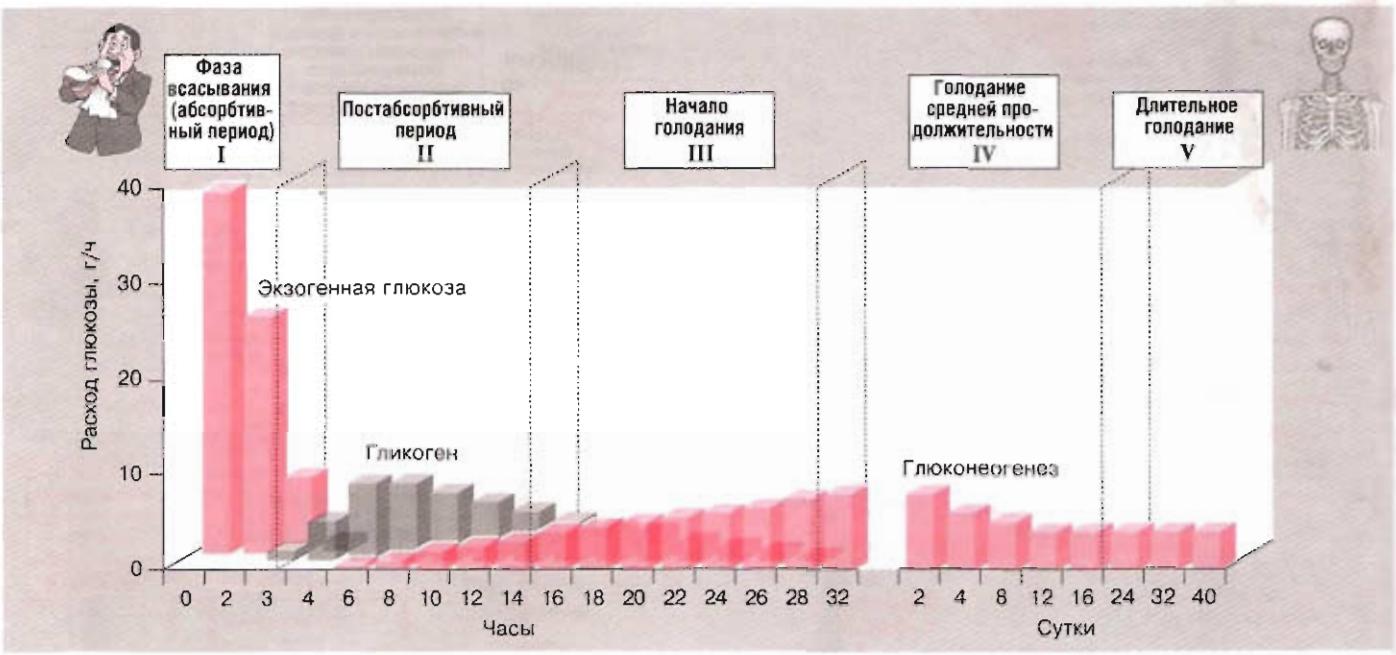
Болезнь развивается из-за того, что в печени после употребления в пищу фруктозосодержащих продуктов происходит накопление фруктозо-1-фосфата. Это практически сразу вызывает торможение метаболических путей: в частности, гликогенолиза, глюконеогенеза и связанных с ними путей. Накопление фруктозо-1-фосфата приводит к следующим последствиям.

1. Истощаются запасы неорганического фосфата ($Ф_н$), из-за чего ингибируется гликогенфосфорилаза и синтез АТФ.
2. Блокирование этих процессов нарушает образование глюкозы в печени и приводит к **гипогликемии**.
3. **Накапливающийся АМФ** распадается до **мочевой кислоты**. Возникает гиперурикемия (см. гл. 51).

В итоге метаболизм в печени практически останавливается. Однако в других тканях (например, в эритроцитах) продолжается анаэробный метаболизм, и в печень поступает молочная кислота. Поскольку ее использование обычным путем в цикле Кори невозможно (см. гл. 21), развивается лактацидоз.

Чтобы болезнь не прогрессировала, необходимо просто исключить из рациона продукты, содержащие фруктозу и вещества, расщепляющиеся до фруктозы (например, сахарозу, сорбитол). У детей развивается природное отвращение к сладкому, и в дальнейшем они избегают употреблять фруктозосодержащие продукты. У этой болезни есть и положительная сторона: дети с наследственной непереносимостью фруктозы не знают, что такое кариес.

25 Гомеостаз глюкозы



	I	II	III	IV	V
Источник глюкозы крови	Экзогенная глюкоза	Гликоген Глюконеогенез в печени	Глюконеогенез в печени Гликоген	Глюконеогенез в печени и почках	Глюконеогенез в печени и почках
Ткани, потребляющие глюкозу	Все	Все ткани, кроме печени. Мышцы и жировая ткань — на минимальном уровне	Все ткани, кроме печени. Мышцы и жировая ткань — на минимальном уровне	Головной мозг, эритроциты, мозговое вещество почек в небольшом количестве — мышцы	Головной мозг — на минимальном уровне, эритроциты, мозговое вещество почек
Основной источник энергии для головного мозга	Глюкоза	Глюкоза	Глюкоза	Глюкоза, кетоновые тела	Кетоновые тела, глюкоза

Рис. 25.1. Скорость утилизации глюкозы на протяжении пяти фаз гомеостаза глюкозы. [Адаптировано из Ruderman N.B. Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis // Annu. Rev. Med. — 1975. — Vol. 26. — P. 245–258. © Annual Reviews www.annualreviews.org. with permission.]

Значение гомеостаза глюкозы

Нормальная концентрация глюкозы в крови натощак колеблется между 3,5 и 5,5 ммоль/л. После приема пищи концентрация глюкозы резко возрастает примерно до 9 ммоль/л, но через 2 ч она возвращается к прежнему уровню. Примечательно, что даже при длительном голодании или при энергичной физической нагрузке уровень глюкозы в крови не опускается ниже 3,5 ммоль/л. Так, даже у спринтеров и марафонцев, несмотря на резкое увеличение потребления глюкозы мышцами, в крови поддерживается нормальный уровень глюкозы. Если бы не эта замечательная способность, то при снижении концентрации глюкозы в крови головной мозг лишился бы своего источника энергии — глюкозы и наступила бы смерть.

Предотвращение гипогликемии: основные положения

1. **Лучший источник энергии для головного мозга — глюкоза.** Если уровень глюкозы в крови падает (это состояние называется гипогликемией), головной мозг лишается своего источника энергии. Снижение уровня глюкозы в головном мозге (нейрогликопения) приводит к потере сознания, коме, повреждению нервных клеток и неизбежному летальному исходу.
2. **Из гликогена печени можно быстро получить глюкозу.** В первые несколько часов голодания выделяется гормон глюкагон, под влиянием которого происходит расщепление гликогена печени до глюкозы. Благодаря этому поддерживается нормальная концентрация глюкозы в крови (*примечание: мышечный гликоген используется только мышцами*).

3. **Головной мозг не может использовать жирные кислоты в качестве источника энергии.** Жирные кислоты в крови связаны с альбумином: только так они могут транспортироваться в водной среде. Но этот белок слишком велик, чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер.
4. **Головной мозг может использовать кетоновые тела в качестве источника энергии.** Если человек не ест больше двух дней, головной мозг адаптируется к использованию кетоновых тел в качестве источника энергии. Запомните: при голодании в печени из жирных кислот образуются кетоновые тела.
5. **Мышцы и другие ткани служат источником глюкозы.** Во время голодания белки тканей распадаются до аминокислот, происходит атрофия тканей. В печени из гликогенных аминокислот в ходе глюконеогенеза образуется глюкоза (см. гл. 46), а из кетогенных аминокислот — кетоновые тела. Некоторые аминокислоты являются одновременно и гликогенными, и кетогенными.
6. **Глюкоза не может образоваться из жирных кислот.** К сожалению, **из жирных кислот нельзя получить глюкозу** (см. гл. 32). Таким образом, когда кончаются запасы гликогена, главными субстратами синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза становятся аминокислоты, образующиеся при распаде тканей.

Опасные последствия гипергликемии

Без лечения у больных сахарным диабетом концентрация глюкозы в крови нередко повышается до 20 ммоль/л (гипергликемия), а в некоторых случаях даже до 60 ммоль/л. Хотя глюкоза является важным источником энергии, повышенная концентрация глюкозы в крови нежелательна по ряду причин.

1. **Осмотический эффект.** При высоком содержании глюкозы в крови существенно возрастает осмотическое давление крови. Это приводит к диффузии воды из клеток в кровь и усиленному выведению воды почками. В результате происходит дегидратация тканей; если же происходит обезвоживание клеток головного мозга, человек впадает в кому.
2. **Гликозилирование белков.** При умеренном повышении концентрации глюкозы в крови происходит неферментативное гликозилирование свободных остатков аминокислот клеточных и внеклеточных белков. Гликозилирование белков — причина развития хронических осложнений сахарного диабета: нейропатии, нефропатии и ретинопатии.
3. **Образование АФК.** Есть данные, что гипергликемия вызывает образование АФК (см. гл. 19). АФК повреждают структуру липидов, белков и ДНК, поэтому предполагается, что АФК играют роль в развитии осложнений диабета.

Пять фаз поддержания гомеостаза глюкозы

На рис. 25.1 показано, как в норме изменяется уровень глюкозы в крови после приема пищи и в процессе 40-дневного голодания. В зависимости от источника образования глюкозы в крови можно выделить 5 фаз.

1. **Фаза всасывания (абсорбтивный период) I.** Во время еды углеводы, поступающие в организм с пищей (т.е. экзогенные), перевариваются и всасываются. В организм поступает большое количество экзогенной глюкозы, и концентрация глюкозы в крови возрастает. β-Клетки поджелудочной железы секретируют инсулин, который стимулирует образование гликогена из глюкозы в мышцах и печени. Когда запасы гликогена достаточны, в печени из глюкозы синтезируются триацилглицеролы. Триацилглицеролы в составе липопротеинов очень низкой плотности транспортируются в жировую ткань, где и запасаются для хранения.
2. **Постабсорбтивный период II.** Примерно через 3 ч заканчивается поступление экзогенной глюкозы. α-Клетки поджелудочной железы секретируют глюкагон, который стимулирует в печени распад гликогена до глюкозы. Благодаря этому уровень глюкозы в крови повышается. Примерно через 6 ч глюкагон стимулирует в печени и другой процесс — глюконеогенез.
3. **Начало голодания III.** Примерно через 14 ч после приема пищи в образовании глюкозы в равной степени задействованы оба пути: распад гликогена и глюконеогенез. Примерно столько времени проходит между ранним ужином и поздним завтраком. Постепенно доля глюкозы, образующейся из гликогена, падает, а доля глюкозы, образующейся в процессе глюконеогенеза, возрастает. Это продолжается до 32 ч голодания.
4. **Голодание средней продолжительности IV.** После 32 ч голодания запасы гликогена в печени полностью исчерпываются. С этого времени единственным источником глюкозы становится глюконеогенез, который активируется глюкокортикостероидным гормоном — кортизолом. При глюконеогенезе происходит атрофия тканей: в первую очередь расходуется мышечная ткань. Она используется как источник аминокислот — субстрата для глюконеогенеза. К счастью, в это же время в печени начинается синтез кетоновых тел из жирных кислот, и головной мозг адаптируется к использованию кетоновых тел в качестве источника энергии. Это позволяет снизить затраты глюкозы и минимизировать потери мышечной ткани.
5. **Длительное голодание V.** Фаза 5 наступает после 16 сут голодания. В этой фазе человек может прожить еще 24 сут (итого 40 сут), если он имеет источник воды. Во время этой последней фазы единственным источником глюкозы становится глюконеогенез. Головной мозг в качестве главного источника энергии использует кетоновые тела, потребляя глюкозу на минимальном уровне.

Глюконеогенез, атрофия мышц и плохое заживление ран

Глюкагон начинает стимулировать глюконеогенез примерно после 6 ч голодания, но интенсивная стимуляция глюконеогенеза наступает через 32 ч голодания, когда подключается гормон кортизол. *Примечание: глюкокортикостероидный гормон* ***кортизол*** *— катаболический стероид. Он активирует расщепление белков мышц и других тканей до аминокислот, которые выступают в роли предшественников глюкозы в глюконеогенезе.* Атрофия мышц — вынужденная мера, на которую приходится идти, чтобы обеспечить головной мозг глюкозой. Поэтому необходимо обеспечить дополнительное питание больным, восстанавливающимся после хирургического вмешательства или обширных травм (например, синдрома длительного сдавливания или сильных ожогов). Если больной не получает достаточное количество пищи, в его организме преобладают катаболические процессы и происходит истощение мышц и тканей. Чтобы раны заживали, необходимо усилить анаболические процессы, для чего и требуется дополнительное питание.

26 Глюкозозависимая секреция инсулина β-клетками

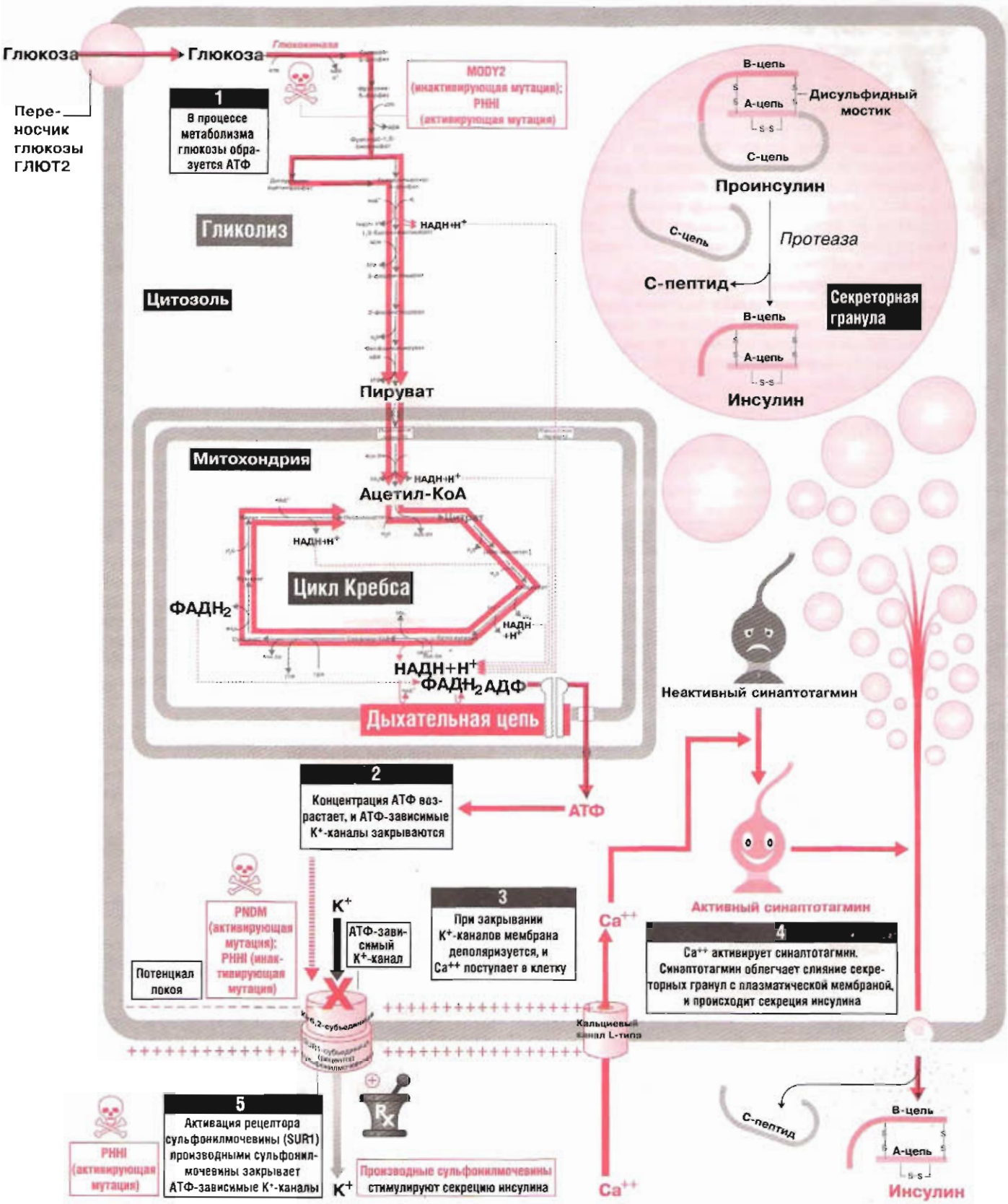


Рис. 26.1. В β-клетках при метаболизме глюкозы образуется АТФ, который стимулирует секрецию инсулина.

Таблица 26.1. Пояснение к рис. 26.1

1. Глюкоза проникает в β-клетку с помощью переносчика глюкозы **ГЛЮТ2**. Здесь она фосфорилируется **глюкокиназой** и вступает в **гликолиз**. Продукты гликолиза поступают в **цикл Кребса**, а продукты цикла Кребса — в **дыхательную** цепь, где образуется **АТФ**.
2. При высокой концентрации **АТФ АТФ-зависимые калиевые каналы** ($K_{АТФ}$-каналы) **закрываются**.
3. В состоянии покоя плазматическая мембрана поляризована и несет на внутренней стороне отрицательный заряд — потенциал покоя. Когда **под воздействием АТФ калиевые каналы закрываются, в клетке накапливаются положительно заряженные ионы калия K^+, и мембрана деполяризуется**. При деполяризации мембраны открываются кальциевые каналы, и в клетку поступает **поток ионов кальция** Ca^{++}.
4. Ионы кальция Ca^{++} **активируют синаптотагмин**, с помощью которого секреторные гранулы сливаются с плазматической мембраной и происходит секреция инсулина.
5. **Kir 6.2/SUR1 комплекс.** Препараты **сульфонилмочевины** (глибенкламид, гликлазид, толбутамид) связываются с **SUR1** — рецептором сульфонилмочевины и **$K_{АТФ}$-каналы (Kir 6.2)** закрываются. **Мембрана деполяризуется, и происходит секреция инсулина.**

Метаболизм в β-клетках

β-Клетки — клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Они синтезируют, хранят и секретируют инсулин. Инсулин секретируется после приема пищи. Согласно гипотезе «метаболического топлива», процесс секреции инсулина связан с метаболизмом глюкозы в β-клетках, в ходе которого синтезируется АТФ. АТФ служит биохимическим сигналом, запускающим секрецию инсулина. Если человек употребляет в пищу высокоуглеводные продукты, в кишечнике образуется и всасывается большое количество молекул глюкозы. При метаболизме этой глюкозы образуется большое количество АТФ, и соответственно инсулин также будет секретироваться в больших количествах (т.е. пропорционально содержанию углеводов в пище).

В табл. 26.1 описаны стадии данного процесса (эта таблица дополняет рис. 26.1)

Врожденные нарушения метаболизма в β-клетках приводят к избыточной или недостаточной продукции инсулина

Встречаются редкие врожденные нарушения метаболизма, которые приводят к **гипогликемии** или **гипергликемии**.

Избыточное образование инсулина

Повышенная секреция инсулина вызывает стойкую гиперинсулинемическую гипогликемию новорожденных (PHHI — persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy). Причина этого заболевания — мутация, при которой активируется экспрессия гена глюкокиназы. Стойкая гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных также наблюдается в случае мутации, инактивирующей калиевые каналы Kir6.2 (табл. 26.2, см. рис. 26.1).

Недостаточное образование инсулина

Диабет II типа взрослых у молодых (MODY— maturity onset diabetes of the young), как правило, легкая форма диабета. Причина заболевания — мутация, инактивирующая ген глюкокиназы или факторы транскрипции, регулирующие синтез и секрецию инсулина.

Неонатальный сахарный диабет (PNDM — permanent neonatal diabetes mellitus) проявляется обычно в первые 6 мес после рождения. Раньше больным назначали постоянные инъекции инсулина. Однако недавно было показано, что около 30% больных неонатальным сахарным диабетом несут мутацию, активирующую ген Kir6.2 субъединицы $K_{АТФ}$-калиевых каналов*. Из-за этого образуется недостаточное количество инсулина и, следовательно, развивается диабет (см. табл. 26.2, рис. 26.1). Соответственно, если генетический анализ подтверждает мутацию калиевых каналов, следует назначать производные сульфонилмочевины.

* Gloyn AL., Pearson E.R., Ashcroft J.F. et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir 6.2 and permanent neonatal diabetes // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1838–1849.

Структура молекулы инсулина

Предшественник инсулина проинсулин запасается в β-клетках. В секреторных гранулах ферменты протеазы отщепляют С-цепь проинсулина и образуют активный инсулин — димер, состоящий из А- и В-цепей.

Таблица 26.2. Врожденные нарушения метаболизма в β-клетках

Глюкокиназа; гетерозиготные носители, активирующая мутация	Из-за **повышенной** активности **глюкокиназы** метаболизм глюкозы в β-клетках протекает слишком интенсивно. Инсулин образуется в избыточном количестве. Развивается стойкая гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных
Глюкокиназа; гетерозиготные носители, инактивирующая мутация	Из-за **сниженной** активности **глюкокиназы** метаболизм глюкозы в β-клетках протекает медленно, что приводит к снижению секреции инсулина, развитию диабета взрослых II типа у молодых
Kir6.2; гетерозиготные носители, активирующая мутация (K inwardly rectifying channel — калиевый канал входящего выпрямления)	$K_{АТФ}$-каналы **постоянно активны** (открыты), из-за чего инсулин не может секретироваться из клетки и развивается неонатальный сахарный диабет. Согласно современным данным, состояние таких больных улучшается при лечении производными сульфонилмочевины
Kir6.2; гетерозиготные носители, инактивирующая мутация	$K_{АТФ}$-каналы неактивны (закрыты), что приводит к постоянной секреции инсулина. Развивается стойкая гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных
SUR1 (рецептор сульфонилмочевины); **гетерозиготные носители, активирующая** мутация	При **активирующей** мутации SUR1 $K_{АТФ}$-каналы все время остаются закрытыми. Инсулин постоянно секретируется клетками, и наблюдается стойкая гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных
Инактивирующая мутация SUR1 не описана	

27 Регуляция метаболизма гликогена

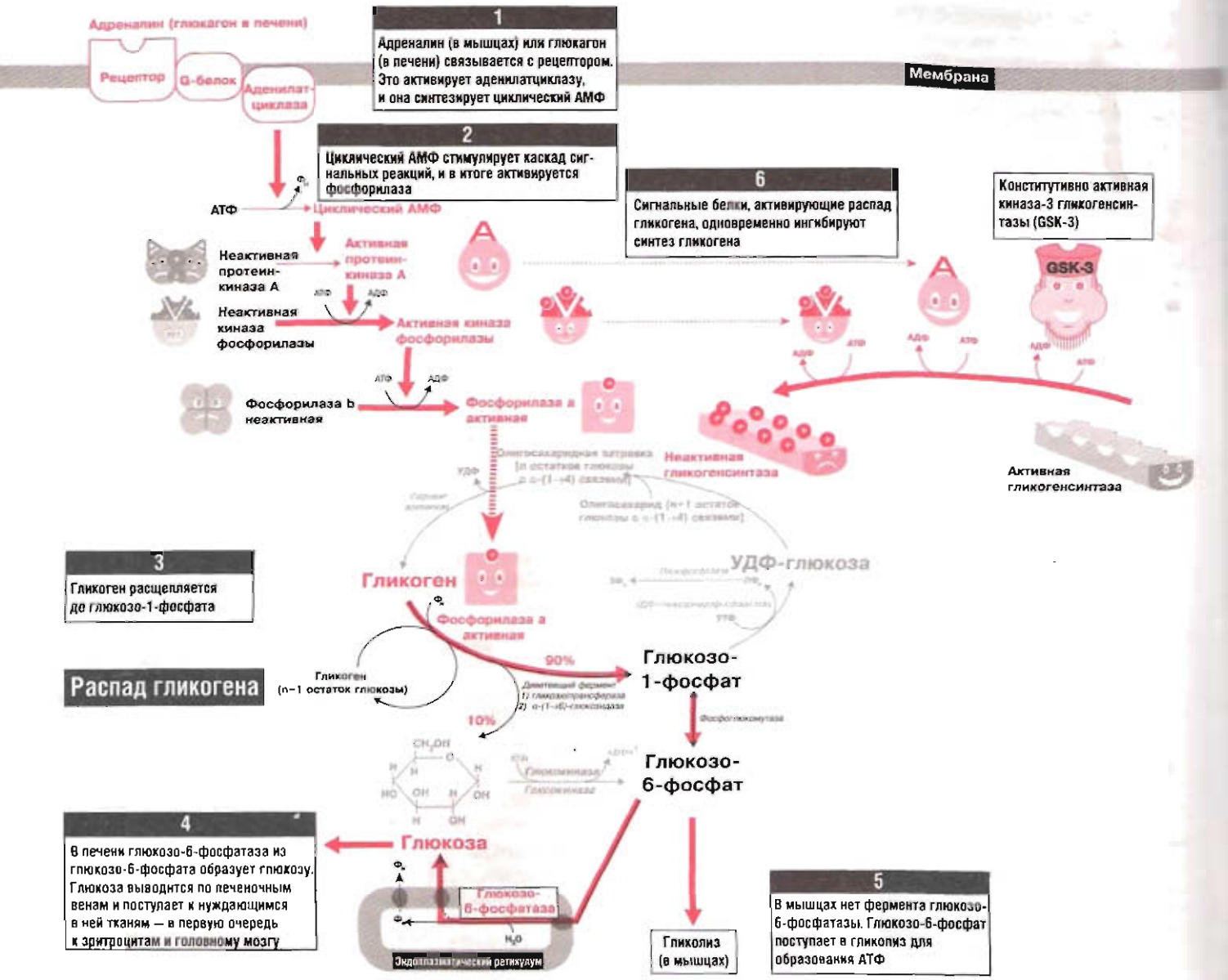


Рис. 27.1. Регуляция распада гликогена. См. раздел «Основные обозначения» на с. 10, где приведены пояснения к рисункам.

Регуляция распада гликогена

Основные запасы гликогена содержатся в печени и мышцах. Главный источник гликогена — **печень**. При голодании в печени происходит распад гликогена с образованием глюкозы. Так в крови поддерживается необходимая концентрация глюкозы для ее использования в качестве источника энергии в головном мозге и эритроцитах. **Мышцы** потребляют большое количество энергии и поэтому используют запасы гликогена только для собственных нужд. Особенно большое значение этот процесс имеет для анаэробного гликолиза в экстренных случаях при внезапных физических нагрузках. Распад гликогена в **мышцах** инициирует **адреналин**, который связывается со своим рецептором и активирует **аденилатциклазу**. Аденилатциклаза начинает синтезировать **циклический АМФ**. Циклический АМФ запускает целый каскад реакций, которые в конечном итоге приводят к активации **фосфорилазы**. Гликогенфосфорилаза катализирует распад гликогена. В **печени** распад гликогена стимулируется **глюкагоном**. Этот гормон секретируют α-клетки поджелудочной железы при голодании.

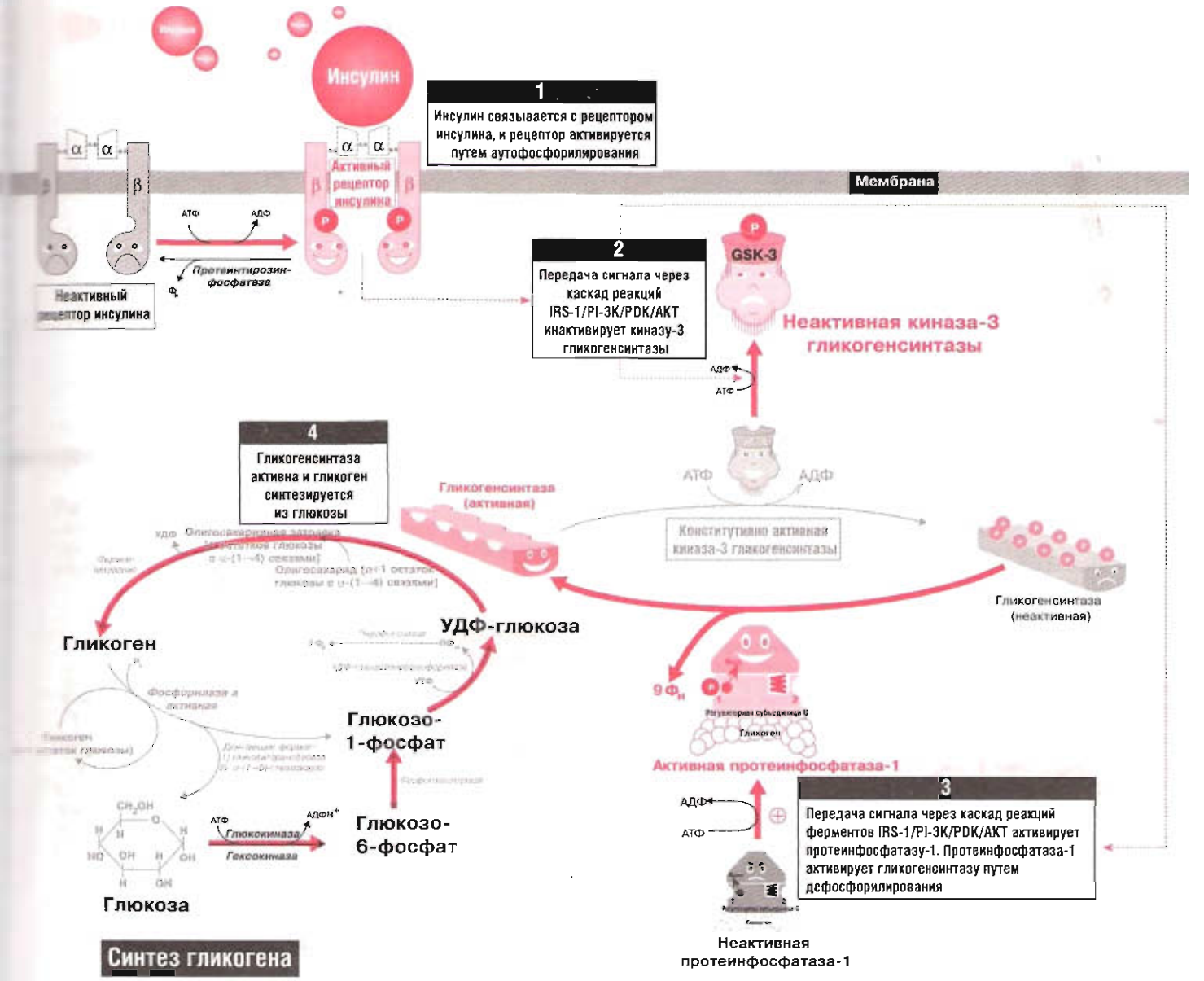


Рис. 27.2. Регуляция синтеза гликогена. См. раздел «Основные обозначения» на с. 10, где приведены пояснения к рисункам.

Регуляция синтеза гликогена

Синтез гликогена инициируется после связывания **инсулина** со своим **рецептором**. При этом происходит аутофосфорилирование остатков тирозина в рецепторе инсулина. Запускается каскад реакций, в которых поочередно активируются следующие сигнальные белки: **субстрат-1 инсулинового рецептора, фосфоинозитол-3-киназа, фосфоинозитол-зависимая киназа-1, протеинкиназа АКТ** (см. гл. 29). В конечном итоге ингибируется **киназа-3 гликогенсинтазы**. При голодании гликогенсинтеза-3 постоянно активна и **инактивируется** только на короткое время **после приема пищи**, в ответ на сигнал инсулина. Она ингибирует гликогенсинтазу путем фосфорилирования, не позволяя ей синтезировать гликоген. Во время приема пищи инсулин активирует каскад реакций, в результате которого **ингибируется киназа-3 гликогенсинтазы и активируется протеинфосфатаза-1**. Протеинфосфатаза-1 дефосфорилирует гликогенсинтазу, и последняя начинает синтезировать гликоген из глюкозы.

Протеинтирозинфосфатаза и ее ингибиторы

Как только прием пищи заканчивается, протеинтирозинфосфатаза блокирует действие инсулина. Она дефосфорилирует остатки тирозина в рецепторе инсулина, и рецептор переходит в неактивную форму. У больных диабетом II типа активность протеинтирозинфосфатазы чрезмерно повышена, что приводит к блокированию сигнала инсулина, и клетки оказываются невосприимчивы к инсулину. В настоящее время проводятся исследования, направленные на создание ингибиторов протеинфосфатазы, с помощью которых станет возможным разработать новые методы лечения в лечении диабета II типа.

28 Распад гликогена (гликогенолиз) и болезни накопления гликогена (гликогенозы)

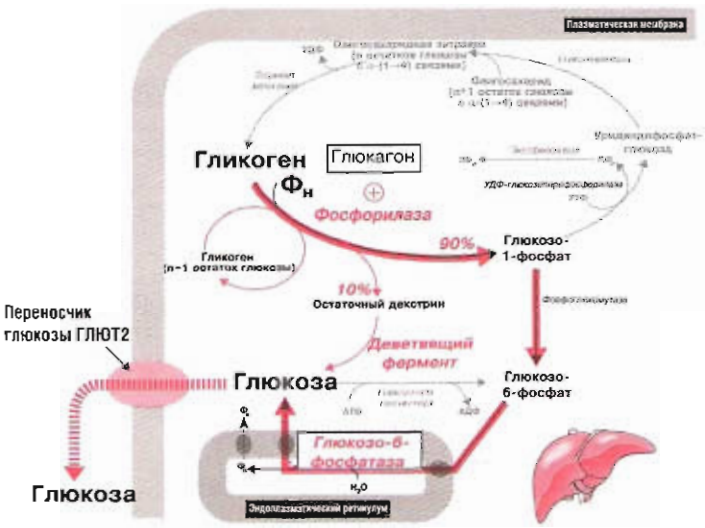


Рис. 28.1. Распад гликогена в печени (в норме). Печень — основной источник запасов гликогена. При голодании секретируется глюкагон, который стимулирует распад гликогена печени до глюкозы. Глюкоза поступает в кровь и с током крови переносится к головному мозгу, где она выполняет роль источника энергии для этого органа. При распаде гликогена в печени превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу катализируется глюкозо-6-фосфатазой.

Распад гликогена в норме

Гликоген запасается в мышцах и печени. При голодании расходуется гликоген печени, а при повышенной физической нагрузке — гликоген мышц.

Гликогенозы

При гликогенозах наблюдаются нарушения запасания гликогена; 4 из 12 типов гликогенозов представлены на рис. 28.3–28.6.

Рис. 28.3. Гликогеноз II типа (болезнь Помпе). Гликогеноз II типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причина болезни — недостаточность кислой α-(1→4)-глюкозидазы, фермента лизосом. Из-за накопления гликогена через 2–3 мес после рождения развивается кардиомегалия. Кроме того, поражаются печень и мышцы, что приводит к общей мышечной слабости. Предполагается, что в лечении гликогеноза II типа будет эффективна ферментозаместительная терапия.

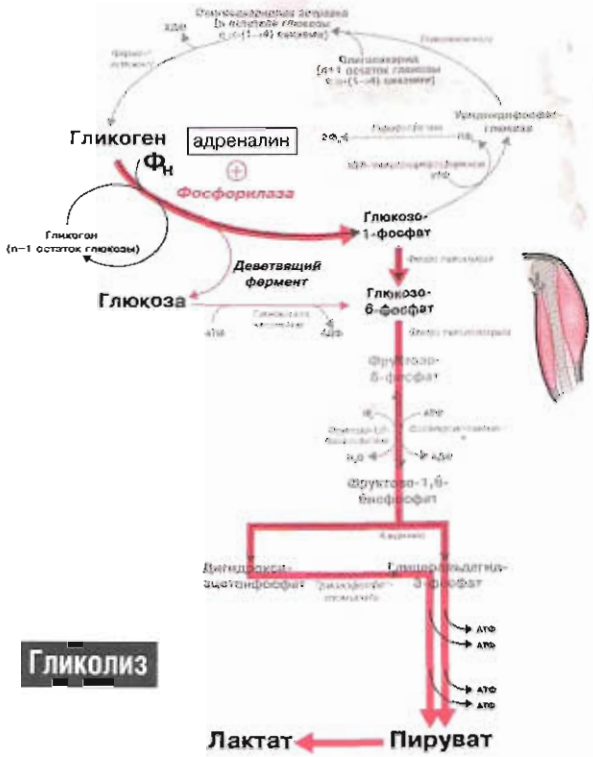


Рис. 28.2. Распад гликогена в мышцах (в норме). Мышцы используют запасенный гликоген исключительно для собственных нужд в качестве источника энергии. При интенсивных нагрузках в анаэробных условиях, например, при действии адреналина (реакции «спасайся или сражайся»). Особенно интенсивно анаэробный гликолиз протекает в белых мышцах. В мышцах нет глюкозо-6-фосфатазы.

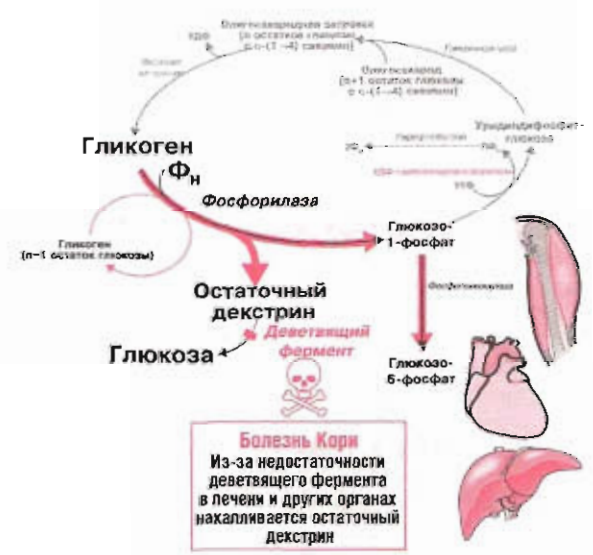


Рис. 28.4. Гликогеноз III типа (болезнь Кори). Гликогеноз III типа вызван недостаточностью деветвящего фермента, при которой в печени и других органах накапливается аномальная форма гликогена — остаточный декстрин. Это разветвленная молекула, в которой вместо полноценных ветвей в местах α-(1→6)-связей расположены укороченные ветви-обрубки. Болезнь характеризуется гипогликемией и гепатомегалией.

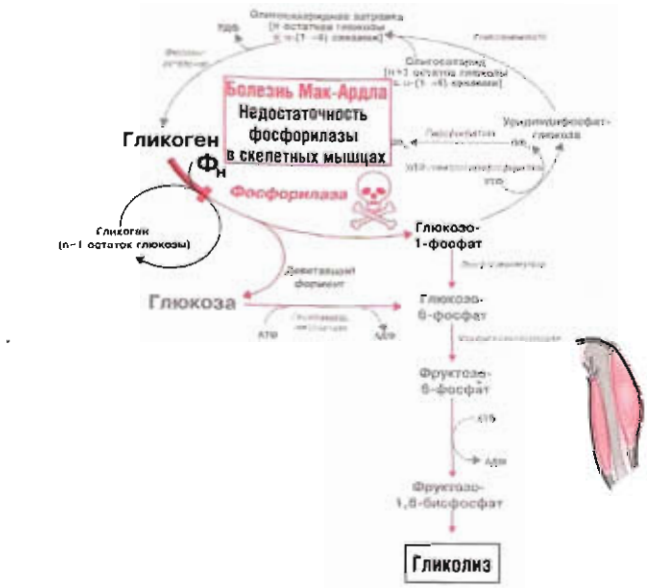


Рис. 28.5. Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардла). Эта болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Она обусловлена недостаточностью мышечной фосфорилазы (миофосфорилазы). При гликогенозе V типа мышцы не могут расщеплять мышечный гликоген для получения энергии. При физических нагрузках такие больные страдают от быстрой усталости и мышечных спазмов, наблюдается миоглобинурия.

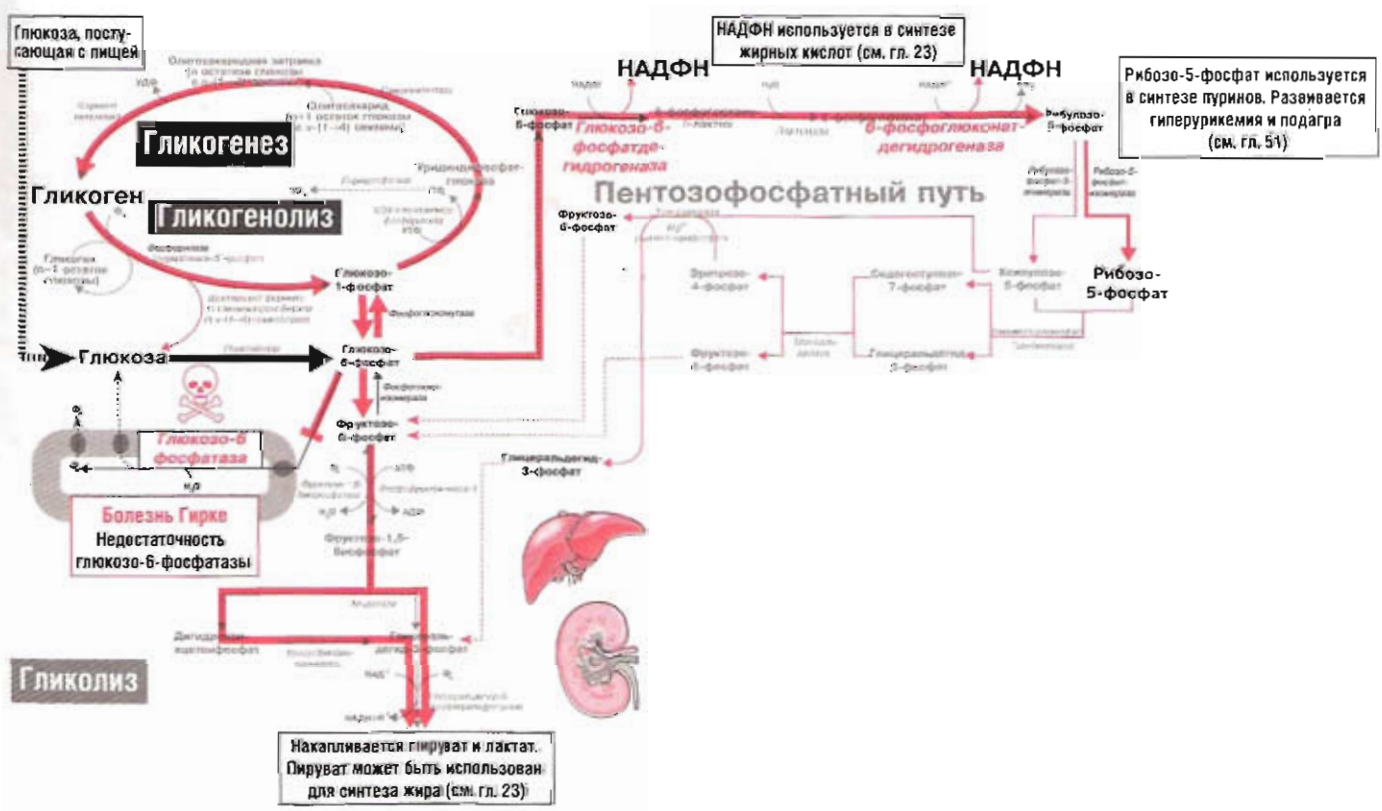


Рис. 28.6. Гликогеноз I типа (болезнь Гирке). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь обусловлена недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы в печени. Из-за этого печень не может регулировать уровень глюкозы в крови, и у новорожденных развивается тяжелая гипогликемия. Избыточный гликоген запасается в печени и почках. Из-за накопления глюкозо-6-фосфата развиваются гиперлактатемия, гиперлипидемия, гиперурикемия и подагра.

29 Трансдукция сигнала инсулина. Сахарный диабет

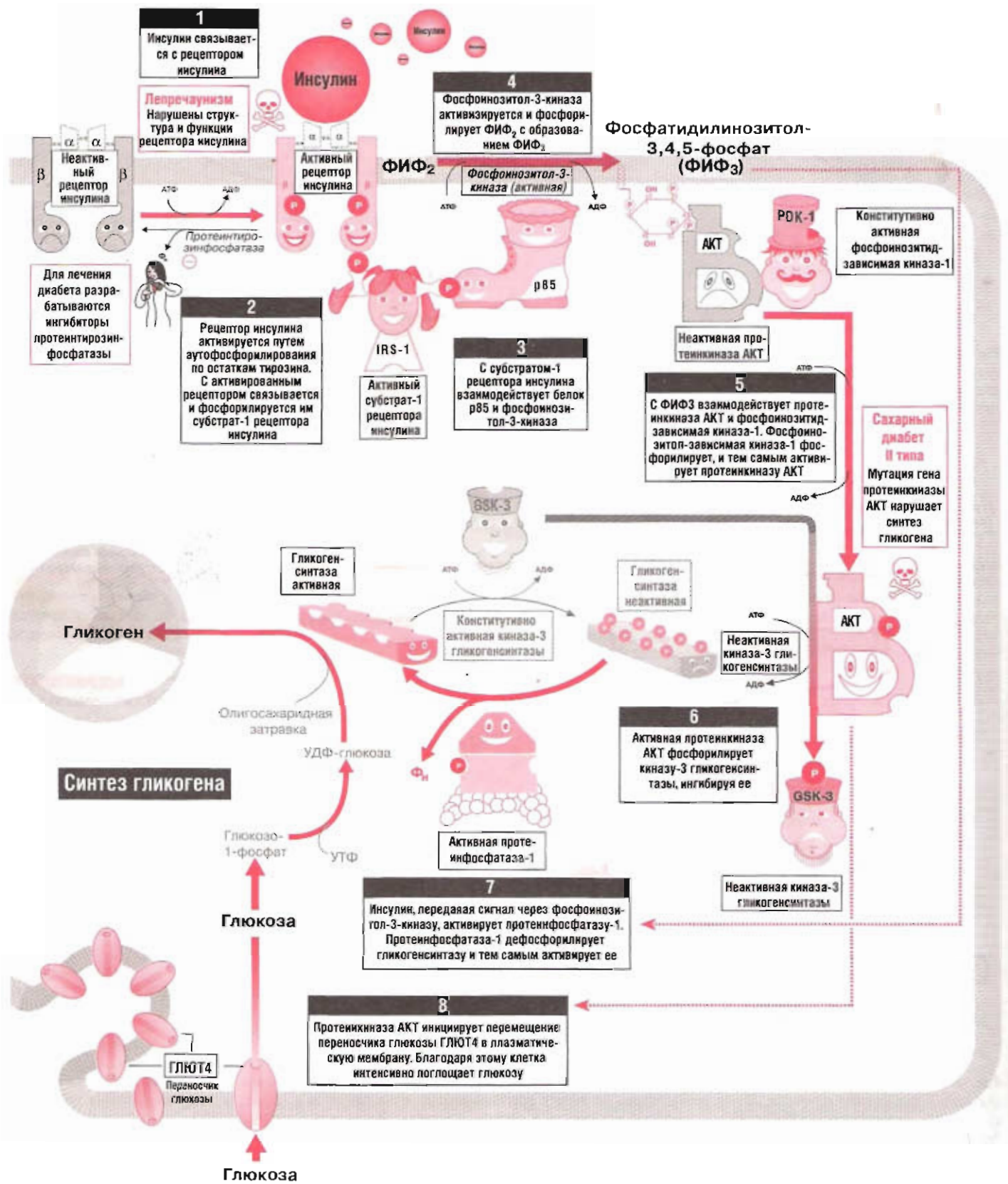


Рис. 29.1. Трансдукция сигнала инсулина приводит к стимуляции синтеза гликогена (согласно гипотезе о взаимодействии фосфоинозитол-зависимой киназы-1 и протеинкиназы АКТ). Пояснения к картинкам приведены на стр. 10, в разделе «Основные обозначения».

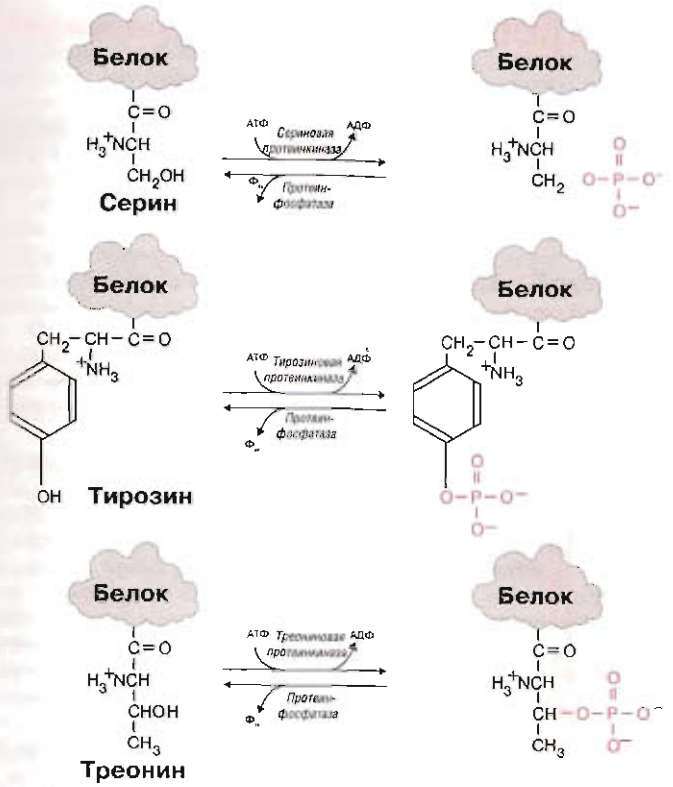


Рис. 29.2. Обратимое фосфорилирование белков.

Регуляция активности ферментов путем обратимого фосфорилирования белков

Около трети всех клеточных белков содержат фосфатную группу и могут подвергаться ковалентной модификации при **фосфорилировании** и **дефосфорилировании**. Это обратимое фосфорилирование изменяет конформацию белка, а вместе с ней принципиально меняются и его свойства: фермент из неактивного становится активным (или наоборот). Фосфорилированию подвергаются остатки аминокислот, содержащих гидроксильную группу. Чаще всего фосфорилируются остатки **серина**, реже — **тирозина** и **треонина** (рис. 29.2, гл. 10). Реакцию фосфорилирования белков катализирует протеинкиназа, а реакцию дефосфорилирования — **протеинфосфатаза**. Значение этого механизма регуляции активности ферментов в живых клетках очень велико: так, протеинкиназы и фосфатазы составляют до 5% всех белков, кодируемых в геноме человека. Недавно было показано, что нарушения фосфорилирования белков наблюдаются при некоторых болезнях — сахарном диабете II типа, раке. С исследованием регуляции активности протеинкиназ и фосфатаз связывают надежды на создание новых эффективных лекарств для лечения этих заболеваний.

Трансдукция сигнала инсулина

Гипотеза о взаимодействии фосфоинозитол-зависимой киназы-1 и протеинкиназы АКТ

Инсулин индуцирует в клетке множество различных событий. Он может стимулировать транслокацию переносчика глюкозы ГЛЮТ4 из цитоплазмы в плазматическую мембрану, стимулирует синтез жирных кислот, белков, гликогена и др. Примечательно, что все эти события могут происходить при взаимодействии инсулина всего лишь с единственным рецептором инсулина. Этот феномен называют **плейотропным** (что в переводе с греческого означает «множество путей») эффектом инсулина. Все начинается с того, что инсулин связывается с рецептором и инициирует взаимодействие различных сигнальных белков. В результате этих взаимодействий активируются или ингибируются определенные регуляторные процессы.

На рис. 29.1 показано, как инсулин связывается с рецептором инсулина. При этом рецептор активируется путем **аутофосфорилирования** по остаткам тирозина. Активированный рецептор связывает **субстрат-1 инсулинового рецептора**. Субстрат-1 инсулинового рецептора теперь привлекает белок **p85** — регуляторную субъединицу **фосфоинозитол-3-киназы**. Фосфоинозитол-3-киназа фосфорилирует **фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат** (**ФИФ$_2$**) в третьем положении с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (ФИФ$_3$). Далее ФИФ$_3$ привлекает к мембране фосфоинозитол-зависимую киназу-1 и протеинкиназу АКТ (ранее — протеинкиназа В). Они связываются друг с другом, фосфоинозитол-зависимая киназа-1 фосфорилирует протеинкиназу АКТ и активирует ее. Протеинкиназа АКТ теперь способна фосфорилировать **киназу-3 гликогенсинтазы**, и тем самым ее инактивировать. Киназа-3 гликогенсинтазы конститутивно активна; при голодании (когда инсулин не вырабатывается) она фосфорилирует **гликогенсинтазу**, и тем самым **подавляет** ее активность. Таким образом, когда **киназа-3 гликогенсинтазы активна**, синтез гликогена приостанавливается. Но под воздействием инсулина протеинкиназа АКТ ингибирует киназу-3 гликогенсинтазы, и гликогенсинтаза теперь может перейти в активную форму. Ее активирует **протеинфосфатаза-1** путем дефосфорилирования. В это же время протеинкиназа АКТ через другой каскад сигналов стимулирует транслокацию переносчиков глюкозы **ГЛЮТ4** из цитозоля в плазматическую мембрану. Это способствует усилению транспорта глюкозы внутрь клетки. В присутствии активированной гликогенсинтазы из этой глюкозы образуется гликоген.

Нарушения трансдукции сигнала инсулина

Данные клинических исследований свидетельствуют в пользу гипотезы о взаимодействии фосфоинозитол-зависимой киназы-1 и протеинкиназы АКТ. Ниже приведены три примера.

Лепречаунизм (синдром Донохью)

Это очень редкая наследственная болезнь. Малыши плохо прибавляют массу тела и внешне напоминают ирландских мифическими существ — эльфов («*leprechaun*»). Больные страдают от тяжелых форм диабета и умирают в раннем возрасте. Причина болезни — нарушение строения и функций рецептора инсулина. Это приводит к тому, что клетки не воспринимают сигнал инсулина, хотя секреция инсулина не нарушена.

Мутация протеинкиназы АКТ (протеинкиназы В)

Недавно была описана целая семья с мутацией гена протеинкиназы АКТ*. В соответствии с гипотезой о взаимодействии фосфоинозитол-зависимой киназы-1 и протеинкиназы АКТ члены семьи страдали от диабета II типа.

Протеинтирозинфосфатаза

В промежутках между приемами пищи секреция инсулина прекращается, и трансдукция сигнала инсулина в клетках должна прекращаться. **Протеинтирозинфосфатаза** осуществляет дефосфорование рецептора инсулина, инактивируя его, и тем самым, сигнал инсулиновый блокируется. Однако у ряда больных диабетом была описана избыточная активность протеинтирозинфосфатазы, которая препятствовала активированию рецептора инсулина. В настоящее время прилагаются усилия для создания ингибиторов протеинтирозинфосфатазы, которые могут оказаться эффективными лекарствами для лечения диабета II типа.

* George S., Roehford J.J., Wolfrum C. et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to mutation in AKT2 // Science. — 2004. — Vol. 304. — P. 1325–1328.

30 Регуляция гликолиза и цикла Кребса

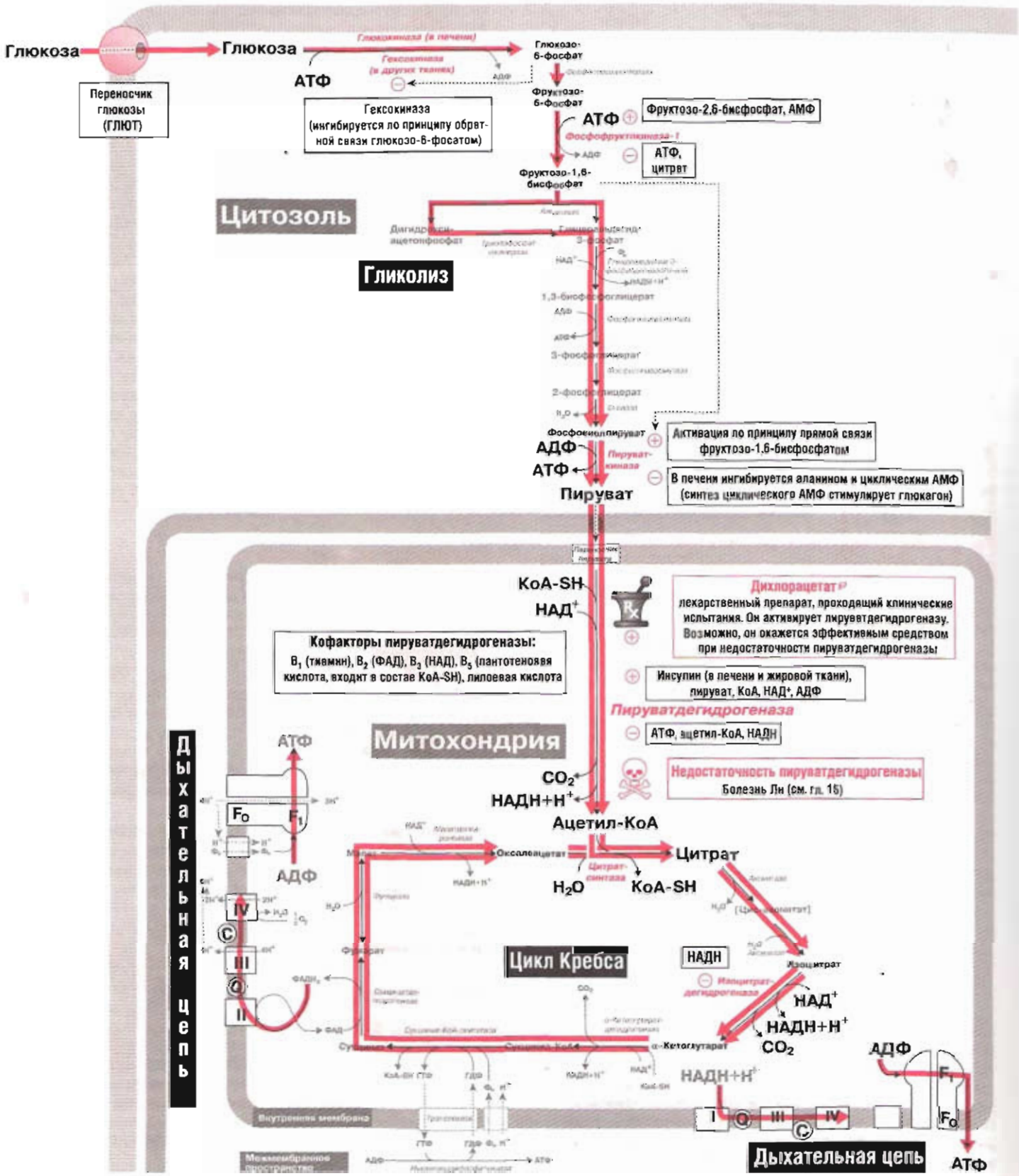


Рис. 30.1. Регуляция гликолиза и цикла Кребса.

Регуляция гликолиза

В разных тканях гликолиз выполняет разные функции. В белых мышцах, сетчатке и эритроцитах в процессе гликолиза осуществляется **анаэробный** синтез АТФ, а в качестве побочного продукта образуется молочная кислота (см. гл. 21). При **аэробном** гликолизе в мышцах образуется пируват, который окисляется в цикле Кребса. Продукты цикла Кребса поступают в дыхательную цепь и уже в ней синтезируется АТФ. В печени и жировой ткани в ходе аэробного гликолиза и пентозофосфатного пути образуется пируват, используемый для синтеза жирных кислот. *Помните, что регуляция метаболических путей всегда имеет свою логику: именно функция процесса определяет способы его регуляции.*

На стадии поступления глюкозы в клетку процесс гликолиза регулируется транспортерами глюкозы (ГЛЮТ), глюкокиназой или гексокиназой, фосфофруктокиназой-1, пируваткиназой и пируватдегидрогеназой.

Транспортеры глюкозы ГЛЮТ

Глюкоза поступает в клетку с помощью **транспортеров глюкозы (ГЛЮТ)**. Существует несколько типов транспортеров глюкозы — **ГЛЮТ1**, **ГЛЮТ2** и т.д. Все они расположены в плазматической мембране, кроме **ГЛЮТ4**, который регулирует поступление глюкозы в клетку и тем самым регулирует гликолиз в **мышцах** и **жировой ткани**. При голодании молекулы ГЛЮТ4 располагаются во внутриклеточных везикулах. После приема пищи под действием сигнала **инсулина** происходит перемещение ГЛЮТ4 в плазматическую мембрану, и клетка начинает интенсивно поглощать глюкозу.

Глюкокиназа и гексокиназа

Эти ферменты катализируют первую реакцию гликолиза — фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата. **Гексокиназа** содержится во многих тканях; у этого фермента низкое значение Km (т.е. высокое сродство к глюкозе). Гексокиназа по принципу обратной связи ингибируется продуктом реакции — **глюкозо-6-фосфатом**. **Глюкокиназа** содержится в печени и β-клетках поджелудочной железы. У глюкокиназы, напротив, высокое значение Km (т.е. низкое сродство к глюкозе). В печени она активна при высоких концентрациях глюкозы (до 15 ммоль/л), которая после приема углеводсодержащей пищи поступает из кишечника в печень по воротной вене печени. (*Важно: глюкокиназа находится в печени.*)

Фосфофруктокиназа-1

Активация фосфофруктокиназы-1. Этот фермент активируется **фруктозо-2,6-бисфосфатом** (Ф-2,6-бисФ). Кроме того, АМФ также активирует фосфофруктокиназу-1. Высокие концентрации АМФ говорят о том, что клетка испытывает **недостаток в энергии** и требуется усилить синтез АТФ. Поэтому АМФ способствует интенсификации гликолиза.

(*В печени образование фруктозо-2,6-бисфосфата* ***активируется*** *по действием инсулина и ингибируется под действием глюкагона. В скелетных мышцах* ***образование*** *этого вещества стимулируется высокой, а ингибируется низкой концентрацией фруктозо-6-фосфата.*)

Ингибирование фосфофруктокиназы-1. Высокая концентрация **АТФ** ингибирует фосфофруктокиназу-1, и интенсивность гликолиза снижается. Кроме того, этот фермент ингибируется **цитратом**.

Пируваткиназа

Ингибирование пируваткиназы. В **печени** пируваткиназу **ингибируют аланин** и **циклический АМФ**. Эти вещества образуются при голодании. При голодании секретируется глюкагон, который стимулирует синтез циклического АМФ. Аланин же образуется при распаде мышечных белков при голодании и используется для синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза (см. гл. 44). При ингибировании пируваткиназы блокируется использование фосфоенолпирувата в гликолизе, и в клетке интенсифицируется глюконеогенез (см. гл. 46).

Активиция пируваткиназы. В **печени** пируваткиназа **активируется фруктозо-1,6-бисфосфатом** (активация по принципу прямой связи). Этот процесс особенно важен при переходе от периода голодания к липогенезу. При голодании пируваткиназа неактивна, и в клетке интенсивно идет глюконеогенез, а при липогенезе пируваткиназа активируется (см. гл. 23).

Пируватдегидрогеназа

Пируватдегидрогеназа — комплекс из трех ферментов, который расположен в митохондриях. Он контролирует скорость поступления пирувата в цикл Кребса.

Активация пируватдегидрогеназы. После приема богатой углеводами пищи под действием **инсулина** происходит **активация** пируватдегидрогеназы в печени и жировой ткани, где пируват требуется для синтеза жирных кислот (см. гл. 23). Фермент также активируется своим субстратом (**пируватом**) и коферментами **КоА** и **НАД$^+$**. Наконец, повышение концентрации АДФ также активирует пируватдегидрогеназу. Уровень АДФ повышается, когда клетка испытывает недостаток в энергии. Повышение концентрации АДФ свидетельствует о необходимости активации цикла Кребса и дыхательной цепи для синтеза АТФ.

Ингибирование пируватдегидрогеназы. Высокие концентрации АТФ ингибируют пируватдегидрогеназу, и окисление пирувата в цикле Кребса приостанавливается. Кроме того, активность фермента ингибируют продукты пируватдегидрогеназной реакции — **ацетил-КоА** и **НАДН**. Такая ситуация создается при голодании, когда в качестве источника энергии используются жирные кислоты, из которых образуется ацетил-КоА. В этом случае ингибирование пируватдегидрогеназы способствует сохранению пирувата для синтеза глюкозы. [**Примечание**: во время голодания пируват образуется из резервных запасов, т.е. из глюкозы, образующейся из гликогена и аминокислот, образующихся при распаде белков мышц (см. гл. 46).]

Регуляция цикла Кребса

В разных тканях цикл Кребса выполняет разные функции. Так, в **мышцах** и **головном мозге** в цикле Кребса ацетил-КоА окисляется с образованием НАДН и ФАДН$_2$, которые используются для синтеза АТФ в дыхательной цепи (см. гл. 15–17). **В печени при голодании** ацетил-КоА не окисляется в цикле Кребса. Вместо этого цикл Кребса используется для синтеза малата из некоторых аминокислот, который превращается в оксалоацетат и вступает в глюконеогенез (см. гл. 46). **После приема пищи** ацетил-КоА **в печени и жировой ткани** поступает в цикл Кребса на очень короткий период. В первой реакции цикла он преобразуется в цитрат, затем экспортируется в цитозоль и используется для биосинтеза жирных кислот (см. гл. 23).

Изоцитратдегидрогеназа

Изоцитратдегидрогеназа ингибируется при высокой концентрации НАДН. Кофермент изоцитратдегидрогеназы — НАД$^+$. Когда НАД$^+$ восстанавливается до НАДН, изоцитратдегидрогеназа инактивируется, поскольку ее кофермент отсутствует.

Нарушения активности пируватдегидрогеназы

Недостаточность тиамина

В нервной ткани ведущую роль в синтезе АТФ играют гликолиз и дальнейший синтез ацетил-КоА в пируватдегидрогеназной реакции, который затем окисляется в цикле Кребса. Для нормального функционирования пируватдегидрогеназы необходим тиамин. При недостаточности тиамина активность фермента снижается, и нервная ткань испытывает недостаток в производимой энергии. Развиваются гиперлактатемия, заболевания нервной системы; в тяжелых случаях — болезнь Вернике, психоз Корсакова (см. гл. 55). Недостаточность тиамина наблюдается при хроническом алкоголизме, из-за плохого питания.

(*Запомните, что, хотя ацетил-КоА может образовываться из жирных кислот независимо от пируватдегидрогеназной реакции, головной мозг не может использовать жирные кислоты в качестве источника энергии, поскольку они не проходят через гематоэнцефалический барьер.*)

Болезнь Ли

Некоторые формы болезни Ли вызываются дисфункцией пируватдегидрогеназы (см. гл. 15).

31 Окисление жирных кислот для образования АТФ (в мышцах) и кетоновых тел (в печени)

Выход АТФ при полном окислении пальмитата

	Реакция	НАДН или $ФАДН_2$	Выход АТФ
1	Синтаза длинноцепочечного ацил-КоА		−2
2	Ацил-КоА-дегидрогеназа (×7)	7 $ФАДН_2$	10.5
3	L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа (×7)	7 НАДН	17.5
4	Изоцитратдегидрогеназа	8 НАДН	20
5	α-Кетоглутаратдегидрогеназа	8 НАДН	20
6	Сукцинил-КоА-синтетаза/нуклеозиддифосфаткиназа		8
7	Сукцинатдегидрогеназа	8 $ФАДН_2$	12
8	Малатдегидрогеназа	8 НАДН	20
		ИТОГО	106

Примечание: в общем выходе реакции — 106 молекул АТФ — не учитываются затраты энергии на транспорт фосфата, эквивалентные 2 молекулам АТФ. Таким образом, на самом деле выход реакции составляет 104 молекулы АТФ (Salway J.G. Metabolism at a Glance. — 3rd ed. — Blackwell Publishing. — P. 38–39).

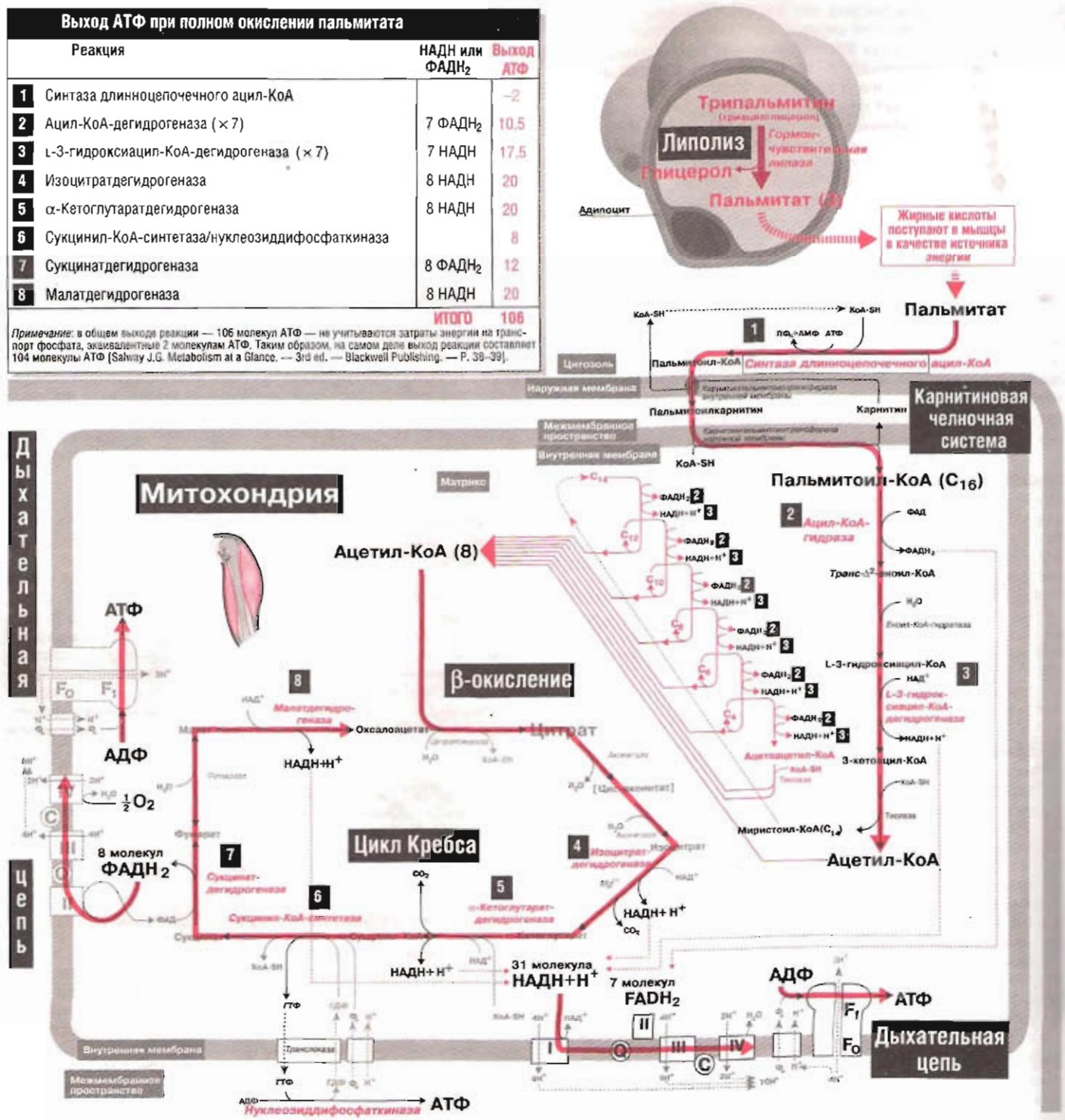
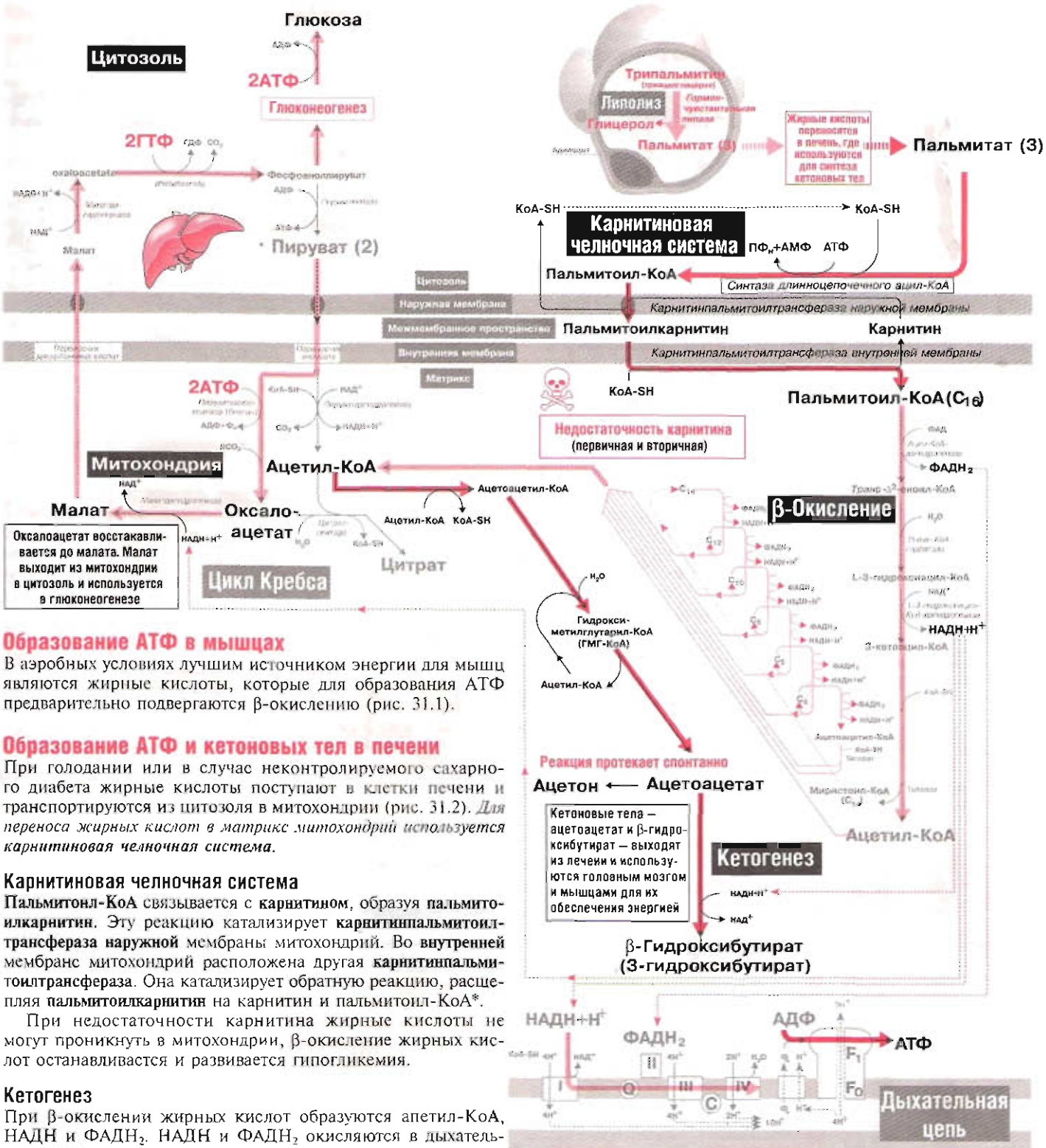


Рис. 31.1. Окисление жирных кислот в мышцах и образование АТФ, необходимого для сокращения мышц.



Образование АТФ в мышцах

В аэробных условиях лучшим источником энергии для мышц являются жирные кислоты, которые для образования АТФ предварительно подвергаются β-окислению (рис. 31.1).

Образование АТФ и кетоновых тел в печени

При голодании или в случае неконтролируемого сахарного диабета жирные кислоты поступают в клетки печени и транспортируются из цитозоля в митохондрии (рис. 31.2). *Для переноса жирных кислот в матрикс митохондрий используется карнитиновая челночная система.*

Карнитиновая челночная система

Пальмитоил-КоА связывается с **карнитином**, образуя **пальмитоилкарнитин**. Эту реакцию катализирует **карнитинпальмитоилтрансфераза наружной** мембраны митохондрий. Во **внутренней** мембране митохондрий расположена другая **карнитинпальмитоилтрансфераза**. Она катализирует обратную реакцию, расщепляя **пальмитоилкарнитин** на карнитин и пальмитоил-КоА*.

При недостаточности карнитина жирные кислоты не могут проникнуть в митохондрии, β-окисление жирных кислот останавливается и развивается гипогликемия.

Кетогенез

При β-окислении жирных кислот образуются ацетил-КоА, НАДН и $ФАДН_2$. НАДН и $ФАДН_2$ окисляются в дыхательной цепи, и образованный АТФ для обеспечения реакций глюконеогенеза (см. гл. 32) и синтеза мочевины (см. гл. 44). Из ацетил-КоА образуются кетоновые тела: **ацетоацетат** и **β-гидроксибутират**. Из ацетоацетата в небольших количествах образуется **ацетон**, поэтому от людей, использующих низкоуглеводную диету, и от диабетиков при кетоацидозе при выдохе исходит характерный фруктовый запах (изо рта) — это запах ацетона. *Примечание: когда соотношение НАДН/НАД⁺ высокое (например, при диабетическом кетоацидозе) равновесие в β-гидроксибутиратдегидрогеназной реакции смещается в сторону образования β-гидроксибутирата.* Таким образом, при диабетическом кетоацидозе концентрация β-гидроксибутирата может в 5 раз превышать концентрацию ацетоацетата. **Запомните**: метод определения содержания кетоновых тел в реакции с нитропруссидом позволяет измерять только концентрацию ацетоацетата, но не основного кетонового тела β-гидроксибутирата.

Рис. 31.2. Окисление жирных кислот в печени и образование АТФ (для глюконеогенеза) и ацетил-КоА (для кетогенеза).

* В отечественных учебниках биохимии эти ферменты принято называть соответственно карнитинацилтрансфераза I и карнитинацилтрансфераза II. (*Примеч. ред.*)

32 Регуляция липолиза, β-окисления, кетогенеза и глюконеогенеза

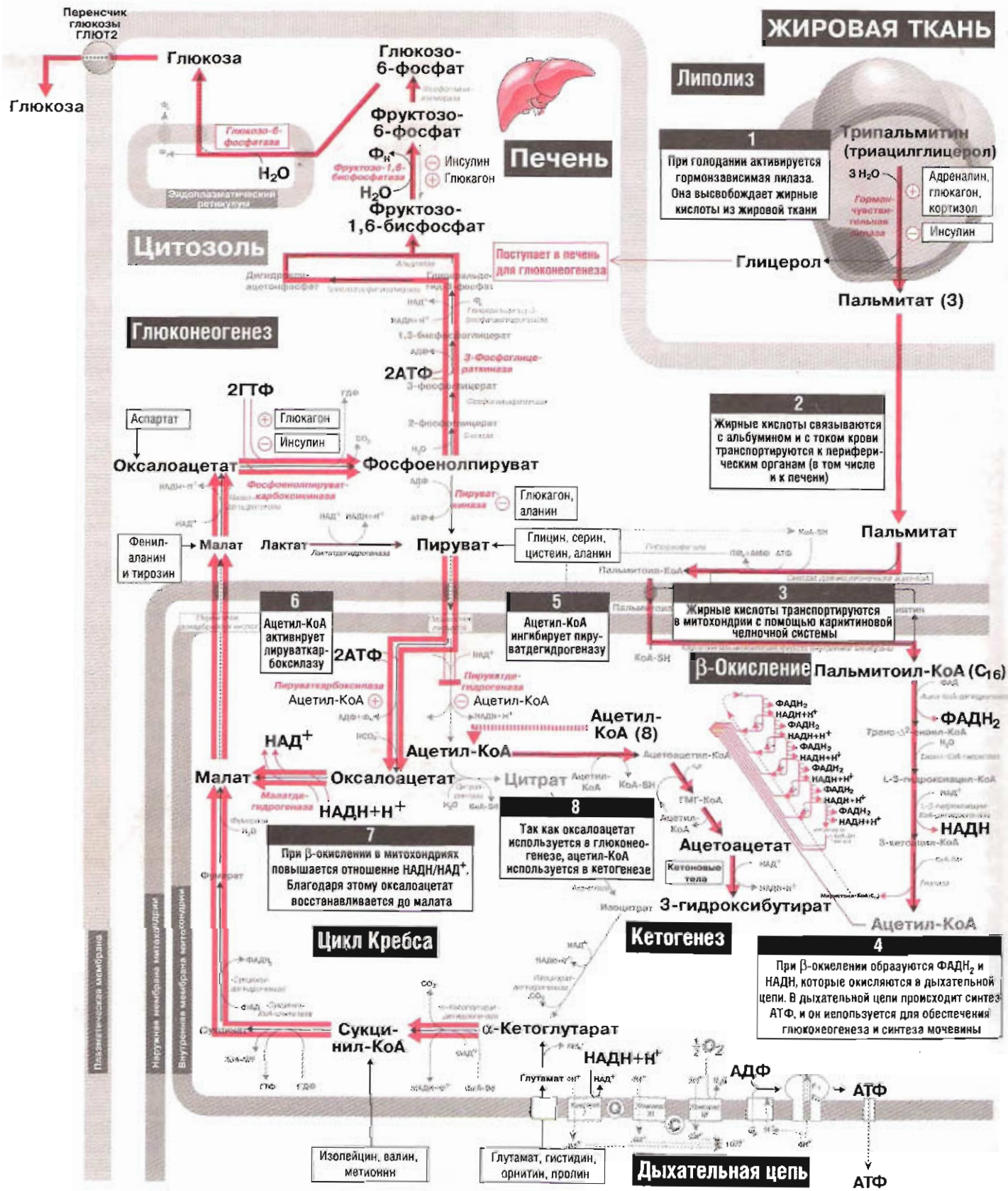


Рис. 32.1. Метаболические процессы в печени при голодании: липолиз, β-окисление, глюконеогенез и кетогенез.

При голодании печень поддерживает нормальный уровень глюкозы в крови

Главным источником энергии для головного мозга является глюкоза. Если в головной мозг поступает недостаточное количество глюкозы (такое состояние называется **нейрогликопенией**), человек впадает в кому. Так, при **инсулиноме** секреция инсулина повышена и наблюдаются гипогликемия, обмороки, расстройства поведения (иногда их ошибочно принимают за эпилепсию или психиатрическое расстройство). С симптомами гипогликемии также хорошо знакомы больные сахарным диабетом I типа; они вынуждены регулировать уровень глюкозы в крови приемами пищи и инъекциями инсулина.

Нормальный уровень глюкозы в крови натощак поддерживается на уровне между 3,5 и 5,5 ммоль/л. Организм способен регулировать уровень глюкозы в крови, несмотря на огромные расходы глюкозы во время предельных нагрузок. У спринтера на 100-метровой дистанции расходуется гликоген мышц, а у бегуна-марафонца глюкоза образуется из триацилглицеролов гликогена мышц и печени. Даже при длительном голодании (в течение нескольких недель) уровень глюкозы в крови не опускается ниже 3,5 ммоль/л. Жизненно важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы играет печень (см. гл. 28).

Гликоген печени

В первые несколько часов голодания **глюкагон** инициирует в печени активацию распада гликогена (гликогенолиз), чтобы не допустить падения уровня глюкозы в крови. Образованная глюкоза поступает в кровь (см. гл. 28).

Что происходит, когда гликоген печени израсходован

Глюконеогенез. Запасов гликогена печени хватает на 24 ч. ГОЛОВНОЙ МОЗГ НЕ МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА ЭНЕРГИИ, А СИНТЕЗИРОВАТЬ ГЛЮКОЗУ ИЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НЕВОЗМОЖНО. Таким образом, уже через 24 ч организм расходует все запасы углеводов (т.е. гликоген). Головной мозг не может использовать в качестве источника энергии жирные кислоты, получаемые из триацилглицеролов. Основным источником энергии для мозга остается глюкоза, которая образуется из продуктов распада мышечных белков. Да, в экстренных случаях требуются экстренные меры! Итак, через 24 ч голодания глюкокортикоидный гормон кортизол активирует те метаболические пути, в которых части мышечной ткани распадаются до аминокислот. Из некоторых этих аминокислот теперь можно синтезировать глюкозу в процессе глюконеогенеза. Таким образом, когда гликоген печени израсходован, развивается атрофия мышц. *Примечание: именно поэтому больным, восстанавливающимся после обширных травм, — хирургических вмешательств, ожогов, синдрома длительного сдавливания — требуется полноценное питание.* Заживление ран будет идти медленно, если больной не ест и в его организме преобладают катаболические процессы, такие как атрофия мышц при глюконеогенезе.

Кетогенез. При голодании в печени из жирных кислот образуются кетоновые тела. К счастью, после двух дней голодания головной мозг адаптируется к использованию кетоновых тел в качестве источника энергии. Теперь глюкоза расходуется на минимальном уровне, и интенсивность глюконеогенеза уменьшается.

Регуляция липолиза

Липолиз — процесс образования **жирных кислот** и **глицерола** из запасенных в **белой жировой ткани** триацилглицеролов. Регулирует липолиз **гормоночувствительная липаза**, которая активируется гормонами, секретируемыми при голодании: **глюкагоном** и **кортизолом**. При потреблении пищи **инсулин** ингибирует гормоночувствительную липазу и обеспечивает запасание триацилглицеролов. Примечание: в ходе липолиза образуется глицерол, который используется для синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза. Жирные кислоты, высвобождающиеся из жировой ткани, нерастворимы в водной среде и не могут транспортироваться с током крови. Поэтому они связываются с альбумином, и уже в таком виде кровь доставляет их к периферическим тканям.

Регуляция β-окисления

Для β-окисления жирные кислоты необходимо доставить в митохондрии. Транспорт жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий обеспечивает **карнитиновая челночная система** (см. гл. 23). **Малонил-КоА** ингибирует транспорт жирных кислот в митохондрии, блокируя **карнитинальмитоилтрансферазу** наружной мембраны*. Малонил-КоА образуется при потреблении пищи, когда происходит синтез жирных кислот. Чтобы эти жирные кислоты не были сразу же разрушены в митохондриях в процессе β-окисления, малонил-КоА ингибирует карнитиновую челночную систему.

Регуляция глюконеогенеза

Регуляторные ферменты глюконеогенеза находятся в печени и почках.

1. **Пируваткарбоксилаза** (митохондриальный фермент) активна при наличии АТФ и биотина. Ее активирует ацетил-КоА. Кортизол индуцирует синтез пируваткарбоксилазы.
2. **Фосфоенолпируваткарбоксикиназа** (цитозольный фермент) активна при наличии ГТФ. Глюкагон индуцирует синтез фермента, а инсулин подавляет его.
3. **Фруктозо-1,6-бисфосфатаза** (цитозольный фермент) ингибируется **фруктозо-2,6-бисфосфатом**. Глюкагон запускает распад фруктозо-2,6-бисфосфата, а инсулин — его образование.
4. **Глюкозо-6-фосфатаза** — фермент эндоплазматического ретикулума.

Регуляция кетогенеза

Интенсивность кетогенеза растет пропорционально концентрации жирных кислот в крови. Кетогенез усиливается при голодании и особенно при неконтролируемом сахарном диабете I типа, когда развивается **диабетический кетоацидоз**.

---

* В отечественных учебниках биохимии этот фермент принято называть карнитинацилтрансфераза I, а фермент внутренней мембраны — карнитинацилтрансфераза II. (*Примеч. ред.*)

33 Сахарный диабет

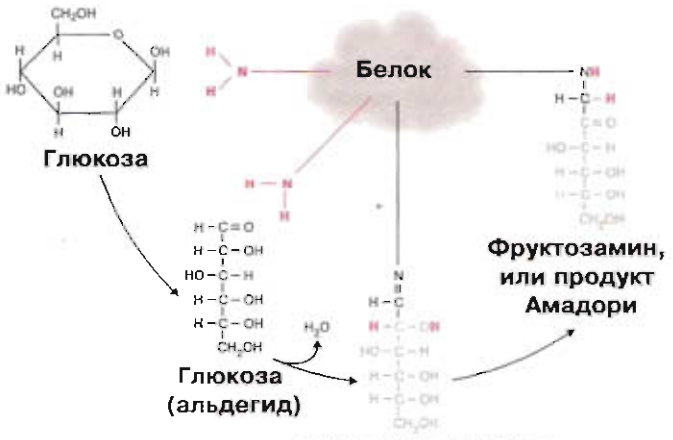


Рис. 33.1. Глюкоза неферментативно реагирует со свободными N-концевыми α-аминогруппами и ε-аминогруппами остатков лизина в белках. В результате этой реакции образуются фруктозамины.

Слово «диабет» имеет греческое происхождение (*dia* — «через, сквозь», *bainen* — «проходить») и описывает избыточное образование мочи при этом заболевании (полиурию). При **сахарном диабете**, *diabetes mellitus*, моча сладкая на вкус (слово «*mellitus*» значит «медовый»), при несахарном диабете, *diabetes insipidus*, моча несладкая («*insipid*» — безвкусный). Не переживайте, в наше время врачам уже не нужно пробовать мочу на вкус при постановке диагноза! Сахарный диабет развивается из-за **недостаточной активности инсулина**, а **несахарный диабет** — из-за **сниженной активности вазопрессина (антидиуретического гормона)**.

При сахарном диабете наблюдается гипергликемия. Она развивается из-за пониженной секреции инсулина или из-за нарушения функций инсулиновых молекул (а иногда и по обеим причинам сразу). В 2004 г. во всем мире было зарегистрировано 150 млн больных сахарным диабетом; к 2010 г. ожидается рост числа больных до 220 млн. Существует два основных типа сахарного диабета — сахарный диабет **I типа** и сахарный диабет **II типа**. Также встречается диабет беременных и другие, более редкие типы сахарного диабета (например, диабет взрослого типа у молодых).

Сахарный диабет I типа

Раньше сахарный диабет I типа называли инсулинзависимым сахарным диабетом и диабетом молодых (ювенильным). Он встречается у 0,5% населения и характеризуется внезапным развитием, обычно до 25 лет, и потерей массы тела. Причина заболевания — **разрушение β-клеток под действием аутоиммунных процессов вирусной инфекции**. Предполагается, что это происходит из-за того, что белки β-клеток напоминают по структуре фрагменты вирусных белков (гипотеза «молекулярной мимикрии»). Иммунная система организма атакует и вирус, и β-клетки, разрушая их. **Секреция инсулина прекращается**, и развивается сахарный диабет I типа.

Сахарный диабет II типа

Сахарный диабет II типа прежде был известен как инсулиннезависимый сахарный диабет, диабет взрослых. Эта болезнь встречается у 3–5% населения и долгое время развивается медленно и незаметно. Диагностируют сахарный диабет II типа уже в среднем возрасте. Нередко это заболевание сопровождается ожирением.

При сахарном диабете II типа инсулин секретируется в достаточном количестве, а иногда даже в избыточном. Однако наблюдается **«инсулинорезистентность»**: **молекулы инсулина выполняют свои функции недостаточно эффективно**. Почему же это происходит? Было предложено множество версий, объясняющих это явление. Сейчас считается, что существуют разные формы сахарного диабета II типа. Так, инсулинорезистентность может быть вызвана **структурными нарушениями любого из перечисленных белков**: молекулы инсулина, рецептора инсулина, сигнальных белков и ферментов, участвующих в поступлении и метаболизме глюкозы и липидов (см. гл. 23, 27, 29).

Сахарный диабет беременных (гестационный сахарный диабет)

Временный период инсулинорезистентности при беременности — нормальное явление, но примерно в 4% случаев резистентность к инсулину выражена слишком сильно и приводит к гипергликемии. Это заболевание называют сахарным диабетом беременных. Причина инсулинорезистентности при беременности не выявлена. Однако было показано, что резистентность к инсулину коррелирует с **повышением** уровня **эстрогенов** и **плацентарного лактогена**, а также с **понижением** уровня **адипонектина** (адипонектин повышает чувствительность клеток-мишеней к инсулину).

Диабет взрослого типа у молодых

Диабет взрослого типа у молодых (MODY; от англ. *maturity onset diabetes of the young*) встречается примерно у 1–2% больных диабетом, однако часто остается **нераспознанным**. Болезнь (как и сахарный диабет I типа) развивается в молодом возрасте. При диабете взрослого типа у молодых β-клетки не теряют способность секретировать инсулин, однако он образуется в недостаточном количестве, и развивается гипергликемия (см. гл. 26). Диабет взрослого типа у молодых — **врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу**. При этом заболевании **нарушена структура одного** гена. Так, в Англии 87% случаев диабета взрослого типа у молодых вызвано мутациями одного из шести генов: глюкокиназы (MODY 2) (см. гл. 26) и факторов транскрипции печеночного ядерного фактора 4α (MODY 1); печеночного ядерного фактора 1α (MODY 3); инсулинового промоторного фактора-1 (MODY 4); печеночного ядерного фактора 4β (MODY 5); Neuro D1-β (MODY 6).

(*Название «диабет взрослого типа у молодых» появилось в 1974 г., когда сахарный диабет II типа называли «диабетом взрослых». По современной номенклатуре было бы логично называть это заболевание сахарным диабетом II типа у молодых.*)

Токсичность глюкозы

Глюкоза — важный источник энергии для всех тканей, особенно для эритроцитов. Но по иронии судьбы **глюкоза может приносить вред клеткам**, если ее концентрация в крови долгое время остается **высокой**. Это происходит по следующим причинам.

Осмотический эффект

Глюкоза — осмотически активное вещество. При **высокой** концентрации глюкозы во внеклеточном пространстве **вода диффундирует из клеток во внеклеточную жидкость и в кровь**, а также интенсивно **выводится с мочой**. Происходит **обезвоживание** тканей.

Свободные радикалы вызывают повреждение β-клеток

При высоких концентрациях глюкозы в β-клетках усиливается **окислительное фосфорилирование**. При этом образуется повышенное количество **АФК**. АФК вызывают **окислительный стресс** (см. гл. 18, 19) **β-клеток**, **нарушение их функций**. В результате снижается способность к секреции инсулина, что приводит к развитию гипергликемии. Этот **«порочный круг»** — **гипергликемия/образование АФК/дисфункция β-клеток** — приводит к **обострению** течения **диабета**.

Гликозилирование белков

Термин «гликозилирование» описывает **неферментативную** реакцию между **глюкозой** (и другими восстанавливающими сахарами) и свободными N-концевыми α-аминогруппами или **ε-аминогруппами** остатков **лизина** в белках. Этот процесс протекает и в нормальных условиях, однако для организма он нежелателен. **Запомните: продуктом реакции белка и глюкозы является фруктозамин** (рис. 33.1). При гипергликемии глюкоза реагирует с белками в плазме крови и тканях, и образуются **гликированные белки**. Если этот процесс происходит на протяжении нескольких месяцев или лет, образуются **конечные продукты избыточного гликирования**, которые **образуют сшивки** между долгоживущими белками (например, **коллагеном**). Это приводит к нарушению функций долгоживущих белков и развитию **осложнений диабета**: уменьшается эластичность сосудов, повышается артериальное давление, страдают почки и сетчатка (развивается нефропатия и ретинопатия).

(*Примечание: в 1970-х гг. при описании реакции углеводов с белками пользовались термином «гликозилирование». Затем термин «гликозилирование» оставили только для описания реакции глюкозы с белками, а для описания реакции любого углевода с белками был предложен термин «гликирование».*)

Гемоглобин HbA_{1c} (см. ниже) также относится к фруктозаминам. Однако в клинической практике **фруктозаминами** обычно называют **гликированные сывороточные белки**. При гипергликемии белки плазмы крови гликируются, образуя остатки фруктозамина. **Альбумин** — основной белок плазмы крови; его период полураспада составляет 19 сут. Поэтому измерение уровня фруктозаминов позволяет оценить **средний уровень гликемии** в крови за прошедшие **2–3 нед**. Таким образом, к гликированным белкам плазмы относятся гликированный альбумин и фруктозамин (другое название — гликированный сывороточный белок).

Таблица 33.1. Примерное соотношение между долей гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} и средней концентрацией глюкозы в плазме крови. Эти данные были получены при проведении демографических исследований, поэтому в каждом конкретном случае необходимо учитывать индивидуальные особенности

Доля HbA_{1c} (в % всего Hb)	Средние значения концентрации глюкозы в плазме крови	
	ммоль/л	мг/100 мл
6	8,1	145
7	10,0	180
8	11,9	215
9	13,9	250
10	15,8	285
11	17,8	320
12	19,7	355

Гемоглобин (HbA_{1c})

Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (самый известный гликированный белок) — минорный компонент гемоглобина, продукт неферментативной реакции глюкозы с α-аминогруппами N-концевого валина β-глобина. Гликированный гемоглобин образуется на протяжении всей жизни эритроцита (17 нед). **Его количество зависит от содержания глюкозы в плазме крови в этот период**. Таким образом, измерение уровня HbA_{1c} позволяет оценить среднее содержание глюкозы в крови за последние 8 нед (табл. 33.1).

34 Метаболизм алкоголя: гипогликемия, гиперлактатемия и жировой гепатоз

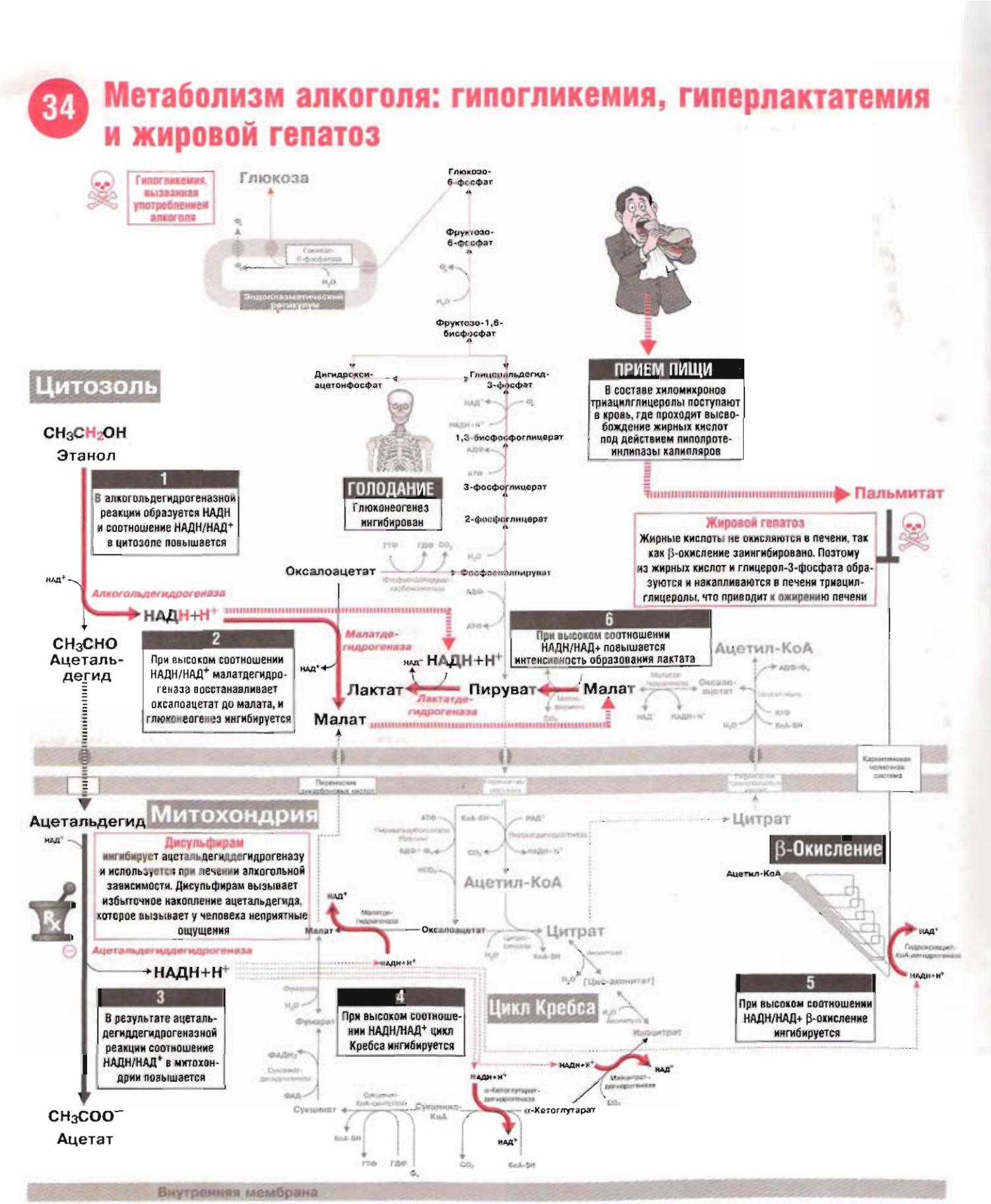


Рис. 34.1. Метаболизм алкоголя.

Метаболизм этанола

Умеренное употребление алкоголя полезно для здоровья, но избыточное приносит вред. В цитозоле клеток содержится фермент **алкогольдегидрогеназа**, который быстро преобразует **этанол** в **ацетальдегид**. В ходе этой реакции кофермент НАД$^+$ восстанавливается до НАДН. В результате **соотношение НАДН/НАД$^+$ в цитозоле увеличивается**. Ацетальдегид транспортируется в митохондрии, где он окисляется **ацетальдегиддегидрогеназой**, и образуется **ацетат**. При этой реакции **повышается соотношение НАДН/НАД$^+$ в митохондриях**.

Гипогликемия

При высоком соотношении НАДН/НАД$^+$ в цитозоле оксалоацетат не вступает в глюконеогенез, а восстанавливается до малата. И если вам приходилось употреблять спиртное на голодный желудок, то вы, несомненно, знакомы с неприятными последствиями падения концентрации глюкозы в крови. Ведь глюкоза — это главный источник энергии для головного мозга! Вот уж кто никогда не забудет об этом, так это мой приятель Кит [Keith]*. А для завзятого алкоголика, который регулярно пренебрегает пищей и употребляет только спирт, гипогликемия может иметь весьма серьезные последствия — вплоть до комы.

* По невероятному совпадению, когда я писал эту главу, мне позвонил Кит и сообщил, что только что получил травму из-за гипогликемии, которая развилась вследствие употребления алкоголя. Кит работает садовником. В тот злополучный день он позавтракал на скорую руку и целый день упорно трудился, пропустив второй завтрак и обед, а после поехал выступать на вечернем хоровом концерте (Кит состоит в клубе любителей хорового пения). К этому времени после долгих физических нагрузок его запасы гликогена в печени были уже израсходованы. Перед концертом он в дружеской компании выпил стакан вина. Во время выступления он вдруг покрылся испариной, у него закружилась голова и он упал, правда, не в горячие объятия сопрано, а назад, со ступенек сцены. Очнулся Кит уже на пути в больницу с переломом малой берцовой кости.

Лактацидоз

При повышенном соотношении НАДН/НАД$^+$ в цитозоле лактатдегидрогеназа восстанавливает пируват до лактата (рис. 34.1). К тому же малат, образующийся, как было описано выше, также превращается в лактат. Таким образом, избыточное употребление спирта приводит к развитию лактацидоза.

Ингибирование цикла Кребса

На рис. 34.1 показано, что при высоком соотношении НАДН/НАД$^+$ в митохондриях оксалоацетат восстанавливается до малата под действием **малатдегидрогеназы**. Кроме того, в этих условиях приостанавливается окисление **α-кетоглутарата** и **изоцитрата**. В результате **цикл Кребса ингибируется**.

Жировой гепатоз

Жировой гепатоз (ожирение печени) развивается вследствие нарушения метаболизма при избыточном употреблении алкоголя. Причина его развития — повышенное соотношение НАДН/НАД$^+$ в митохондриях, при котором блокируется β-окисление жирных кислот.

На рис. 34.1 показано, что в митохондриях печени ацетальдегид под действием **ацетальдегиддегидрогеназы** превращается в **ацетат**. В этой же реакции НАД$^+$ восстанавливается НАДН, и значение дроби НАДН/НАД$^+$ повышается. Из-за высокого значения НАДН/НАД$^+$ блокируется окисление β-гидроксиацил-КоА в **гидроксиацил-КоА-дегидрогеназной реакции** и в результате **ингибируется β-окисление жирных кислот**.

Однако в печень продолжают поступать жирные кислоты, образующиеся после расщепления липидов, поступающих с пищей. Поскольку β-окисление жирных кислот невозможно, они образуют сложные эфиры с глицеролом и в виде триацилглицеролов накапливаются в печени. Это состояние называется жировым гепатозом.

35 Строение липидов

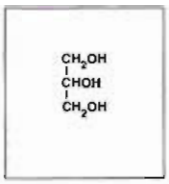


Рис. 35.1. Глицерол. Этот трехатомный спирт является структурной основой молекул триацилглицеролов.

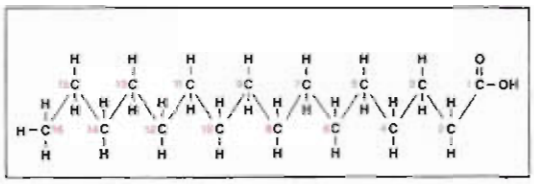


Рис. 35.2. Пальмитиновая кислота (гексадекановая кислота). Это насыщенная жирная кислота из 16 атомов углерода (C_{16}). Все атомы углерода, кроме C1, образующего карбоксильную группу кислоты, полностью насыщены водородом.

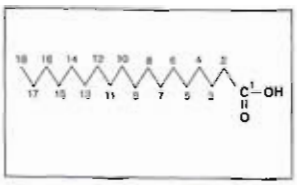


Рис. 35.3. Стеариновая кислота (октадекановая кислота). Это насыщенная жирная кислота из 18 атомов углерода (C_{18}). Все атомы углерода, кроме C1, образующего карбоксильную группу кислоты, полностью насыщены водородом. На рисунке приведена упрощенная схема строения кислоты, где атомы водорода не показаны.

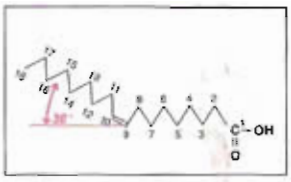


Рис. 35.4. Цис-олеиновая кислота. Это $C_{18:1}$ мононенасыщенная жирная кислота. Она имеет одну двойную связь, расположенную у атома углерода C9. Таким образом, не все валентности атомов C10 и C9 насыщены водородом, и каждый из них может присоединить еще по одному атому водорода. Обратите внимание, что половинки молекулы, разделенные двойной связью, отклоняются от прямой линии на 30 градусов. Определение цис- и транс-конфигурации приведено на рис. 35.14.

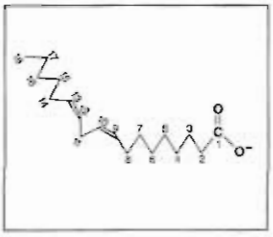


Рис. 35.5. Линолевая кислота. Это $C_{18:2}$ полиненасыщенная жирная кислота. Она состоит из 18 атомов углерода и содержит 2 цис-двойные связи, у атомов C9 и C12.

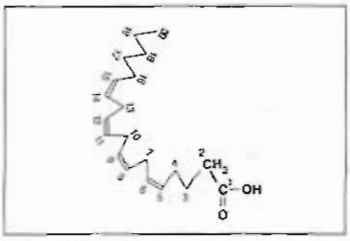


Рис. 35.7. Арахидоновая кислота. Это $C_{20:4}$ полиненасыщенная жирная кислота. Она состоит из 20 атомов углерода и содержит 4 цис-двойные связи, у атомов C5, C8, C11 и C14. *Примечание: иногда ее неправильно называют арахидоновой кислотой. Пожалуйста, не путайте греческое слово arakos (арахис, земляной орех) с arachnidae — пауками! Арахидоновая кислота не имеет никакого отношения к паукам!*

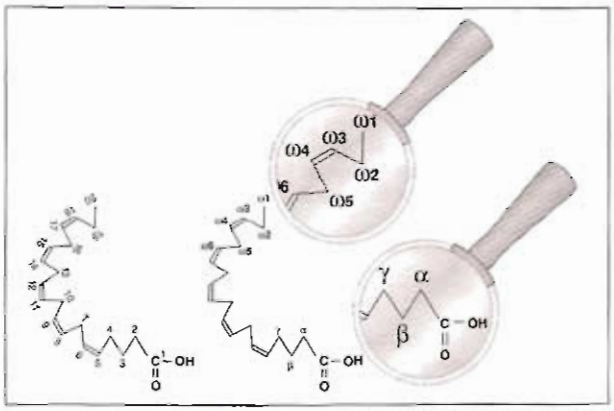


Рис. 35.8. Эйкозапентаеновая кислота. Это $C_{20:5}$ полиненасыщенная жирная кислота. Она состоит из 20 атомов углерода и содержит 5 цис-двойных связей, у атомов C5, C8, C11, C14 и C17. **Номенклатура.** Существует и другой способ обозначения атомов углерода у жирных кислот, когда используются греческие буквы. Так, этот способ часто используется в диетологии. Атом углерода в составе карбоксильной группы не учитывается. Следующий за ним атом углерода называется α-, затем идет β-, γ- и так до последней группы греческого алфавита — ω. С обратной стороны цепочки идут атомы ω1, ω2, ω3 и т.д. По такой номенклатуре эйкозапентаеновая кислота — незаменимая жирная кислота, содержащаяся в рыбьем жире, — называется ω3-жирной кислотой. Химики считают, что приоритет в номенклатуре соединений принадлежит им, и обозначают последние атомы буквами n: n1, n2, n3 и т.д.

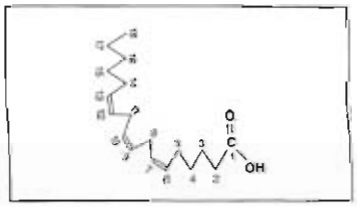


Рис. 35.6. γ-Линоленовая кислота. Это $C_{18:3}$ полиненасыщенная жирная кислота. Она состоит из 18 атомов углерода и содержит 3 цис-двойные связи, у атомов C6, C9 и C12.

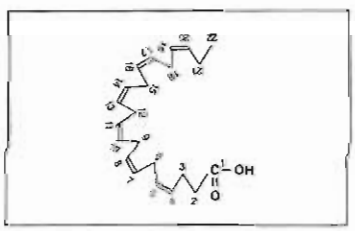


Рис. 35.9. Докозагексеновая кислота. Это $C_{22:6}$ полиненасыщенная жирная кислота. Она состоит из 22 атомов углерода и содержит 6 цис-двойных связей, у атомов C4, C7, C10, C13, C16, C20. Докозагексаеновая кислота — незаменимая жирная кислота, содержится в рыбьем жире. По другой номенклатуре относится к ω3-жирным кислотам.

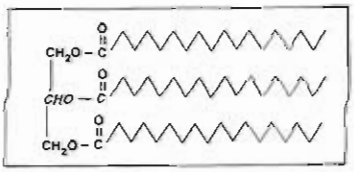


Рис. 35.10. Триацилглицерол. Молекула триацилглицерола состоит из трех остатков жирных кислот, связанных сложноэфирными связями с глицеролом — структурной основой молекулы (отсюда и название «триацилглицерол»). В состав триацилглицерола могут входить разные жирные кислоты. На рисунке показан вариант, когда все три остатка жирных кислот являются остатками стеариновой кислоты. Такой триглицерол называется тристеарат. (В химии чаще используется термин «триацилглицерол». Привычный в медицинской практике «триацилглицерид» подразумевает наличие в молекуле «трех глицеролов», что неверно.)

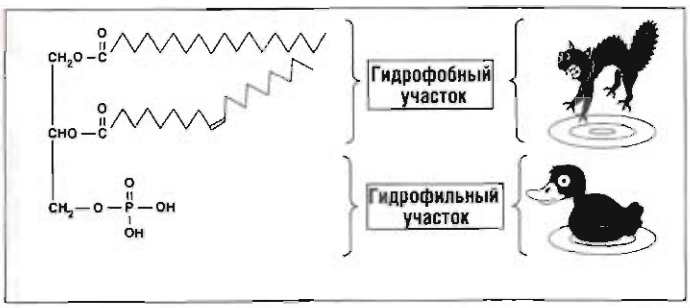


Рис. 35.11. Фосфатидная кислота. Эта молекула составляет основу всех фосфолипидов. Как и триацилглицеролы, фосфатидная кислота в качестве основы содержит глицерол, но в отличие от них несет два остатка жирных кислот и одну фосфатную группу. Когда фосфатная группа реагирует с OH-группами некоторых веществ — холина, этаноламина, серина или инозитола, образуются фосфолипиды: фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол.

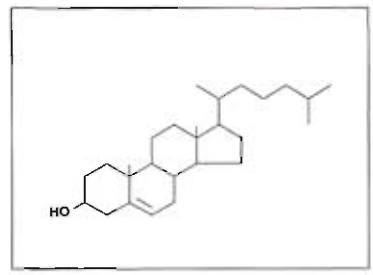


Рис. 35.12. Холестерол.

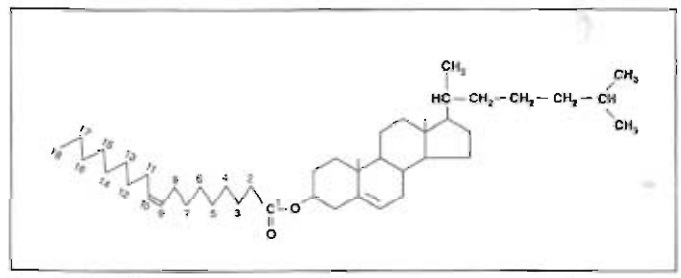


Рис. 35.13. Эфир холестерола. Когда холестерол этерифицируется жирной кислотой, образуется эфир холестерола.

Транс-олеиновая кислота

Трансжирные кислоты повышают содержание ЛПНП и холестерина и понижают содержание ЛПВП в крови (см. гл. 37)

Цис-олеиновая кислота

Гидрирование

Стеариновая кислота

Триацилглицеролы подсолнечного масла содержат цис-олеиновую кислоту

Гидрированные жирные кислоты в триацилглицеролах маргарина

Рис. 35.14. Цис- и транс-конфигурации жирных кислот. Термины «цис» и «транс» обозначают положение фрагментов молекулы по отношению к двойной связи. В цис-олеиновой кислоте атомы водорода расположены по одну сторону от двойной связи. В транс-олеиновой кислоте они расположены по разные стороны от двойной связи (чтобы не путать эти понятия, просто вспомните, что трансатлантические страны расположены по разные стороны от Атлантического океана). Обратите внимание, что в ненасыщенных жирных кислотах транс-конфигурации часть молекулы не отклоняется на угол в 30°. Такие ненасыщенные жирные кислоты по структуре и функциям близки к насыщенным жирным кислотам. Трансформы жирных кислот образуются при производстве маргарина, в процессе гидрирования. Ненасыщенные жирные кислоты в составе триацилглицеролов жидкого растительного масла частично гидрируются для получения твердого вещества — маргарина.

36 Фосфолипиды (часть I): фосфолипиды и сфинголипиды

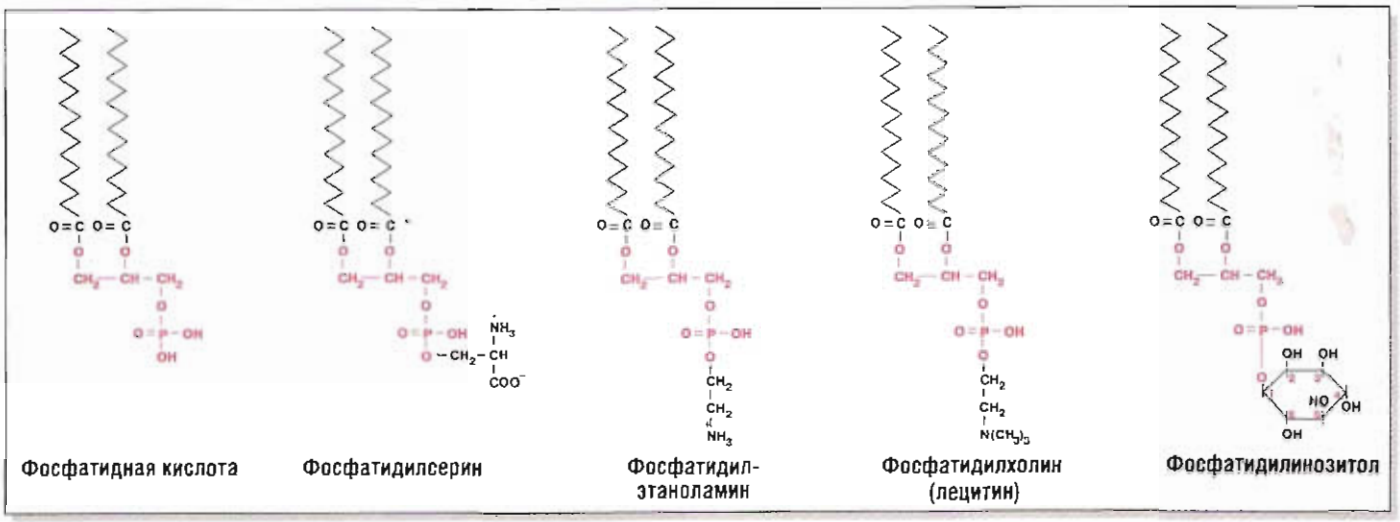


Рис. 36.1. Строение фосфолипидов.

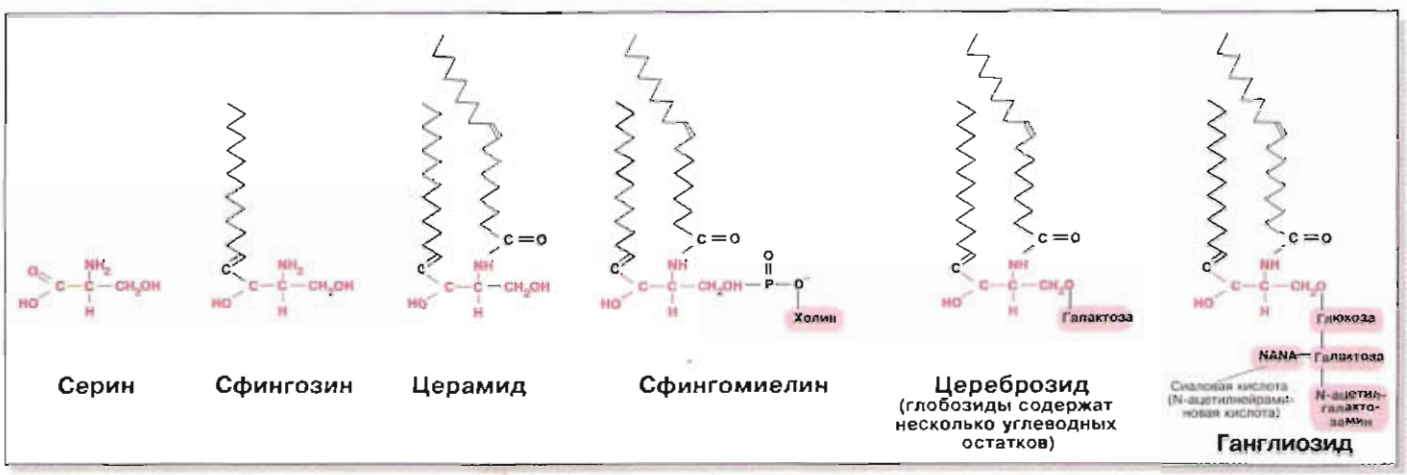


Рис. 36.2. Строение сфинголипидов.

Фосфолипиды

Фосфолипиды — важные компоненты клеточных мембран и липопротеинов (см. гл. 37). Они относятся к **амфифильным** соединениям, т.е. содержат гидрофобные и гидрофильные участки и имеют сродство и к водной, и к неводной среде. **Гидрофобная** часть молекулы фосфолипида может связываться с **молекулами липидов** (которые также **гидрофобны**), а **гидрофильная** часть молекулы связывается с водой. Таким образом, фосфолипиды формируют «мостики» между водой и липидами.

Все фосфолипиды построены на основе **фосфатидной кислоты** (рис. 36.1). Фосфатидная кислота состоит из «остова» глицерола, **двух остатков молекул жирных кислот** и остатка фосфорной кислоты, которые связаны с глицеролом эфирными связями. На рисунке приведен пример фосфатидной кислоты, содержащей стеариновую кислоту. Фосфатная группа может реагировать с гидроксильными группами **серина**, этаноламина, холина или **инозитола**. При этом образуются **фосфатидилсерин**, **фосфатидилэтаноламин**, **фосфатидилхолин** и **фосфатидилинозитол** соответственно.

Фосфатидилхолин

Фосфатидилхолин также называют **лецитином**. Это вещество часто добавляют в пищевые продукты в качестве эмульгатора. С его помощью липиды связываются с молекулами воды.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных

Респираторный дистресс-синдром часто наблюдается у недоношенных детей. Незрелые легкие не могут образовать легочный сурфактант — **дипальмитоиллецитин**. Если альвеолы спадаются и не могут раскрыться из-за силы поверхностного натяжения (это состояние называется ателектазом), развивается дыхательная недостаточность. Дипальмитоиллецитин снижает силу поверхностного натяжения и позволяет расшириться альвеолам новорожденного. Чтобы оценить, способны ли легкие плода нормально функционировать, нужно измерить отношение концентраций лецитина и сфингомиелина в околоплодных водах.

Фосфатидилинозитол

Фосфатидилинозитол — структурная основа всех фосфоинозитидов. Пример фосфоинозитида — **фосфатидилинозитол-**

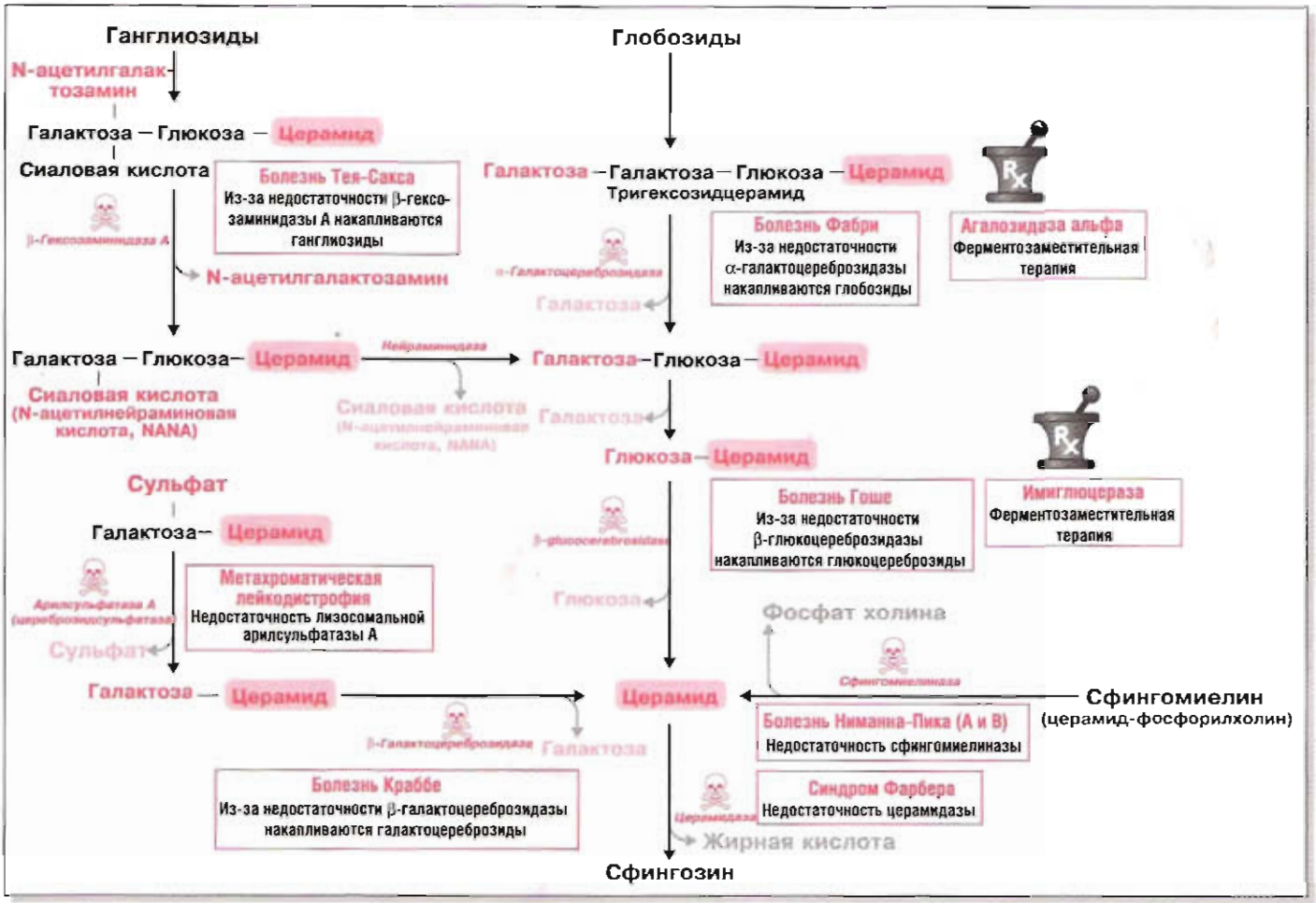


Рис. 36.3. Катаболизм сфинголипидов и сфинголипидозы.

3,4,5,-трисфосфат ($ФИФ_3$), который участвует в трансдукции сигнала инсулина (см. гл. 29).

Сфинголипиды

Сфинголипиды — основные структурные компоненты клеточных мембран; особенно богат сфинголипидами миелин. По строению сфинголипиды схожи с фосфолипидами, но их гидрофильный остов представлен не глицеролом, а **серином** (рис. 36.2). Основу сфинголипидов составляет **сфингозин**. Сфингозин образуется в реакции между пальмитоил-КоА и серином, в котором пальмитоил-КоА теряет один атом углерода, выделяющийся в виде CO_2. При N-ацетилировании сфингозина образуются **церамиды**, которые входят в состав многих сфинголипидов, например **сфингомиелина**. Кроме того, церамид содержится в **цереброзидах** и **ганглиозидах** (соединениях, содержащих остатки углеводов). **Сфинголипидозы** — это болезни лизосом, при которых нарушена деградация сфингомиелинов (рис. 36.3). Накопление липидов в тканях приводит к развитию заболеваний.

Сфингомиелин

Сфингомиелин состоит из церамида и фосфорилхолина (рис. 36.2). Его также называют церамидфосфорилхолином. По своему строению сфингомиелин аналогичен фосфатидилхолину.

Цереброзиды

Цереброзид образуется при связывании моносахарида с церамидом. Так, при связывании **глюкозы** с церамидом образуется **глюкоцереброзид** (глюкозилерамид), а при связывании **галактозы** — **галактозилцереброзид** (галактоцерамид) (рис. 36.2). Цереброзиды также называют «моногликозилцерамидами». Глобозиды — цереброзиды, содержащие несколько углеводных остатков.

Болезнь Гоше

Среди лизосомных болезней накопления чаще всего встречается болезнь Гоше, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причина болезни — недостаточность фермента **β-глюкоцереброзидазы** (рис. 36.3). Это приводит к избыточному накоплению глюкоцереброзида в головном мозге, печени, костном мозге, селезенке. При болезни Гоше I типа (без поражений нервной системы) проводится **ферментозаместительная терапия**: больные получают рекомбинантную β-глюкоцереброзидазу. Возможно, в будущем будет использоваться генная терапия, основанная на переносе гена β-цереброзидазы в ДНК кроветворных стволовых клеток.

Ганглиозиды и глобозиды

Ганглиозиды образуются при связывании церамида с **олигосахаридом** и **N-ацетилнейраминовой кислотой (сиаловой кислотой)**. Ганглиозиды составляют около 5% всех липидов головного мозга.

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри — редкая Х-сцепленная лизосомная болезнь, при которой наблюдается недостаточность **α-галактоцереброзидазы А** (см. рис. 36.3). Это приводит к накоплению в организме глобозида **церамидтригексозида (глоботриазилцерамида)**. От этого страдают почки и сердечно-сосудистая система, повышается риск инсульта. С 2002 г. для лечения болезни Фабри доступна ферментозаместительная терапия с использованием рекомбинантной α-галактоцереброзидазы.

37 Фосфолипиды (часть II): мицеллы, липосомы, липопротеины и мембраны

Рис. 37.1. Фосфолипиды. Молекула фосфолипида содержит гидрофильный участок, например, фосфорилсерин или фосфорилхолин. На рисунке он обозначен уточкой («гидрофильный» означает «любящий воду»).

Рис. 37.2. Мицеллы. Когда молекулы фосфолипидов оказываются в водной среде, они связываются друг с другом, образуя мицеллы. Мицелла — сферическое образование. Внутри нее расположены гидрофобные части молекул, образующие ядро мицеллы, а гидрофильные части обращены наружу и связываются с окружающими молекулами воды.

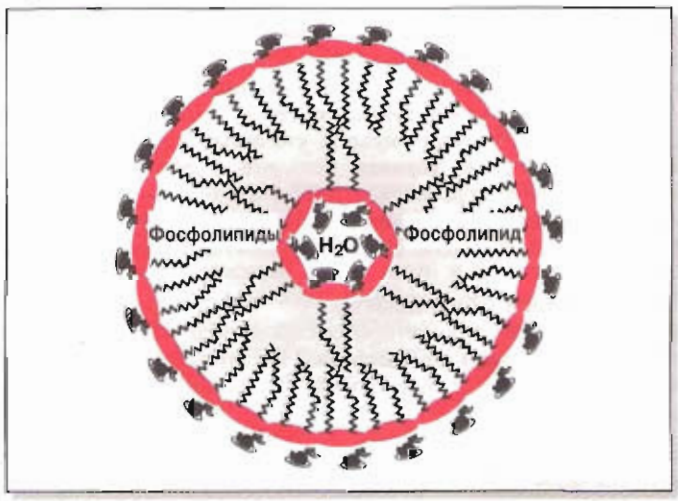


Рис. 37.3. Липосомы. Это небольшие искусственные везикулы. Они образуются при интенсивном перемешивании фосфолипидов в воде или при воздействии ультразвука. Липосомы используют в качестве капсул для гидрофильных лекарств. Так, они позволяют проникать в клетки некоторым лекарствам против рака. Кроме того, липосомы используются при создании косметических средств.

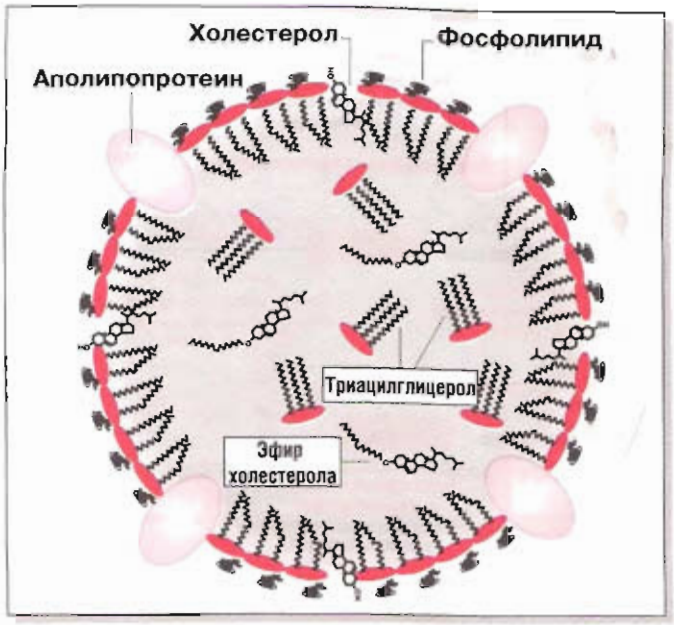


Рис. 37.4. Липопротеины. Это макромолекулярные комплексы, с помощью которых осуществляется транспорт липидов в токе крови. Во внешнем слое липопротеинов содержатся фосфолипиды и белки, а ядро составляют гидрофобные триацилглицеролы и эфиры холестерола. Классификация липопротеинов основана на различиях в их плотности, которые позволяют разделить эти частицы при центрифугировании. Плотность зависит от состава липопротеина: от соотношения белков (веществ с высокой плотностью) и липидов (веществ с низкой плотностью) в их составе. Так, например, липопротеины высокой плотности на 50% состоят из белков и имеют максимальную плотность, тогда как хиломикроны, в которых белки составляют лишь 1%, и липопротеины очень низкой плотности имеют самую низкую плотность.

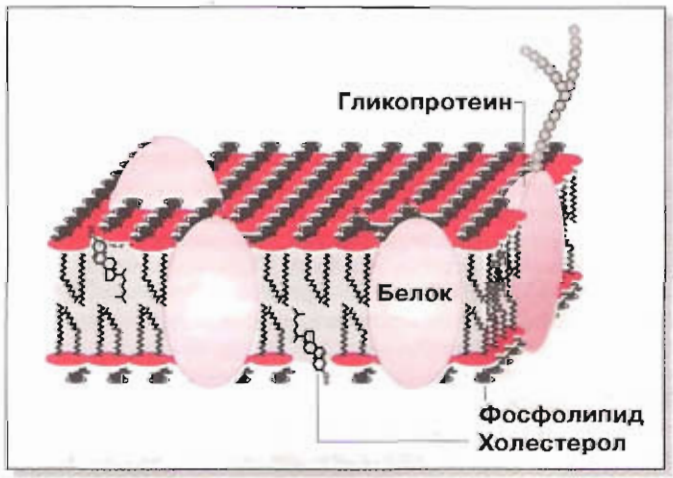


Рис. 37.5. Мембраны. Мембраны клеток млекопитающих организованы как бимолекулярный слой и содержат молекулы фосфолипидов, белков и холестерола.

Таблица 37.1. Аполипопротеины и их свойства. Аполипопротеины расположены в наружном белоксодержащем слое липопротеинов. Они в значительной мере определяют свойства разных липопротеинов

АпоА1	Содержится **в ЛПВП** (где составляет 90% всех белков), в **хиломикронах** (3%). Имеет высокое сродство к холестеролу. Удаляет холестерол из клеток. Активирует лецитин:холестерол-ацилтрансферазу
АпоВ48	Содержится **в хиломикронах**. Образуется в кишечнике во время всасывания жиров и активного биосинтеза триацилглицеролов
АпоВ100	Содержится **в ЛПОНП и их производных — ЛППП, ЛПНП**. Образуется в гепатоцитах, когда происходит синтез триацилглицеролов и холестерола. Связывается с рецептором
АпоС2	Содержится в **хиломикронах и ЛПОНП**. Активирует липопротеинлипазу, когда хиломикроны и ЛПОНП достигают тканей-мишеней
АпоЕ	Содержится в **хиломикронах, ЛПОНП**, ЛПВП. Связывается с рецептором

Таблица 37.2. Липопротеины плазмы крови. Как показано на рис. 37.4, липопротеины имеют сферическую форму и состоят из гидрофильной оболочки и гидрофобного ядра, содержащего липиды. Их функция заключается в транспорте липидов в водной среде крови. Внешняя поверхность липопротеинов богата фосфолипидами и аполипопротеинами (табл. 37.1), состав которых во многом определяет свойства липопротеинов

Липопротеины плазмы крови					
	Хиломикроны	Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)	Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)
Образуется	**В кишечнике**	**В печени**	**Из ЛПОНП**	**Из ЛПОНП и ЛППП**	**В кишечнике и печени**
Функция	Транспорт поступивших с пищей триацилглицеролов и холестерола из кишечника к периферическим тканям	Прямой транспорт эндогенных триацилглицеролов и холестерола из печени к периферическим тканям	Предшественник ЛПНП	Транспорт холестерола	1. Осуществляет обратный транспорт холестерола из периферических тканей в печень. 2. Запасает аполипопротеин С2 и аполипопротеин Е, которые передает хиломикронам и ЛПОНП. 3. Собирает аполипопротеины, высвобождающиеся из хиломикронов и ПОНП при действии на них липопротеинлипазы в капиллярах
Содержание веществ, %					
Триацилглицеролы	90	65	30	10	2
Холестерол/ Холестероловый эфир	5	13	40	45	18
Фосфолипиды	4	12	20	25	30
Белки	1	10	10	20	50

38 Синтез холестерола из углеводов и жиров

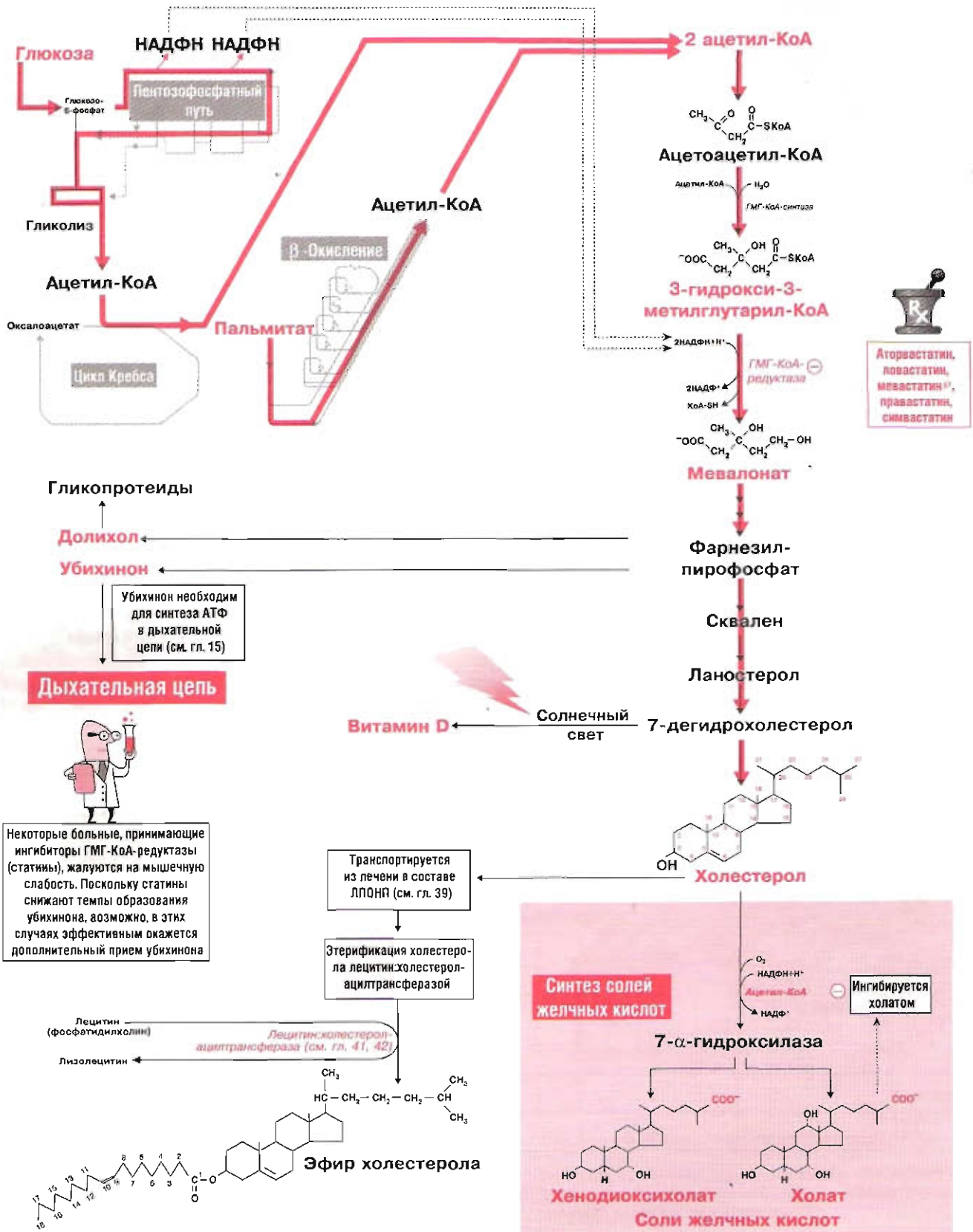


Рис. 38.1. Образование холестерола из углеводов и жиров.

Холестерол: польза или вред

Холестерол относится к липидам. Свое название он получил от греческих корней *chole* (желчь) и *ster* (твердый). Дело в том, что холестерол содержится в желчи и при избыточной концентрации кристаллизуется, образуя «твердую желчь», т.е. желчные камни. В английском названии *cholesterol «ol»* указывает на то, что это вещество является спиртом. Холестерол выполняет целый ряд функций в организме. Так, он входит в **состав клеточных мембран**. Из холестерола синтезируются **соли желчных кислот** (рис. 38.1) и стероидные гормоны — **альдостерон, кортизол, тестостерон, прогестерон и эстрогены** (см. гл. 43). Однако, если уровень холестерола в крови слишком высокий, холестерол откладывается на внутренних стенках артерий и развивается атеросклероз. Холестерол также может откладываться в мягких тканях в виде желтых отложений, образуя ксантомы (от греческого «*xantho*» — желтый) сухожилий, ладоней, роговицы и ксантелазмы.

Биосинтез холестерола

Холестерол может синтезироваться из поступающих с пищей углеводов или триацилглицеролов

В печени холестерол образуется с использованием метаболитов глюкозы. Так, при ее метаболизме в пентозофосфатном пути синтезируется НАДФН, в гликолизе образуется пируват, который под действием пируватдегидрогеназы превращается в ацетил-КоА (см. рис. 38.1). В качестве источника ацетил-КоА также может выступать процесс β-окисления жирных кислот. Ацетил-КоА далее превращается в 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА). ГМГ-КоА-редуктаза (регуляторный фермент синтеза холестерола) восстанавливает ГМГ-КоА до мевалоната, используя НАДФН. Мевалонат через множество промежуточных соединений, которые не показаны на рисунке, превращается в холестерол.

ГМГ-КоА-редуктаза регулирует биосинтез холестерола

Чтобы предотвратить **гиперхолестеролемию** и ее вредные последствия для организма, необходимо регулировать биосинтез холестерола. Фермент, регулирующий синтез холестерола, — ГМГ-КоА-редуктаза. В многочисленных исследованиях, посвященных регуляции активности этого фермента, было показано, что существует три механизма регуляции:

- активность ГМГ-КоА-редуктазы снижается в присутствии продукта реакции — холестерола (ингибирование **по принципу обратной связи**);
- действие инсулина приводит к повышению активности ГМГ-КоА-редуктазы, а глюкагона к ее понижению. Эти гормональные эффекты опосредованы **каскадами фосфорилирования** белков, в результате которых ГМГ-КоА-редуктаза активируется или ингибируется, аналогично тому, как осуществляется регуляция метаболизма гликогена (см. гл. 10, 29);
- холестерол **понижает уровень транскрипции** гена ГМГ-КоА-редуктазы, понижая образование мРНК, необходимой для синтеза ГМГ-КоА-редуктазы (см. гл. 10).

Лечение гиперхолестеролемии статинами

Статины обратимо ингибируют активность ГМГ-КоА-редуктазы и блокируют синтез холестерола. Поскольку концентрация холестерола снижается, усиливается экспрессия генов рецепторов ЛПНП. В результате клетки интенсивно эндоцитируют частицы ЛПНП, забирая больше холестерола в системе ЛПНП из крови. Использование статинов в медицине стало прорывом в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний. *Примечание: статины снижают темпы образования предшественников холестерола:* ***мевалоната*** *и всех остальных промежуточных соединений.* В частности, ингибируется синтез **фарнезилпирофосфата**, предшественника **убихинона**. Поскольку убихинон — необходимый компонент дыхательной цепи (см. гл. 15–17), в которой синтезируется АТФ, полагают, что прием статинов может снижать образование АТФ, необходимого для энергетического обмена в работающих мышцах. Так, некоторые больные, принимающие статины, жалуются на боли в мышцах и мышечную слабость. Возможно, в таких случаях окажется эффективным дополнительный прием убихинона (кофермента Q_{10}).

Сопутствующие продукты в биосинтезе холестерола: убихинон, долихол и витамин D

Выше было отмечено, что одним из важных сопутствующих продуктов в биосинтезе холестерола является убихинон, необходимый для функционирования дыхательной цепи. Однако запомните и другие сопутствующие продукты: **долихол** (он участвует в биосинтезе гликопротеидов) и **витамин D** (см. гл. 53).

Прямой транспорт холестерола из печени к периферическим тканям

Синтезированный в печени холестерол нужно доставить к периферическим тканям. Однако холестерол нерастворим в водной среде крови. Поэтому он включается в состав липопротеинов очень низкой плотности (**ЛПОНП**) и уже в таком виде с током крови доставляется к тканям (см. гл. 39). *Сходным образом осуществляется транспорт холестерола, поступившего в организм с пищей. В клетках кишечника он включается в состав гидрофильных сферических структур —* ***хиломикронов****, которые уже транспортируются к тканям (см. гл. 37).*

Обратный транспорт холестерола из перифрических тканей в печень

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) забирают холестерол из тканей и переносят в печень (см. гл. 39). Часто ЛПВП называют «хорошими липопротеинами», а холестерол в их составе — «хорошим холестеролом».

Биосинтез солей желчных кислот

Соли желчных кислот (**хенодезоксихолат** и **холат**) необходимы для эмульгирования липидов перед их всасыванием в кишечнике. Их синтез из холестерола регулирует **7-α-гидроксилаза**.

39 Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП (прямой транспорт холестерола)

Транспорт холестерола в печень и из печени

Печень состоит из совокупности клеток, известных как дольки печени (рис. 39.1). Каждая долька снабжается кровью из двух источников. Как и другие органы, долька печени получает насыщенную кислородом кровь, которую приносит печеночная артерия. Но, кроме того, дольки печени снабжаются и венозной кровью, поступающей от кишечника через воротную вену печени. В этом отношении печень является уникальным органом. По воротной вене от кишечника к печени поступают глюкоза и другие образованные при пищеварении вещества. Важно: *хиломикроны не транспортируются по воротной вене печени. С током лимфы они переносятся по лимфатической системе и попадают в грудной проток, где присоединяются к току крови.* Продукты метаболизма выводятся из печени двумя путями. Большая часть веществ покидает печень через печеночную вену, расположенную в центре дольки. Некоторые вещества — например, соли желчных кислот — выводятся через желчный проток.

Синтез и транспорт холестерола

В печени происходит синтез холестерола из глюкозы (см. гл. 38). Часть синтезированных молекул холестерола образует сложные эфиры с жирными кислотами, формируя **эфиры холестерола** — гидрофобные вещества [реакцию катализирует **ацил-КоА-холестеролацилтрансфераза** (рис. 39.2)]. Вместе с гидрофобными триацилглицеролами эфиры холестерола упаковываются в ядро формирующихся незрелых **частиц ЛПОНП**, которые покидают печень через печеночную вену и движутся с током крови к периферическим тканям. В капиллярах периферических тканей липопротеинлипаза удаляет из

Рис. 39.2. Прямой транспорт холестерола к периферическим тканям и выведение холестерола в виде солей желчных кислот.

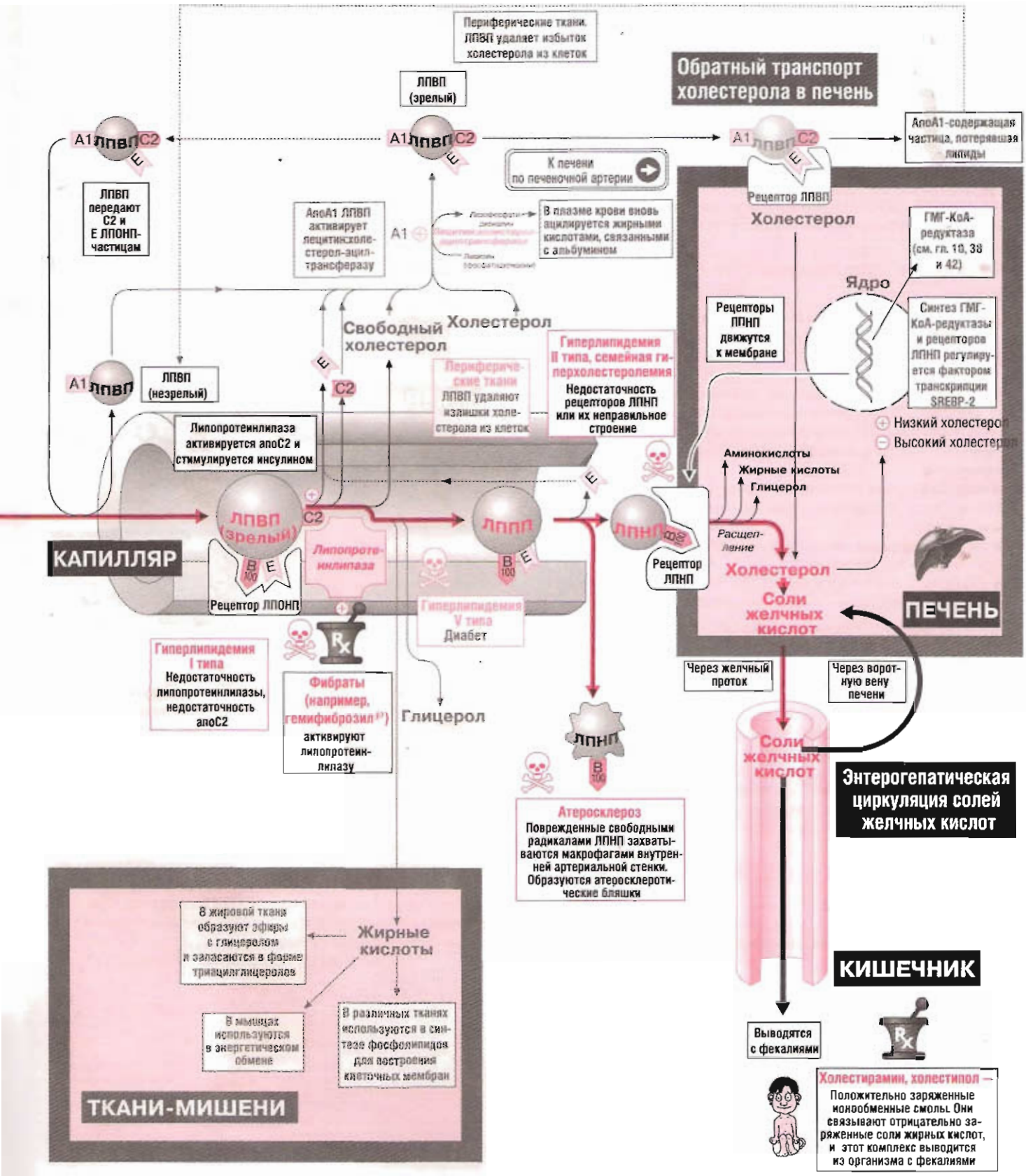
ЛПОНП большую часть триацилглицеролов, гидролизируя их до жирных кислот и глицерола. Образуются остаточные ЛПОНП, или так называемые липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), относительно богатые холестеролом. В результате удаления аполипопротеина Е образуются частицы ЛПНП. Они покидают кровь, связываясь с рецепторами ЛПНП клеток и распадаясь на составляющие их вещества. Синтезированный холестерол выводится из организма после превращения в соли желчных кислот (см. гл. 38), которые выводятся из печени через желчный проток в кишечник. Здесь большая часть солей желчных кислот реабсорбируется и поступает обратно в печень (это называется **энтерогепатической циркуляцией**).

Рис. 39.1. Кровь поступает к печеночной дольке через печеночную артерию и воротную вену. По печеночной вене кровь выходит из печеночной дольки.

Нарушение метаболизма ЛПНП

Гиперлипидемия II типа

При **семейной гиперхолестеролемии** уровень холестерола в сыворотке крови очень сильно повышен. Без лечения такие больные умирают в молодом возрасте из-за ишемической болезни сердца. Причина развития гиперхолестеролемии — нарушение строения **рецепторов ЛПНП**. Из-за этого клетки тканей не могут забирать ЛПНП из крови. ЛПНП накапливаются в крови, и их избыточная концентрация приводит к развитию атеросклероза.


Обратный транспорт холестерола в печень
Периферические ткани. ЛПВП удаляет избыток холестерола из клеток
ЛПВП (зрелый)
ЛПВП передают C2 и E ЛПОНП-частицам
К печени по печеночной артерии
ApoA1-содержащая частица, потерявшая липиды
Рецептор ЛПВП
Холестерол
ГМГ-КоА-редуктаза (см. гл. 10, 38 и 42)
Ядро
Синтез ГМГ-КоА-редуктазы и рецепторов ЛПНП регулируется фактором транскрипции SREBP-2
Низкий холестерол
Высокий холестерол
ApoA1 ЛПВП активирует лецитинхолестерол-ацилтрансферазу
В плазме крови вновь ацилируется жирными кислотами, связанными с альбумином
Свободный холестерол
Холестерол
Гиперлипидемия II типа, семейная гиперхолестеролемия
Недостаточность рецепторов ЛПНП или их неправильное строение
Рецепторы ЛПНП движутся к мембране
ЛПВП (незрелый)
Периферические ткани ЛПВП удаляют излишки холестерола из клеток
Липопротеинлипаза активируется apoC2 и стимулируется инсулином
Аминокислоты
Жирные кислоты
Глицерол
Расщепление
КАПИЛЛЯР
ЛПВП (зрелый)
Липопротеинлипаза
ЛППП
ЛПНП
Рецептор ЛПНП
Холестерол
Соли желчных кислот
ПЕЧЕНЬ
Рецептор ЛПОНП
Гиперлипидемия V типа
Диабет
Гиперлипидемия I типа
Недостаточность липопротеинлипазы, недостаточность apoC2
Фибраты (например, гемифиброзил[1])
активируют липопротеинлипазу
Глицерол
Через желчный проток
Через воротную вену печени
Соли желчных кислот
Энтерогепатическая циркуляция солей желчных кислот
Атеросклероз
Поврежденные свободными радикалами ЛПНП захватываются макрофагами внутренней артериальной стенки. Образуются атеросклеротические бляшки
В жировой ткани образуют эфиры с глицеролом и запасаются в форме триацилглицеролов
Жирные кислоты
В мышцах используются в энергетическом обмене
В различных тканях используются в синтезе фосфолипидов для построения клеточных мембран
ТКАНИ-МИШЕНИ
КИШЕЧНИК
Выводятся с фекалиями
Холестирамин, холестипол
Положительно заряженные ионообменные смолы. Они связывают отрицательно заряженные соли жирных кислот, и этот комплекс выводится из организма с фекалиями

40 Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП (транспорт эндогенных триацилглицеролов)

Биосинтез триацилглицеролов в печени

В гл. 21 описано, как из глюкозы можно синтезировать жирные кислоты. Далее эти жирные кислоты этерифицируются, образуя триацилглицеролы. Эти триацилглицеролы не должны накапливаться в печени — в противном случае развивается жировой гепатоз, как у гусей при насильственном кормлении для приготовления фуа-гра. Гидрофобные жировые глобулы необходимо вывести из печени в водную среду крови. Для этого триацилглицеролы упаковываются в гидрофильную оболочку из фосфолипидов и белков и в результате образуются **ЛПОНП**. ЛПОНП выводятся из печени по печеночной вене и транспортируются к периферическим тканям.

Удаление триацилглицеролов из крови в тканях-мишенях

По пути к тканям-мишеням **формирующиеся ЛПОНП** получают от **ЛПВП** аполипопротеины **апоС2** и **апоЕ**. Теперь они становятся «зрелыми» ЛПОНП. В капиллярах тканей-мишеней апоВ100 и апоЕ связываются с рецептором ЛПОНП, а апоС2 активирует **липопротеинлипазу** (ее активность также стимулирует инсулин). Липопротеинлипаза гидролизует триацилглицеролы в составе ЛПОНП, расщепляя их на жирные кислоты и глицерол. Их дальнейшая судьба зависит от типа ткани-мишени:

1) **в жировой ткани** жирные кислоты снова связываются с глицеролом и образуют триацилглицеролы — запасные вещества;
2) **в мышцах** жирные кислоты могут использоваться в качестве источника энергии;
3) **в различных тканях** из жирных кислот и глицерола синтезируются фосфолипиды для построения клеточных мембран.

Расщепление липопротеинов промежуточной и низкой плотности (ЛППП и ЛПНП)

В капиллярах периферических тканей под действием липопротеинлипазы из **ЛПОНП** образуются **ЛППП**, из которых затем формируются ЛПНП. В печени аполипопротеин апоВ100 частицы ЛПНП связывается с рецептором ЛПНП. Далее рецепторы интернализуются клеткой, где частицы ЛПНП распадаются на жирные кислоты, глицерол, аминокислоты и холестерол.

Нарушения метаболизма ЛПОНП

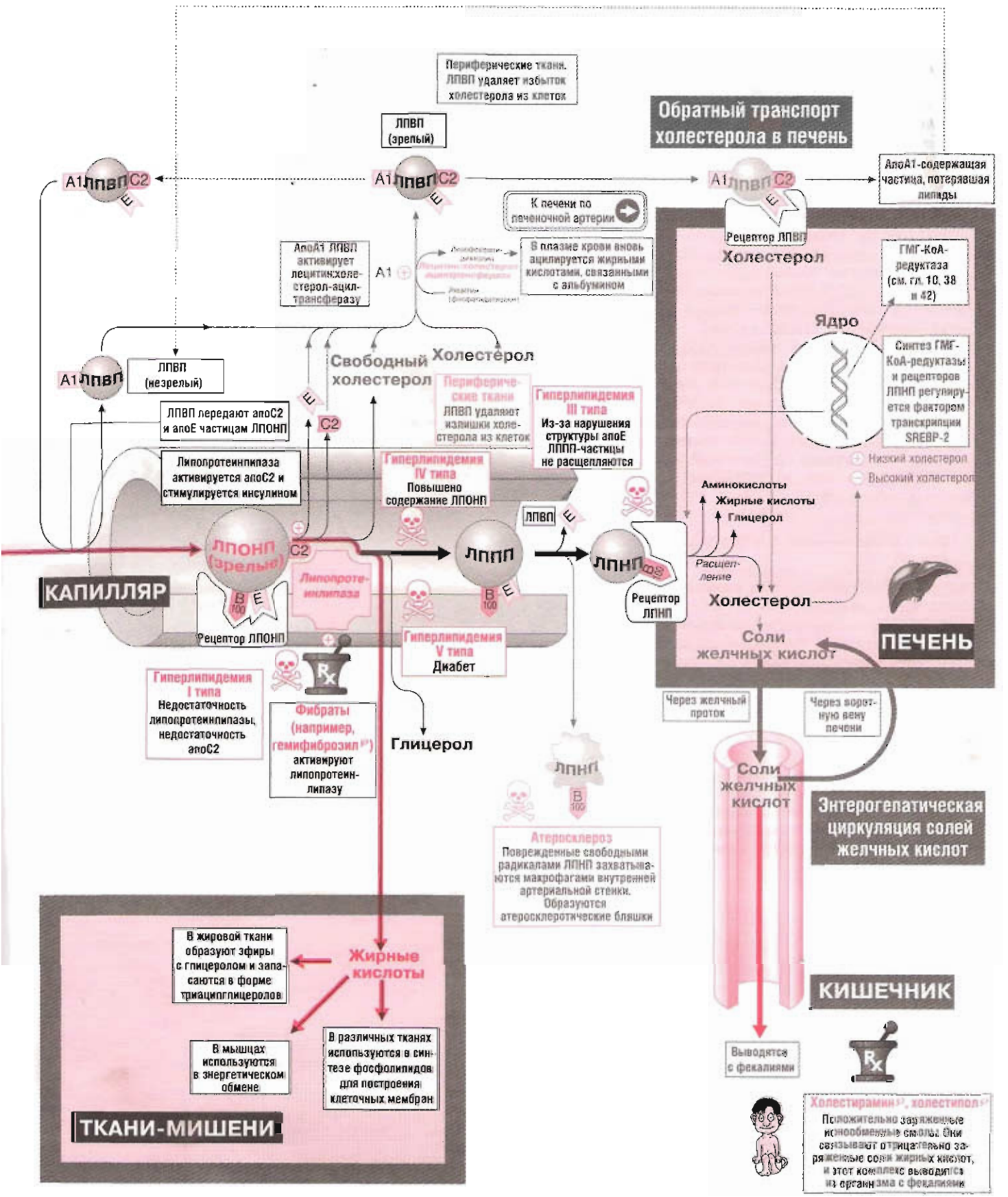
Гиперлипидемия III типа

Желтые прожилки на ладонях указывают на гиперлипидемию III типа. Это редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, при котором **нарушена структура молекул апоЕ**. В норме апоЕ связывают остаточные ЛПОНП и хиломикроны с рецептором, и происходит интернализация и последующее расщепление этих структур в клетке. Но при болезни этого не происходит, и в крови накапливаются остаточные компоненты ЛППП. При электрофорезе сыворотки крови проявляется характерная **широкая β-полоса**.

Рис. 40.1. Метаболизм ЛПОНП и ЛПВП.

Гиперлипидемия IV типа

Это дислипидемия, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, при которой образуется избыточное количество триацилглицеролов и соответственно ЛПОНП-частиц. При этом концентрация холестерола в сыворотке крови остается в пределах нормы или слегка повышена.


Периферические ткани. ЛПВП удаляет избыток холестерола из клеток
Обратный транспорт холестерола в печень
ЛПВП (зрелый)
АпоА1-содержащая частица, потерявшая липиды
К печени по печеночной артерии
Рецептор ЛПВП
Холестерол
ГМГ-КоА-редуктаза (см. гл. 10, 38 и 42)
Ядро
Синтез ГМГ-КоА-редуктазы и рецепторов ЛПНП регулируется фактором транскрипции SREBP-2
Низкий холестерол
Высокий холестерол
АпоА1 ЛПВП активирует лецитин:холестерол-ацилтрансферазу
В плазме крови вновь ацилируется жирными кислотами, связанными с альбумином
ЛПВП (незрелый)
Свободный холестерол
Холестерол
Периферические ткани ЛПВП удаляют излишки холестерола из клеток
Гиперлипидемия III типа Из-за нарушения структуры апоЕ ЛППП-частицы не расщепляются
ЛПВП передают апоС2 и апоЕ частицам ЛПОНП
Липопротеинлипаза активируется апоС2 и стимулируется инсулином
Гиперлипидемия IV типа Повышено содержание ЛПОНП
Аминокислоты
Жирные кислоты
Глицерол
Расщепление
ЛПОНП (зрелые)
ЛППП
ЛПНП
Рецептор ЛПОНП
Рецептор ЛПНП
Холестерол
Соли желчных кислот
ПЕЧЕНЬ
КАПИЛЛЯР
Липопротеинлипаза
Гиперлипидемия V типа Диабет
Гиперлипидемия I типа Недостаточность липопротеинлипазы, недостаточность апоС2
Фибраты (например, гемифиброзил®) активируют липопротеинлипазу
Глицерол
Через желчный проток
Через воротную вену печени
Соли желчных кислот
Энтерогепатическая циркуляция солей желчных кислот
КИШЕЧНИК
Атеросклероз Поврежденные свободными радикалами ЛПНП захватываются макрофагами внутренней артериальной стенки. Образуются атеросклеротические бляшки
Жирные кислоты
В жировой ткани образуют эфиры с глицеролом и запасаются в форме триацилглицеролов
В мышцах используются в энергетическом обмене
В различных тканях используются в синтезе фосфолипидов для построения клеточных мембран
ТКАНИ-МИШЕНИ
Выводятся с фекалиями
Холестирамин®, холестипол®
Положительно заряженные ионообменные смолы. Они связывают отрицательно заряженные соли жирных кислот, и этот комплекс выводится из организма с фекалиями

41 Метаболизм ЛПВП (обратный транспорт холестерола)

ЛПВП — «хорошие» липопротеины, которые удаляют излишки холестерола

Богатые холестеролом ЛПНП часто называют «плохими» липопротеинами. В отличие от них, ЛПВП являются «хорошими» липопротеинами. ЛПВП удаляют избыток холестерола из клеток и переносят его в печень, где холестерол преобразуется в соли желчных кислот.

ЛПВП получают холестерол из двух источников.

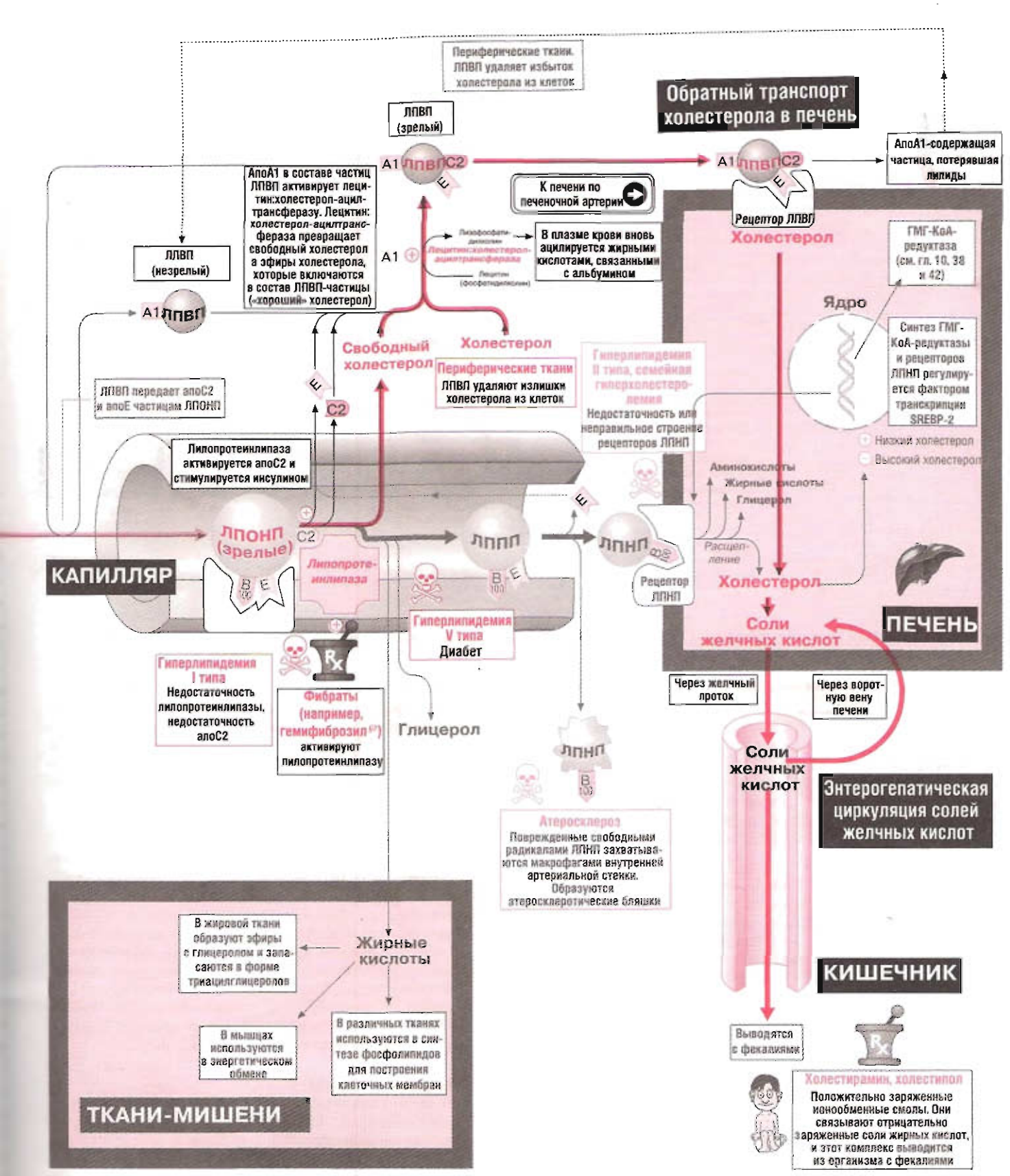
1) При действии липопротеинлипазы на липопротеины в первую очередь происходит гидролиз триацилглицеролов: они расщепляются на жирные кислоты и глицерол. Однако при этом процессе высвобождается и некоторое количество холестерола, который включается в состав ЛПВП и доставляется в печень, где происходит его утилизация.
2) **Белки-переносчики семейства ABC** — широко распространенные белки, содержащие АТФ-связывающий участок (*ATP-binding cassette*). Они транспортируют субстрат, используя энергию гидролиза АТФ. Семейство ABC является одним из самых больших известных семейств белков. Среди них есть и переносчик холестерола ABC-A1, который содержится во многих тканях (на рис. 41.1 не показан). Он переносит избыточный холестерол в частицы ЛПВП, а уже частицы ЛПВП поступают в печень, где холестерол утилизируется.

Удаление холестерола в виде солей желчных кислот

Из холестерола образуются **соли желчных кислот** (см. гл. 38), которые через желчный проток поступают в кишечник. Здесь соли желчных кислот эмульгируют жиры, облегчая их последующий гидролиз. Эмульгированные жиры гидролизуются липазой, секретируемой в кишечник поджелудочной железой. Примерно 95% солей желчных кислот всасывается в кишечнике и по воротной вене печени возвращается обратно в печень (так осуществляется **«энтерогепатическая циркуляция»**). Около 5% солей желчных кислот выводится с фекалиями.

Антихолестероловые препараты способны прерывать цикл энтерогепатической циркуляции. Эти препараты представляют собой положительно заряженные ионообменные смолы, которые связываются с отрицательно заряженными солями желчных кислот. Этот комплекс выводится с фекалиями.

Рис. 41.1. Метаболизм ЛПВП (обратный транспорт холестерола).


Периферические ткани. ЛПВП удаляет избыток холестерола из клеток
Обратный транспорт холестерола в печень
ЛПВП (зрелый)
АпоА1-содержащая частица, потерявшая липиды
К печени по печеночной артерии
АпоА1 в составе частиц ЛПВП активирует лецитин:холестерол-ацилтрансферазу. Лецитин: холестерол-ацилтрансфераза превращает свободный холестерол в эфиры холестерола, которые включаются в состав ЛПВП-частицы («хороший» холестерол)
Лецитин:холестерол-ацилтрансфераза
В плазме крови вновь ацилируется жирными кислотами, связанными с альбумином
ЛПВП (незрелый)
Рецептор ЛПВП
Холестерол
ГМГ-КоА-редуктаза (см. гл. 10, 38 и 42)
Ядро
Синтез ГМГ-КоА-редуктазы и рецепторов ЛПНП регулируется фактором транскрипции SREBP-2
Свободный холестерол
Холестерол
Периферические ткани
ЛПВП удаляют излишки холестерола из клеток
Гиперлипидемия II типа, семейная гиперхолестеролемия
Недостаточность или неправильное строение рецепторов ЛПНП
ЛПВП передает апоС2 и апоЕ частицам ЛПОНП
Липопротеинлипаза активируется апоС2 и стимулируется инсулином
Аминокислоты
Жирные кислоты
Глицерол
Расщепление
ЛПОНП (зрелые)
Липопротеинлипаза
ЛППЛ
ЛПНП
Рецептор ЛПНП
Холестерол
Соли желчных кислот
КАПИЛЛЯР
ПЕЧЕНЬ
Гиперлипидемия V типа
Диабет
Гиперлипидемия I типа
Недостаточность липопротеинлипазы, недостаточность апоС2
Фибраты (например, гемифиброзил)
активируют липопротеинлипазу
Глицерол
Через желчный проток
Через воротную вену печени
Соли желчных кислот
Энтерогепатическая циркуляция солей желчных кислот
Атеросклероз
Поврежденные свободными радикалами ЛПНП захватываются макрофагами внутренней артериальной стенки. Образуются атеросклеротические бляшки
Жирные кислоты
В жировой ткани образуют эфиры с глицеролом и запасаются в форме триацилглицеролов
В мышцах используются в энергетическом обмене
В различных тканях используются в синтезе фосфолипидов для построения клеточных мембран
ТКАНИ-МИШЕНИ
КИШЕЧНИК
Выводятся с фекалиями
Холестирамин, холестипол
Положительно заряженные ионообменные смолы. Они связывают отрицательно заряженные соли жирных кислот, и этот комплекс выводится из организма с фекалиями

42 Всасывание триацилглицеролов и холестерола, поступающих с пищей, и их удаление из крови; метаболизм хиломикронов

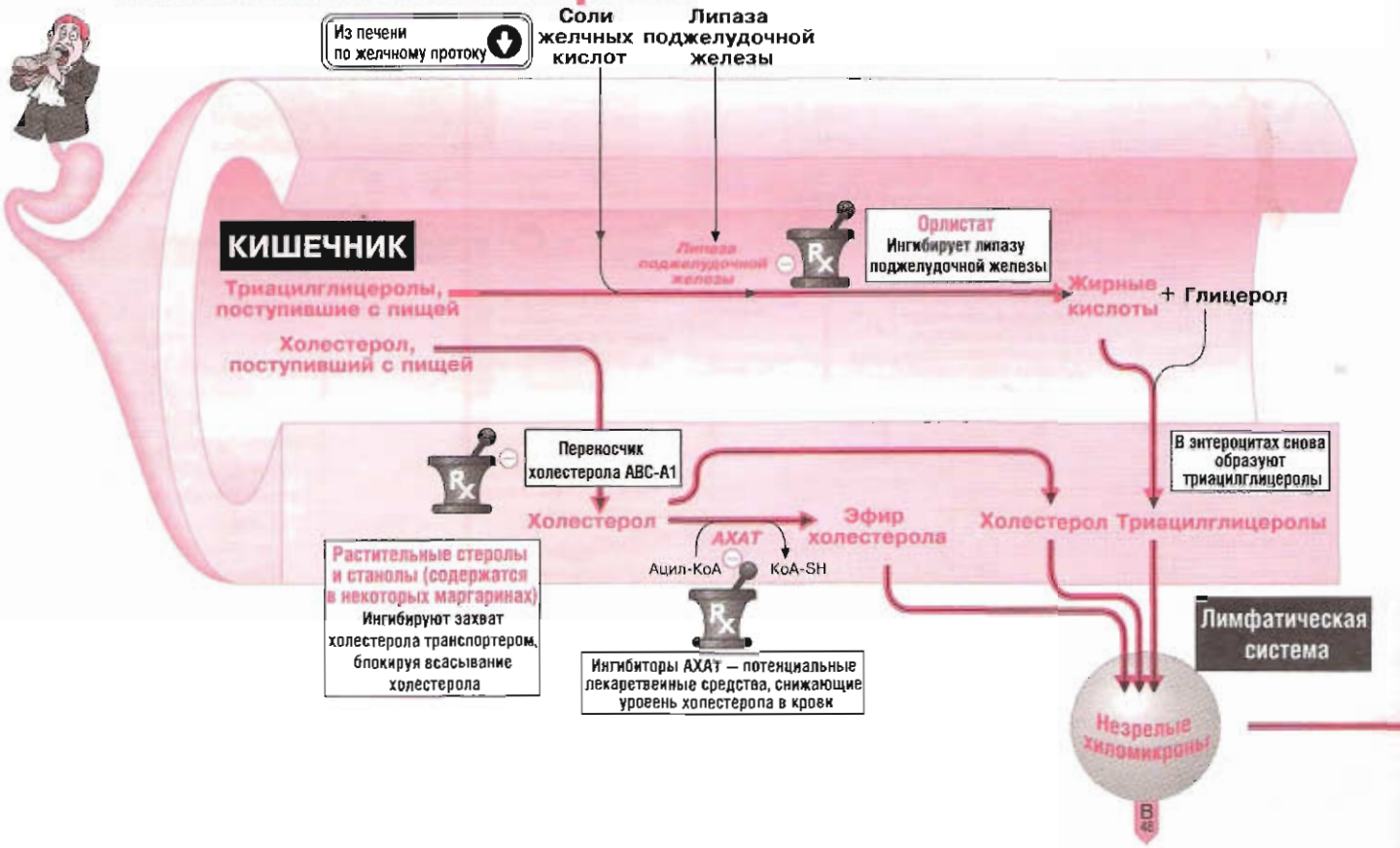


Рис. 42.1. Всасывание триацилглицеролов и холестерола, поступающих с пищей, и их удаление из крови. Метаболизм хиломикронов.

Всасывание триацилглицеролов, поступающих с пищей

Триацилглицеролы, поступающие с пищей, попадают в кишечник, где эмульгируются солями желчных кислот. Секретируемая в просвет кишечника липаза поджелудочной железы гидролизует эмульгированные триацилглицеролы, расщепляя их на жирные кислоты и глицерол. Жирные кислоты и глицерол всасываются клетками кишечника и вновь образуют сложные эфиры — триацилглицеролы.

Всасывание холестерола в кишечнике

Поступающий с пищей холестерол всасывается в энтероциты с помощью специфического переносчика холестерола в клетках кишечника ABC-A1 (см. гл. 41). В клетках ацил-КоА-**холестеролацилтрансфераза** (**АХАТ**) этерифицирует холестерол с образованием **гидрофобного** эфира холестерола. За счет этой реакции поддерживаются высокие темпы всасывания холестерола. Возможно, это хорошо в тех случаях, когда человек редко употребляет в пищу продукты, богатые холестеролом (например, мясные). Однако при обильном питании такое эффективное всасывание холестерола приносит только вред. Употребление маргаринов, обогащенных растительными стеролами, помогает уменьшить всасывание холестерола и снизить его содержание в крови. В настоящее время для снижения всасывания холестерола разрабатываются **ингибиторы ацил-КоА-холестеролацилтрансферазы**. Недавно появился новый лекарственный препарат — эзетимиб, который ингибирует всасывание холестерола (однако механизм его действия неясен).

Хиломикроны

Триацилглицеролы и эфиры холестерола покрываются оболочкой из фосфолипидов и **апоB48** и формируют незрелые **хиломикроны**. Энтероциты секретируют хиломикроны в лимфатическую систему, и хиломикроны с током лимфы достигают грудного протока. Здесь они попадают в кровь — в правую и левую подключичные вены.

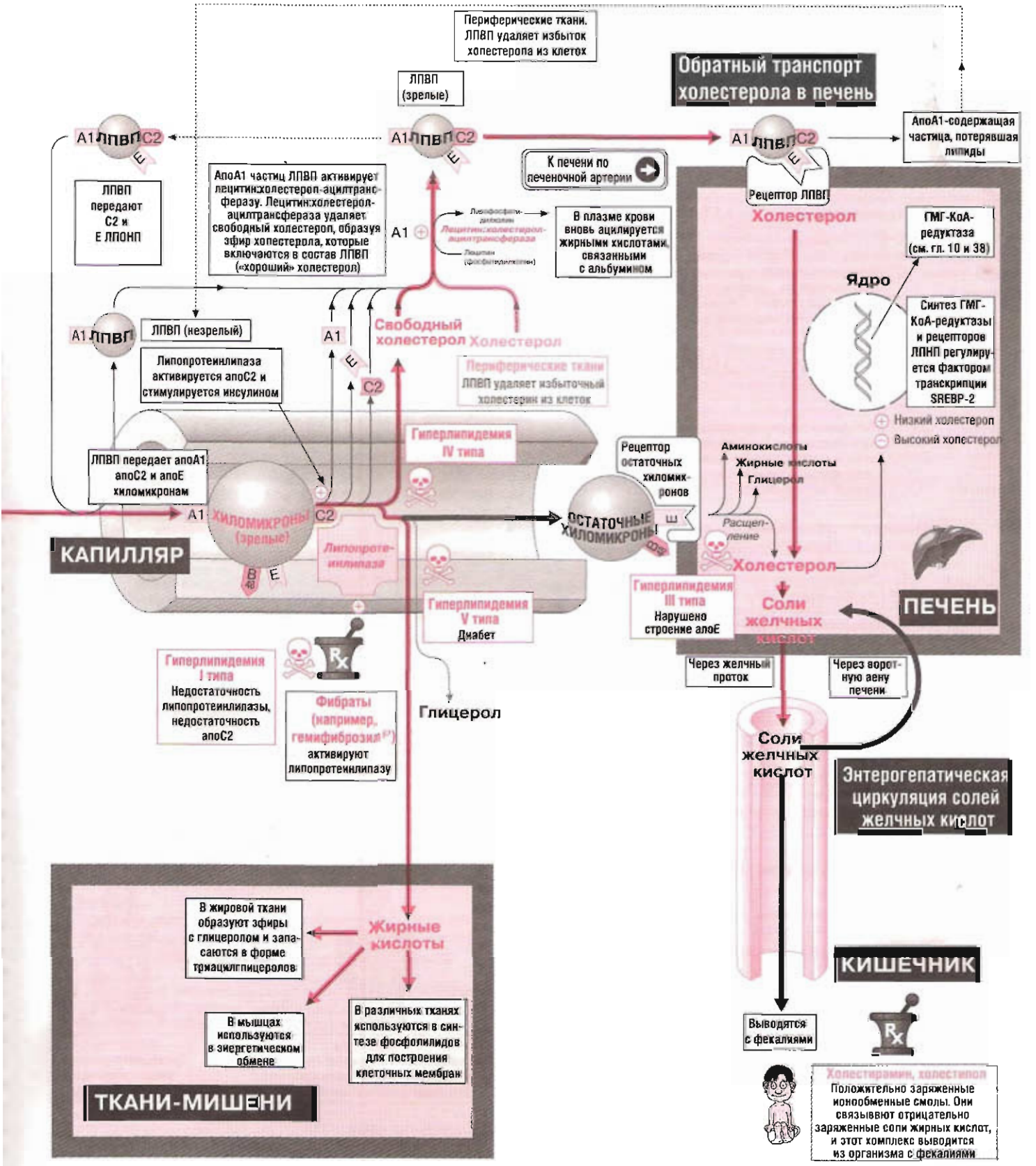
Удаление триацилглицеролов из крови

С током крови хиломикроны попадают в капилляры, где они получают от ЛПВП аполипопротеины **апоE** и **апоC2**. В тканях-мишенях хиломикроны связываются с липопротеинлипазой, которая ассоциирована с отрицательно заряженными протеогликанами. АпоC2 активирует липопротеинлипазу, и она гидролизует триацилглицеролы, расщепляя их на жирные кислоты и глицерол. Дальнейшая судьба жирных кислот зависит от типа ткани. В жировой ткани жирные кислоты и глицерол снова образуют триацилглицеролы, которые запасаются в жировой ткани. В мышцах жирные кислоты могут использоваться в качестве источника энергии.

Утилизация холестерола

При разрушении хиломикронов липопротеинлипазой высвобождается холестерол. Его связывают ЛПВП и переносят в печень, где он используется для синтеза солей желчных кислот.

Дополнительная литература: Frayn K.N. Metabolic Regulation: a Human Perspective. — 2nd ed. — Oxford: Blackwell Publishing, 2003.



Всасывание триацилглицеролов и холестерола, поступающих с пищей, и их удаление из крови; метаболизм хиломикронов

43 Стероидные гормоны: альдостерон, кортизол, андрогены и эстрогены

Кетоконазол и спиронолактон
Ингибируют синтез стероидных веществ, препятствуют развитию гирсутизма при поликистозе яичников

Синтез стероидов (см. гл. 38) → **Холестерол**

АКТГ ⊕
Десмолаза (продукт гена CYP11A)
Кетоконазол ⊖

Прегненолон → **17-гидроксипрегненолон** → **Дегидроэпиандростерон**
17-гидроксилаза (продукт гена CYP17)

Недостаточность 17-гидроксилазы
Врожденная гиперплазия надпочечников. Уровень альдостерона ↑, уровень кортизола ↓, уровень половых гормонов ↓. Новорожденные имеют женский фенотип, гипертензия, уровень K^+↓

Прогестерон → **17-α-гидроксипрогестерон** → **Андростендион**
17-гидроксилаза (продукт гена CYP17)

21-гидроксилаза (продукт гена CYP21)

Недостаточность 21-гидроксилазы
Врожденная гиперплазия надпочечников. Уровень альдостерона ↓, уровень кортизола ↓, уровень половых гормонов ↑, маскулинизация, женский ложный гермафродитизм, гипотензия, уровень Na^+ ↓, уровень K^+ ↑

21-гидроксилаза (продукт гена CYP21)

11-дезоксикортикостерон | **11-дезоксикортизол**

11-гидроксилаза (продукт гена CYP11)

Недостаточность 11-гидроксилазы
Врожденная гиперплазия надпочечников. Уровень альдостерона ↓, уровень кортизола ↓, уровень половых гормонов ↑, маскулинизация, гипертензия, поскольку 11-дезоксикортикостерон проявляет свойства минералокортикоидов

11-гидроксилаза (продукт гена CYP11)

Кортикостерон

Альдостеронсинтаза ⊕ ← Ангиотензин II, ↑ Ангиотензин-превращающий фермент; Ангиотензин I, ↑ Ренин; Ангиотензиноген

Альдостерон

Кортизол (гидрокортизон)

Ингибиторы ароматазы
Используются при лечении рака молочной железы ⊖ Ароматаза

Тестостерон → **Эстрон**

Финастерид и миноксидил
Используются для лечения алопеции, вызванной повышенным уровнем андрогенов

НАДН + H^+ → НАД$^+$: 5α-редуктаза ⊖

Недостаточность 5α-редуктазы

Дигидротестостерон

Дигидротестостерон действует в 4 раза сильнее, чем тестостерон

Эстрадиол

Альдостерон
Является минералокортикоидом. Он стимулирует обмен ионов K^+ на ионы Na^+ в почечных канальцах.
Реабсорбция Na^+↑, секреция K^+ ↓, секреция H^+ ↑

Кортизол
Является глюкокортикоидом. Катаболический стероидный гормон. Он стимулирует глюконеогенез, липолиз и распад белков тканей (см. гл. 32)

Андрогены
Анаболические стероидные гормоны. Стимулируют синтез белков и развитие вторичных мужских половых признаков

Эстрогены
Способствуют развитию женских вторичных половых признаков

Рис. 43.1. Биосинтез стероидных гормонов.

Стероидные гормоны

Существует четыре основных типа стероидных гормонов: **минералокортикоиды**, **глюкокортикоиды**, мужские половые гормоны (**андрогены**) и женские половые гормоны (эстрогены). Заметьте, что **андростендион** — предшественник **как** андрогенов, **так** и эстрогенов. В самом деле, по чьему-то меткому наблюдению, Ромео и Джульетта отличаются всего лишь кето-группой при 3-м атоме углерода и метильной группой при 10-м атоме углерода стероидного ядра.

Гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) — редкое заболевание, обусловленное опухолью коры надпочечников, секретирующей альдостерон. Из-за этого организм теряет ионы калия и водорода, которые выводятся с мочой. Развиваются гипокальциемия, метаболический алкалоз. Чаще встречается **вторичный гиперальдостеронизм**, который развивается из-за поражения почек или печени.

Хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)

Болезнь Аддисона — редкое заболевание с возможным летальным исходом. Причина болезни — атрофия надпочечников, которая приводит к **сниженной секреции альдостерона и кортизола**. Болезнь характеризуется низким артериальным давлением, потерей ионов натрия с мочой, снижением массы тела и пигментацией слизистых оболочек. Недостаточность коры надпочечников развивается также из-за нарушения функционирования гипофиза, сопровождающегося нарушением образования адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Гиперкортицизм: синдром Кушинга

Кортизол секретируется корой надпочечников в ответ на стресс и голодание. Он стимулирует расщепление жиров, а также **образование глюкозы** из аминокислот, образующихся при распаде белков тканей. Таким образом, кортизол — **катаболический стероидный гормон**, который секретируется при голодании. Природные стероиды этого типа или их синтетические аналоги (в частности, дексаметазон) называются **глюкокортикоидами**. Секреция кортизола регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Сначала гипоталамус секретирует **кортиколиберин**, который стимулирует секрецию **АКТГ** передней доли гипофиза. Затем АКТГ стимулирует секрецию **кортизола** корой надпочечников. При избыточной продукции кортизола развивается синдром Кушинга. Синдром Кушинга может возникать по четырем причинам: **ятрогенно**, при **аденоме гипофиза**, при **аденоме** или **карциноме надпочечников**, **а также** при **эктопическом** образовании **АКТГ**.

1) Самым распространенным является ятрогенный* синдром Кушинга.
2) Впервые синдром был описан Кушингом у больного с редкой первичной аденомой гипофиза, секретирующей АКТГ. Такое состояние называется болезнью Кушинга.
3) В дальнейшем были описаны больные с первичной опухолью надпочечника — доброкачественной (аденома) или злокачественной (карцинома), при которой уровень кортизола в крови был повышен, но уровень АКТГ был понижен.
4) Эктопическое образование АКТГ происходит, например, при мелкоклеточном раке легкого.

При синдроме Кушинга больные имеют характерный внешний вид — лунообразное лицо, худые ноги и руки при выраженном ожирении туловища, и их фигура напоминает грушу на ножках-спичках. Это вызвано накоплением висцерального жира при этой болезни. Сначала может показаться, что развитие **ожирения** при высоком уровне **катаболического** гормона (кортизола) противоречит всякому здравому смыслу. Однако надо вспомнить, что кортизол стимулирует глюконеогенез, и в крови повышается уровень глюкозы, что, в свою очередь, вызывает усиление секреции инсулина. При синдроме Кушинга уровень кортизола в крови высок настолько, что даже **повышенное содержание инсулина не может снизить концентрацию глюкозы в крови.** Но в висцеральной жировой ткани действие инсулина оказывается более сильным, чем действие кортизола, и инсулин стимулирует экспрессию гена **липопротеинлипазы**. Это способствует накоплению жира, и прежде всего **висцерального**, а не подкожного: ожирение происходит там, где выше скорость кровотока и где выше число адипоцитов.

Половые гормоны

Нарушение синтеза андрогенов: недостаточность 5-α-редуктазы

Дигидротестостерон образуется из тестостерона под действием фермента 5-α-редуктазы. При недостаточности 5-α-редуктазы реакция блокируется и в крови повышается соотношение тестостерон/дигидротестостерон (рис. 43.1). Дигидротестостерон в 4 раза активнее, чем тестостерон, поэтому новорожденные мальчики при недостаточности 5-α-редуктазы имеют половые органы неопределенной принадлежности. Главная задача в таких случаях — правильное определение пола.

Ингибиторы 5-α-редуктазы

Финастерид и **миноксидил** используются для лечения андрогенной алопеции. Финастерид также применяется при доброкачественной гипертрофии предстательной железы для уменьшения ее размеров. **Флутамид** блокирует рецептор тестостерона и используется в лечении карциномы предстательной железы.

Ингибиторы ароматазы: новые лекарства против рака молочной железы

Ингибиторы ароматазы, например **анастрозол**, **летрозол** и **эксеместан**, блокируют синтез эстрогенов из андростендиона. Это новые лекарства, разработанные для лечения рака молочной железы (см. рис. 43.1). Клинические испытания летрозола оказались настолько успешными, что их пришлось остановить: врачи посчитали неэтичным продолжать давать плацебо добровольцам из контрольной группы.

---

* Ятрогенный синдром Кушинга также называют экзогенным или лекарственным синдромом Кушинга, так как обусловлен длительным лечением глюкокортикоидами или другими стероидами. (*Примеч. ред.*)

44 Цикл мочевины и краткий обзор катаболизма аминокислот

При катаболизме аминокислот образуются ионы аммония (NH_4^+)

В желудке белки гидролизуются под действием пепсина с образованием аминокислот. Дальнейший гидролиз белков и всасывание аминокислот проходят в кишечнике. Часть этих аминокислот используется для биосинтеза белков, в том числе при восстановлении поврежденных тканей, биосинтеза гормонов, пиримидинов, пуринов и т.д. Избыток аминокислот может использоваться в глюконеогенезе или в энергетическом обмене. Но при катаболизме аминокислот образуются очень токсичные **ионы аммония** (NH_4^+). Чтобы обезопасить организм от их действия, ферменты превращают ионы NH_4^+ в нетоксичную мочевину, которая сразу выводится почками.

В цикле мочевины из ионов аммония образуется мочевина

При катаболизме аминокислот ионы NH_4^+ образуются либо непосредственно при дезаминировании некоторых аминокислот, либо сначала в результате трансаминирования образуется **глутамат**, который затем дезаминируется, образуя NH_4^+ (рис. 44.1). Затем ион аммония реагирует с **ионом бикарбоната** и двумя молекулами **АТФ** с образованием **карбамоилфосфата** (реакцию катализирует карбамоилфосфатсинтетаза*). Карбамоилфосфат реагирует с **орнитином**, образуя (под действием фермента **орнитин-карбамоилтрансферазы**) **цитруллин**. Затем с **цитруллином** связывается аспартат (он является донором второй аминогруппы мочевины) и образуется **аргининосукцинат**, который расщепляется на фумарат и **аргинин**. Наконец, аргинин в реакции гидролиза под действием аргиназы расщепляется на **мочевину** и орнитин, и орнитин вновь поступает в цикл образования мочевины.

*Примечание: не путайте упомянутую **карбамоилфосфатсинтетазу** с **карбамоилфосфатсинтетазой II**, которая участвует в синтезе пиримидинов (см. гл. 50).*

Нарушения цикла мочевины: недостаточность орнитин-карбамоилтрансферазы

Существует целый ряд довольно редких нарушений цикла образования мочевины. Самое распространенное среди них — **недостаточность орнитин-карбамоилтрансферазы**, наследственное Х-сцепленное заболевание. При тяжелом течении болезни новорожденные мальчики быстро умирают из-за отравления аммиаком. Но у некоторых мальчиков встречаются и легкие формы заболевания. У девочек-гетерозигот клинические проявления болезни варьируют широко: иногда болезнь протекает бессимптомно.

В 1990-х гг. все возлагали надежды, что **генная терапия** поможет вылечить недостаточность орнитин-карбамоилтрансферазы. Больным с легкими формами недостаточности вводили в печень соответствующий ген с использованием аденовирусного вектора. Однако у 17 больных перенос генов был выражен слабо, а когда 18-й больной умер от осложнений, клинические испытания были запрещены.

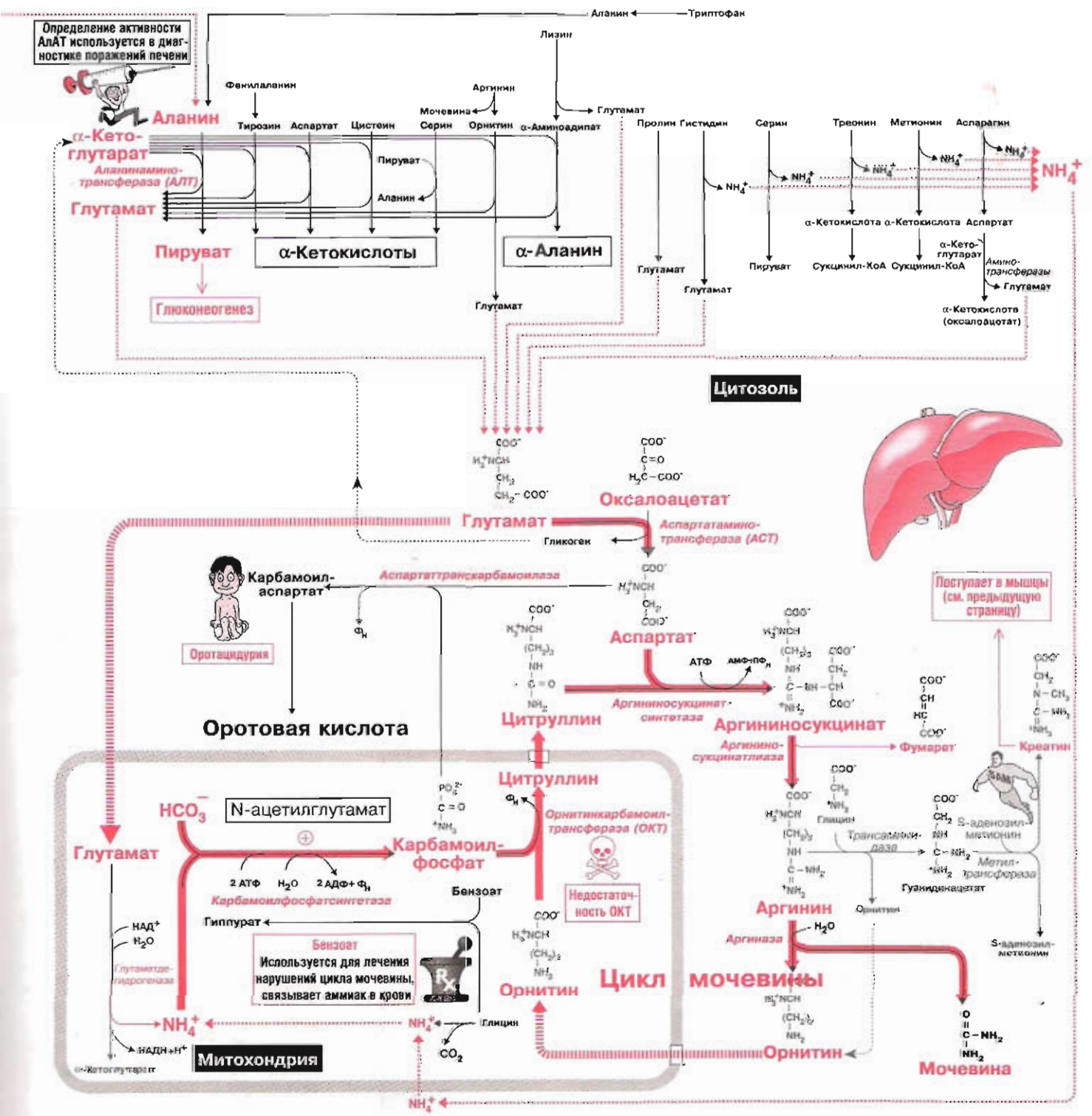
При недостаточности **орнитин-карбамоилтрансферазы** **карбамоилфосфат** накапливается в цитозоле клеток и превращается в оротовую кислоту. Эту реакцию катализирует аспартаттранскарбамоилаза (см. «Биосинтез пиримидинов», гл. 50). Оротовая кислота обнаруживается в моче, и этот показатель используется в диагностике заболевания.

Рис. 44.1. Краткий обзор катаболизма аминокислот и детоксикации ионов NH_4^+ путем образования мочевины.

Креатин

Предшественником креатина является аргинин. Он реагирует с АТФ с образованием креатинфосфата (см. гл. 14). Креатин в форме креатинина выводится с мочой.

* В отечественных учебниках этот фермент принято называть карбамоилфосфатсинтетаза I. (*Примеч. ред.*)


Определение активности АлАТ используется в диагностике поражений печени
Аланин
Триптофан
Лизин
Фенилаланин
Аргинин
Мочевина
Глутамат
Тирозин
Аспартат
Цистеин
Серин
Орнитин
α-Аминоадипат
Пролин
Гистидин
Серин
Треонин
Метионин
Аспарагин
α-Кето-глутарат
Аланинамино-трансфераза (АЛТ)
Пируват
Аланин
Глутамат
Пируват
α-Кетокислоты
α-Аланин
Глюконеогенез
Глутамат
Глутамат
Глутамат
α-Кетокислота
α-Кетокислота
Аспартат
Пируват
Сукцинил-КоА
Сукцинил-КоА
α-Кето-глутарат
Амино-трансферазы
Глутамат
α-Кетокислота (оксалоацетат)
NH4+
Цитозоль
Оксалоацетат
Глутамат
Аспартатамино-трансфераза (АСТ)
Гликоген
Карбамоил-аспартат
Аспартаттранскарбамоилаза
Оротацидурия
Аспартат
Оротовая кислота
Цитруллин
Аргининосукцинат-синтетаза
АТФ
АМФ+ПФн
Аргининосукцинат
Аргинино-сукцинатлиаза
Фумарат
Поступает в мышцы (см. предыдущую страницу)
Креатин
Цитруллин
Орнитинкарбамоил-трансфераза (ОКТ)
Недостаточность ОКТ
HCO3−
N-ацетилглутамат
Глутамат
Карбамоил-фосфат
2 АТФ
H2O
2 АДФ+Фн
Карбамоилфосфатсинтетаза
Бензоат
Гиппурат
Бензоат
Используется для лечения нарушений цикла мочевины, связывает аммиак в крови
НАД+
H2O
Глутаматде-гидрогеназа
NH4+
НАДН+H+
α-Кетоглутарат
Митохондрия
Орнитин
Цикл мочевины
Глицин
CO2
Аргинин
Аргиназа
H2O
Трансамини-даза
Глицин
Гуанидинацетат
Орнитин
S-аденозил-метионин
Метил-трансфераза
S-аденозил-метионин
Орнитин
Мочевина

45 Заменимые и незаменимые аминокислоты

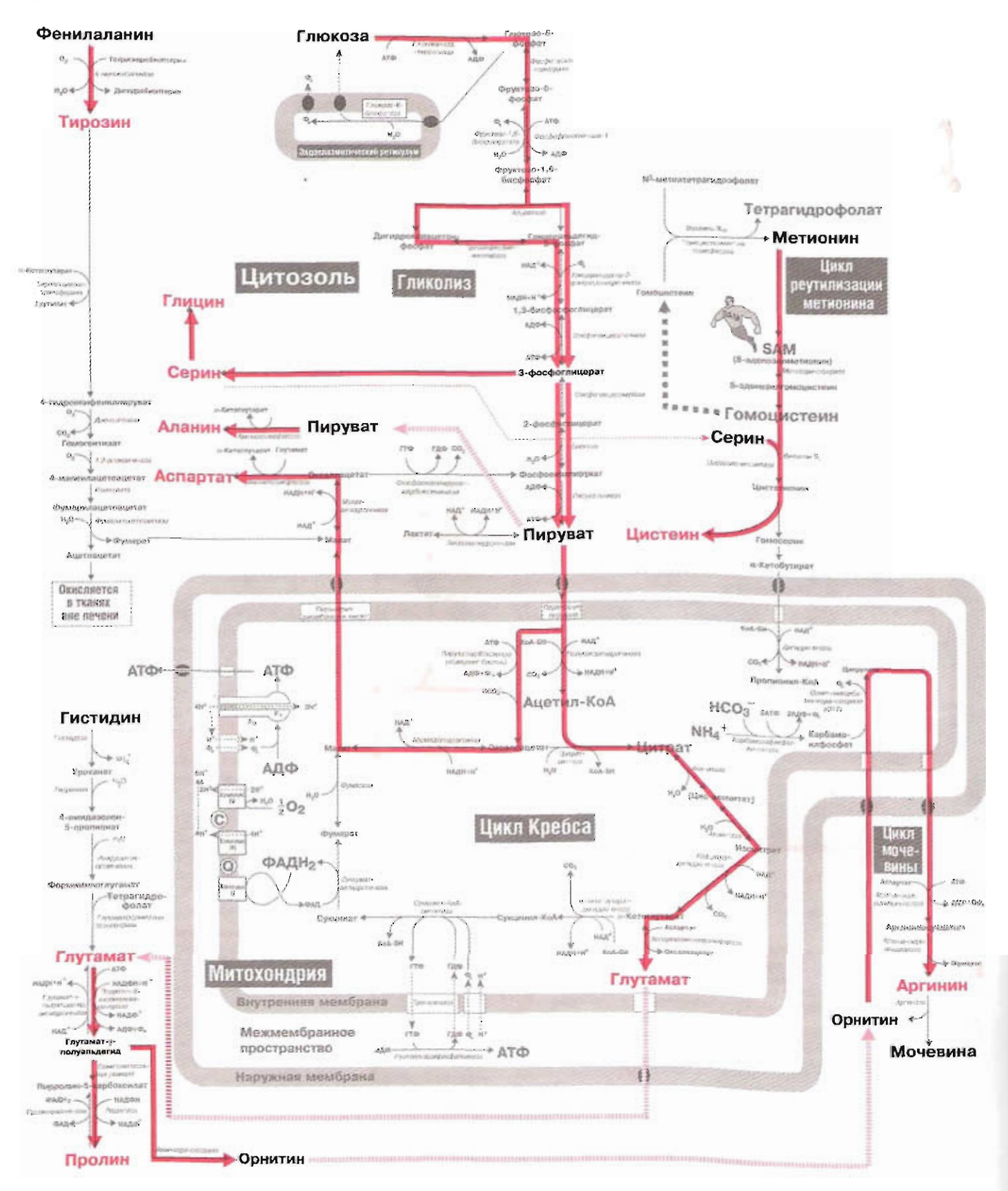


Рис. 45.1. Биосинтез заменимых аминокислот.

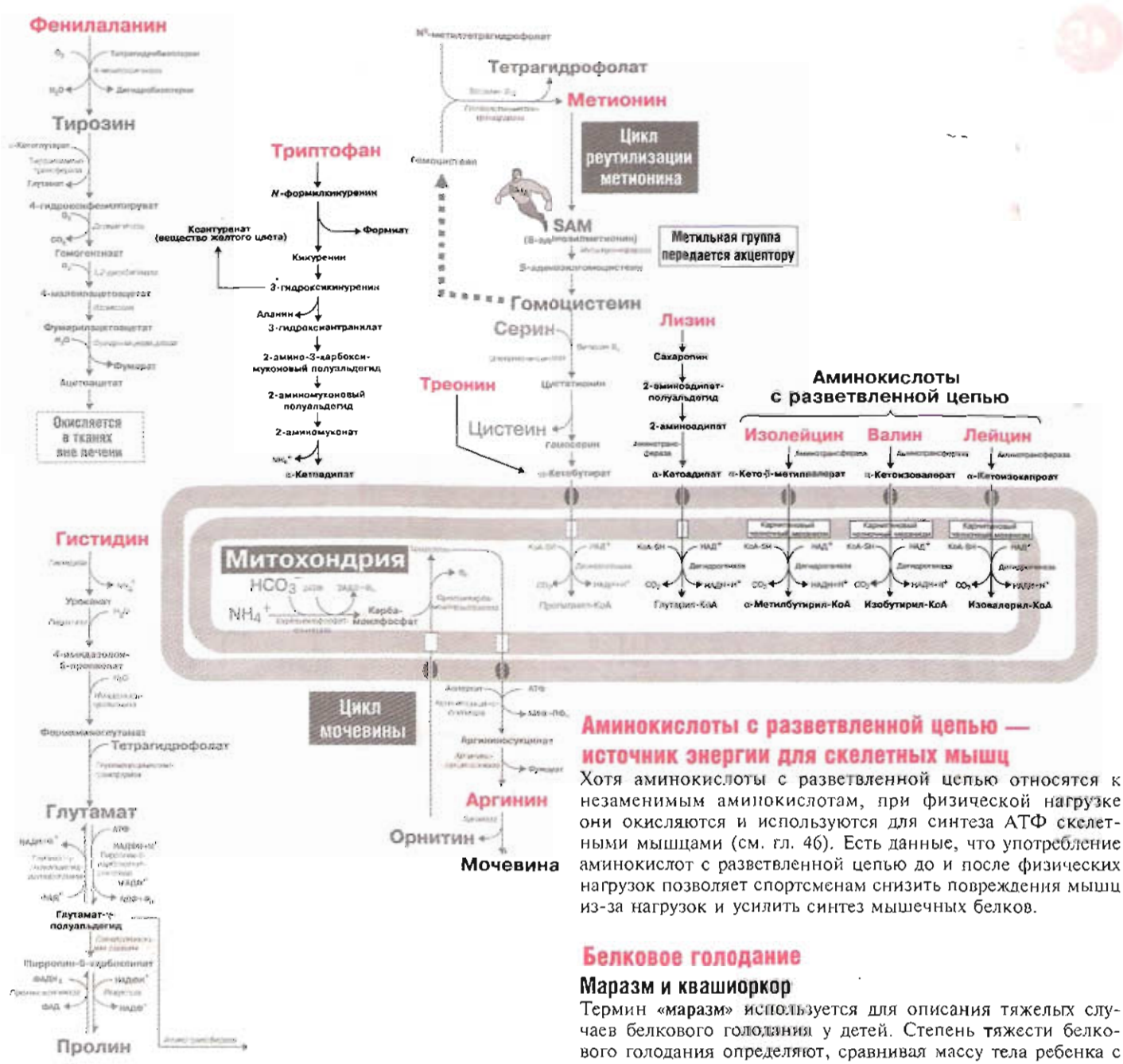


Рис. 45.2. Катаболизм незаменимых аминокислот.

Заменимые аминокислоты

Растения могут синтезировать все необходимые им аминокислоты. Животные (в том числе и человек) способны синтезировать только половину из нужных им аминокислот: Тир, Гли, Сер, Ала, Асп, Цис, Глу, Про (рис. 45.1). Такие аминокислоты называются **заменимыми**.

Незаменимые аминокислоты

Незаменимые аминокислоты — те, которые не могут быть синтезированы в организме человека. К ним относятся Фен, Вал, Трп, Тре, Иле, Мет, Гис, Арг, Лей и Лиз (*правда, многие считают, что Арг и Гис необходимы только детям в период роста*). Катаболизм незаменимых аминокислот показан на рис. 45.2.

Аминокислоты с разветвленной цепью — источник энергии для скелетных мышц

Хотя аминокислоты с разветвленной цепью относятся к незаменимым аминокислотам, при физической нагрузке они окисляются и используются для синтеза АТФ скелетными мышцами (см. гл. 46). Есть данные, что употребление аминокислот с разветвленной цепью до и после физических нагрузок позволяет спортсменам снизить повреждения мышц из-за нагрузок и усилить синтез мышечных белков.

Белковое голодание

Маразм и квашиоркор

Термин **«маразм»** используется для описания тяжелых случаев белкового голодания у детей. Степень тяжести белкового голодания определяют, сравнивая массу тела ребенка с нормальной массой для данной возрастной категории. Здесь приведена одна из возможных классификаций. При **нормальном питании** масса тела ребенка составляет **90–110%** нормы, при **легкой гипотрофии — 75–90%, при тяжелой гипотрофии (маразме) — менее 60% нормы**.

Если при истощении наблюдаются **отеки**, используют термин **«квашиоркор»**, а в крайне тяжелых случаях — **«маразм-квашиоркор»**.

Белковое голодание часто развивается у госпитализированных больных, особенно у лиц пожилого возраста. Из-за белкового голодания плохо идут процессы заживления ран, появляются пролежни.

Кахексия

Кахексия — крайняя степень истощения организма, общая атрофия. Как правило, развивается во взрослом возрасте из-за недоедания. При кахексии атрофируются жировая ткань, кишечник, поджелудочная железа и мышцы. Кахексия обычно развивается на поздних стадиях тяжелых заболеваний (в частности, при раке).

46 Метаболизм аминокислот: получение энергии в виде АТФ, образование глюкозы и кетоновых тел

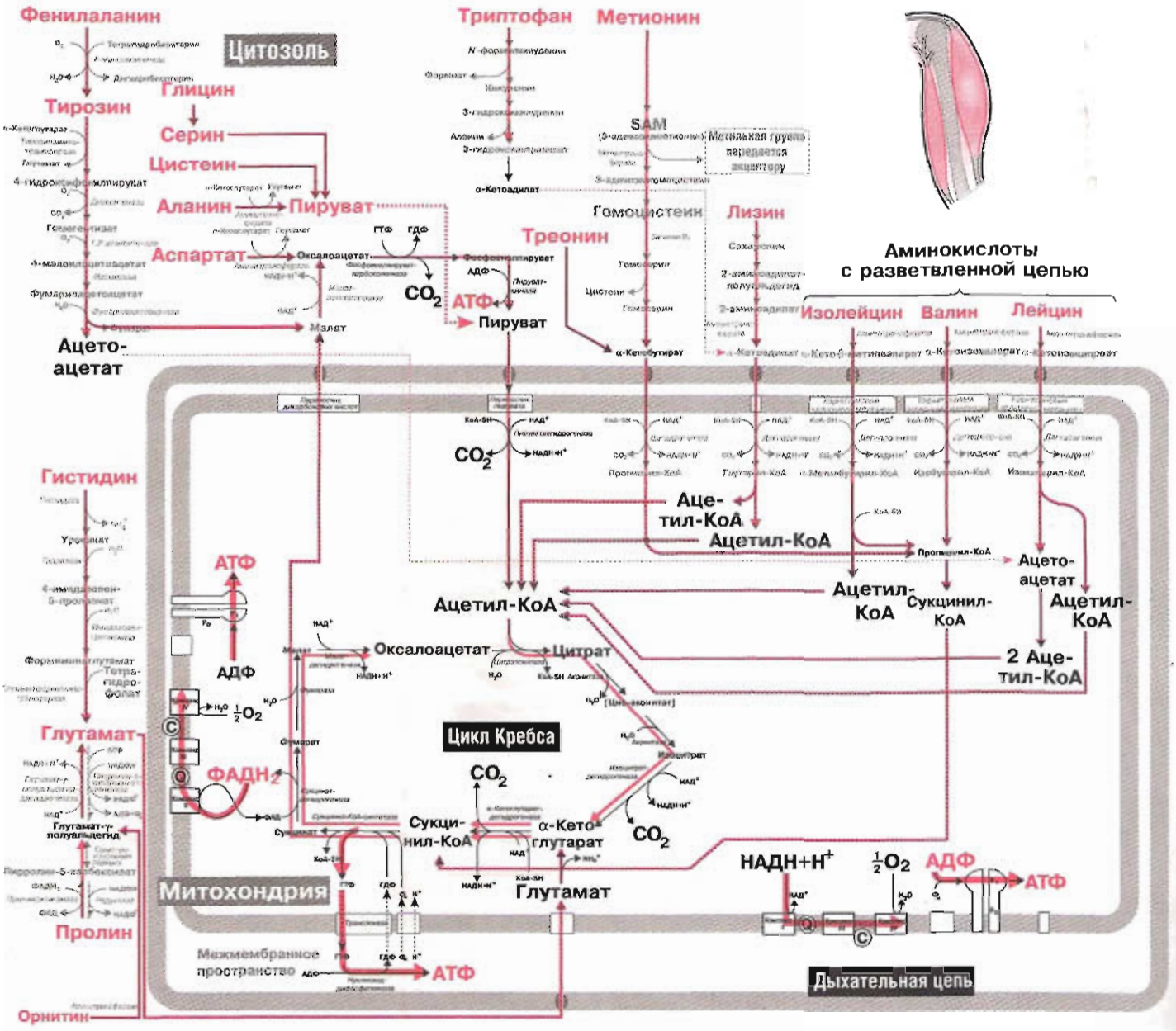


Рис. 46.1. Окисление аминокислот для получения энергии в виде АТФ.

Катаболизм аминокислот для получения энергии в виде АТФ

Распространенная ошибка большинства учебников — представление о том, что углеродные «скелеты» аминокислот окисляются в цикле Кребса. Следует помнить, что **в цикле Кребса окисляется ацетил-КоА — до 2 молекул** CO_2. Таким образом, чтобы **полностью окислить аминокислоту, прежде ее надо преобразовать в ацетил-КоА.** Так и происходит с большей частью аминокислот: из них образуется ацетил-КоА, который затем поступает в цикл Кребса (рис. 46.1). В процессе его окисления образуются НАДН и $ФАДН_2$, необходимые для синтеза АТФ в дыхательной цепи. *Примечание: некоторые аминокислоты — гистидин, глутамат, пролин и орнитин — вступают в цикл Кребса в виде α-кетоглутарата. α-Кетоглутарат частично окисляется в цикле Кребса ферментом α-кетоглутаратдегидрогеназой с высвобождением одной молекулы* CO_2. *Неиспользованная часть углеродного «скелета» теперь должна покинуть митохондрию, чтобы после ряда превращений вновь оказаться в ней в виде ацетил-КоА. И только потом он будет полностью окислен в цикле Кребса.*

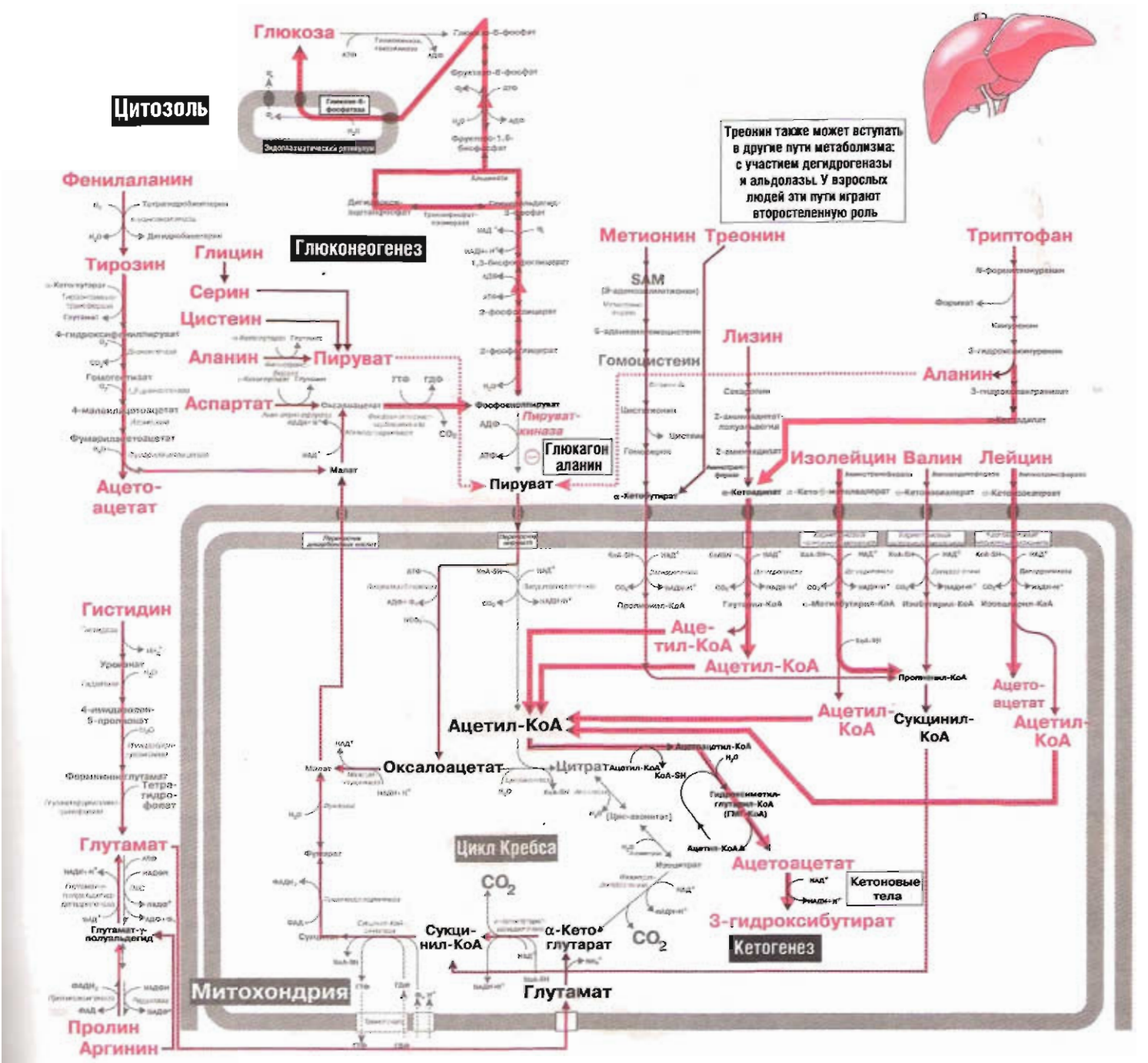


Рис. 46.2. Метаболизм аминокислот в печени при голодании. Образование глюкозы и кетоновых тел. ПКС — пирролин-5-карбоксилатсинтетаза.

Образование глюкозы и/или кетоновых тел из аминокислот

Образование глюкозы и/или кетоновых тел из аминокислот показано на рис. 46.2.

К ***гликогенным аминокислотам*** относятся глицин, серин, цистеин, аланин, аспартат, гистидин, глутамат, пролин, аргинин, метионин, треонин и валин.

К ***кетогенным аминокислотам*** относятся лизин и лейцин.

Существуют аминокислоты, которые **одновременно** являются и ***кетогенными, и гликогенными***. Это фенилаланин, тирозин, изолейцин и триптофан. При метаболизме этих аминокислот образуются промежуточные соединения, из которых можно синтезировать и глюкозу, и кетоновые тела.

47 Нарушения обмена аминокислот: болезнь кленового сиропа, гомоцистинурия, цистинурия, алкаптонурия и альбинизм

Болезнь кленового сиропа

Болезнь кленового сиропа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причина болезни — недостаточность **дегидрогеназы α-кетокислот с разветвленной цепью** (рис. 47.1). Эти α-кетокислоты образуются из аминокислот с разветвленной цепью — **изолейцина**, **валина** и **лейцина**. При недостаточности фермента они накапливаются и выводятся с мочой, придавая ей характерный запах кленового сиропа. И **аминокислоты с разветвленной цепью**, и **α-кетокислоты с разветвленной цепью** относятся к нейротоксичным веществам. Если они накапливаются в крови, развиваются тяжелые неврологические нарушения, возможны отек головного мозга, умственная отсталость. Для лечения болезни необходимо употреблять в пищу продукты с низким содержанием этих аминокислот.

Гомоцистинурия

Не так давно повышенную концентрацию **гомоцистеина** в крови включили в факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Впрочем, уже довольно давно было замечено, что без лечения при гомоцистинурии часто развиваются поражения сосудов. Кроме того, у таких больных нарушается структура хрящевой ткани, что приводит к остеопорозу, смещению хрусталика глаза и долихостеномелии (от греческого *dolicho* — длинный, *stenos* — узкий, *melos* — конечность; эта аномалия также называется «паучьей кистью»). Классическая форма гомоцистинурии развивается при нарушении работы **цистатионин-β-синтазы**. При недостаточности другого фермента — **метионинсинтазы** (метилтетрагидрофолатгомоцистеинметилтрансферазы) — наблюдается гипергомоцистинурия.

Обратите внимание на орфографию: при гомоцистинурии повышен сывороточный гомоцистеин.

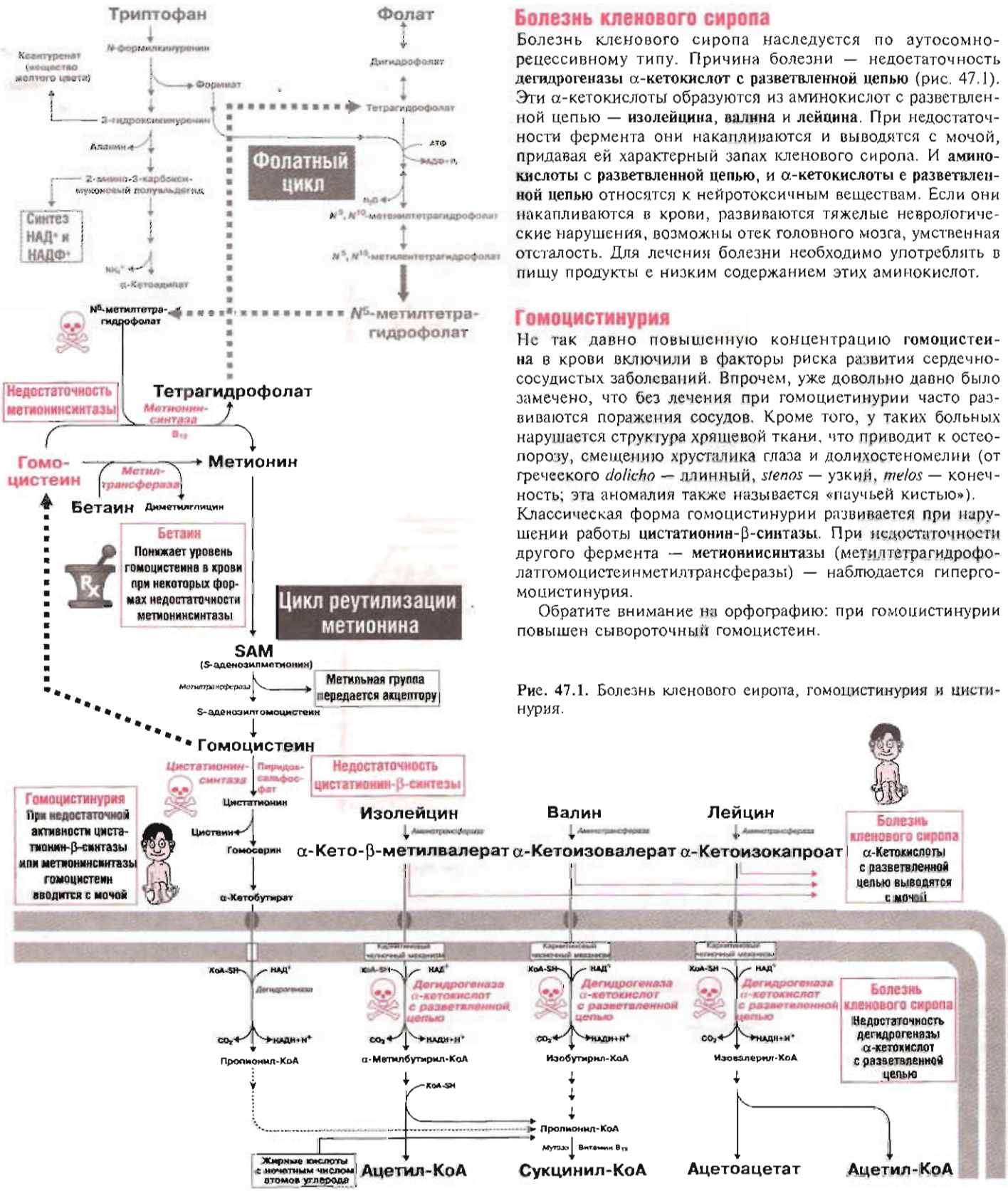


Рис. 47.1. Болезнь кленового сиропа, гомоцистинурия и цистинурия.

Рис. 47.2. Альбинизм и алкаптонурия.

Недостаточность метионинсинтазы

Метионинсинтаза — B_{12}-зависимый фермент, который в качестве кофермента использует **N^5-метилтетрагидрофолат** (рис. 47.1). Этот фермент катализирует перенос метильной группы с N^5-метилтетрагидрофолата на **гомоцистеин** с образованием **метионина**. При недостаточности метионинсинтазы накапливается гомоцистеин, что приводит к гипергомоцистинемии, мегалобластной анемии и задержке умственного развития. В ряде случаев состояние больных улучшается при приеме фолатов и витамина B_{12}. Кроме того, можно принимать **бетаин**: в этом случае используется обходной метаболический путь, в котором бетаин отдает метильную группу гомоцистеину для образования метионина.

Недостаточность цистатионин-β-синтазы

Недостаточность цистатионин-β-синтазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу (рис. 47.1). Это самая распространенная причина гомоцистинурии. Среди всех нарушений аминокислотного обмена недостаточность цистатионин-β-синтазы находится на втором месте по излечимости. Так, в ряде случаев состояние больных улучшается при приеме пиридоксина, однако многим больным он не помогает. Пероральное употребление **бетаина** нередко способствует эффективному снижению уровня гомоцистеина в сыворотке крови.

Цистинурия

Цистинурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При цистинурии нарушено обратное всасывание некоторых аминокислот в почечных канальцах: цистина, орнитина, аргинина и лизина. **Цистин** (димер **цистеина**, см. гл. 6) плохо растворим в воде и накапливается в канальцевой жидкости, образуя камни в почках и мочевом пузыре (развивается так называемый **цистиновый уролитиаз**). Свое название цистин получил после того, как в мочевом пузыре (*cyst*) были обнаружены цистиновые камни.

Алкаптонурия

Алкаптонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это легкое заболевание, которое никак не влияет на продолжительность жизни. Причина развития алкаптонурии — **недостаточность оксидазы гомогентизиновой кислоты** (рис. 47.2). Накапливающаяся **гомогентизиновая кислота** выводится вместе с мочой и постепенно окисляется на воздухе в пигмент черного цвета. Обычно болезнь выявляется, когда родители замечают **черные пятна** на пеленках и подгузниках.

Кроме того, следы пигмента постепенно накапливаются и в тканях, особенно в **хрящевой**. В четвертой декаде жизни они придают ушному хрящу голубовато-черную или серую окраску.

Альбинизм (глазокожный альбинизм)

Альбинизм — нарушение синтеза или обмена кожного пигмента **меланина** (см. рис. 47.2). Глазокожный альбинизм I типа развивается из-за нарушения структуры **тирозиназы** и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При этом заболевании в волосах, глазах и коже полностью отсутствует пигмент. Из-за отсутствия меланина в коже у таких больных повышен риск развития рака кожи.

48 Метаболизм фенилаланина и тирозина в норме и при патологии

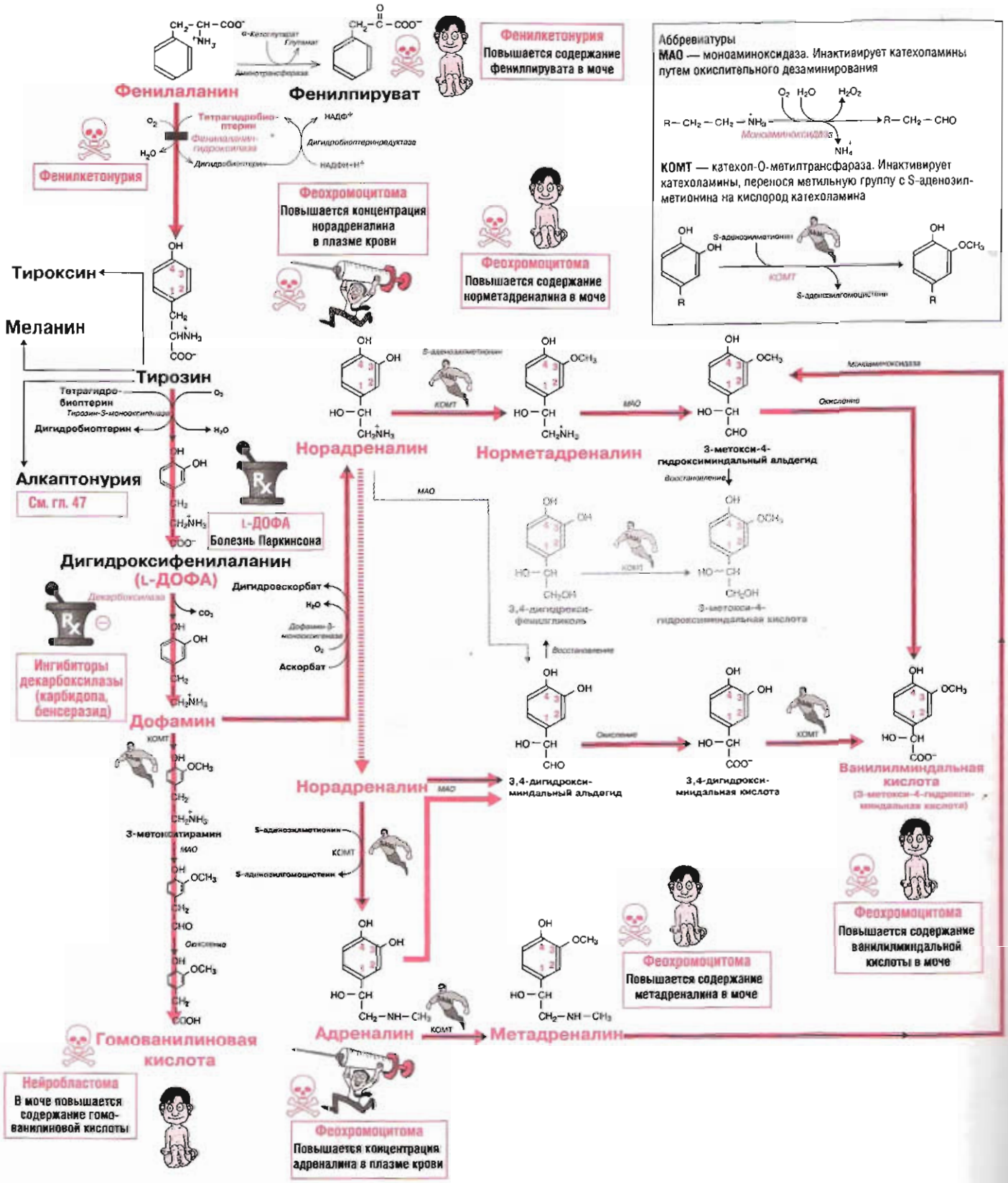


Рис. 48.1. Метаболизм фенилаланина и тирозина в норме и патологии.

Метаболизм фенилаланина и тирозина в норме

Фенилаланин — незаменимая аминокислота. При окислении 4-го атома углерода ароматического кольца фенилаланина образуется тирозин. Катализирует эту реакцию **фенилаланингидроксилаза** (ее другое название — фенилаланин-4-монооксигеназа), а кофактор этого фермента является **тетрагидробиоптерин** (BH_4). Тирозин — предшественник катехоламинов: **дофамина, норадреналина и адреналина,** а также гормонов щитовидной железы (**трийодтиронина** и **тироксина**). Название «адреналин» имеет латинское происхождение и отражает место синтеза этого гормона — *«над почкой»*. Американцы в погоне за независимостью называют этот же гормон «**эпинефрином**» (что значит *«над почкой»* по-гречески). Итак, название гормона связано с органом, где происходит его секреция — с мозговым веществом надпочечника. Англичане называют надпочечник *«adrenal gland»*, американцы — *«epinephral gland»*.

Нарушение метаболизма фенилаланина. Фенилкетонурия

Фенилкетонурия — наследственная болезнь, при которой нарушен метаболизм фенилаланина, и фенилаланин вместе с кетоном фенилпируватом накапливается в организме. Без лечения фенилкетонурия приводит к умственной отсталости. Скрининг новорожденных (с помощью недавно введенного метода тандем-масс-спектрометрии) позволяют диагностировать фенилкетонурию сразу же после рождения и начать лечение, при котором риск умственной отсталости снижается до минимального. Классическая фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При этом заболевании снижена активность фенилаланингидроксилазы и лечение заключается в переводе на диету с низким содержанием фенилаланина. У некоторых больных уровень фенилаланина в крови снижается при проведении перорального нагрузочного теста с тетрагидробиоптерином (BH_4), особенно если используется чистый 6R-BH_4-диастереоизомер.

Нарушение метаболизма тирозина: алкаптонурия и альбинизм

Эти нарушения метаболизма тирозина описаны в гл. 47.

Метаболизм дофамина, норадреналина и адреналина

Биосинтез

Тирозин — предшественник **катехоламинов**: дофамина, норадреналина и адреналина. **Адреналин** запасается в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников; он секретируется в экстренных, стрессовых ситуациях. **Норадреналин** (префикс «нор» означает отсутствие метильной группы) является нейромедиатором: он секретируется в синаптической щели в области нервного окончания. **Дофамин** — промежуточное вещество в биосинтезе норадреналина и адреналина. Он содержится в дофаминергических нейронах черной субстанции (*substantia nigra*) головного мозга.

Катаболизм

Главную роль ферменты в катаболизме катехоламинов играют ферменты **катехол-О-метилтрансфераза** (КОМТ) и моноаминоксидаза (МАО). КОМТ переносит метильную группу с S-аденозиметилметионина (см. гл. 47) на кислород у третьего атома углерода ароматического кольца катехоламина (рис. 48.1). После этого возможны два равновероятных варианта развития событий. В первом случае катехоламины сначала **метилируются катехол-О-метилтрансферазой** и образуются **«метилированные амины» — норметадреналин** и **метадреналин**, которые далее подвергаются окислительному дезаминированию **МАО**, и продукт МАО-реакции окисляется до **3-метокси-4-гидрокеиминдальной кислоты** (ее другое название — **ванилилминдальная кислота**). Если же события развиваются по второму пути, катехоламины сначала вступают в реакцию с МАО, в которой происходит их окислительное дезаминирование. Далее следует реакция окисления, продукты этой реакции метилирует КОМТ и образуется 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота.

Метаболизм катехоламинов при патологиях

Недостаток дофамина при болезни Паркинсона

При «дрожательном параличе» (так впервые в 1817 г. была названа болезнь Паркинсона) происходит разрушение дофаминсодержащих нейронов черной субстанции (*substantia nigra*) головного мозга. Существенные достижения в лечении этой болезни были достигнуты, когда больным стали назначать L-ДОФА (леводопа) — предшественник дофамина. **В отличие от дофамина**, леводопа может **проходить через гематоэнцефалический барьер**. Эффективным оказался дополнительный прием **карбидопы и бенсеразида**. Эти вещества не проходят через гематоэнцефалический барьер; они подавляют активность периферической **декарбоксилазы** и не позволяют ей расщеплять L-ДОФА. Благодаря этому больные могут принимать гораздо меньшие дозы L-ДОФА.

Избыточное образование адреналина при феохромоцитоме

Феохромоцитома — редко встречающаяся опухоль мозгового вещества надпочечников, которая синтезирует избыток адреналина и/или норадреналина. До 1990 г. феохромоцитома часто оставалась нераспознанной, и в большинстве случаев опухоль диагностировалась уже *при вскрытии*. В настоящее время диагноз можно установить с помощью магнитно-резонансной томографии брюшной полости, после чего опухоль удаляют хирургическим путем. При феохромоцитоме больные страдают от приступов сильной гипертензии, повышенного потоотделения и головной боли. Из-за приступообразного характера симптомов кровь и мочу для анализа необходимо собирать сразу после приступа; результаты анализов, собранных в промежутки между кризами, часто оказываются нормальными. При диагностике заболевания измеряют уровень **метадреналина, норметадреналина** и **ванилилминдальной кислоты** в моче. Иногда показателен и уровень **адреналина** и **норадреналина** в крови.

Избыточное образование дофамина

Нейробластома — опухоль, синтезирующая избыток дофамина. Она может развиться в любом месте организма. Нейробластомы образуются из клеток нервного гребня и обычно появляются у детей до 5 лет. Диагностическое значение имеет повышение уровня **ванилилминдальной кислоты** и продукта катаболизма дофамина — **гомованилиновой кислоты** в моче.

49 Продукты метаболизма триптофана и гистидина

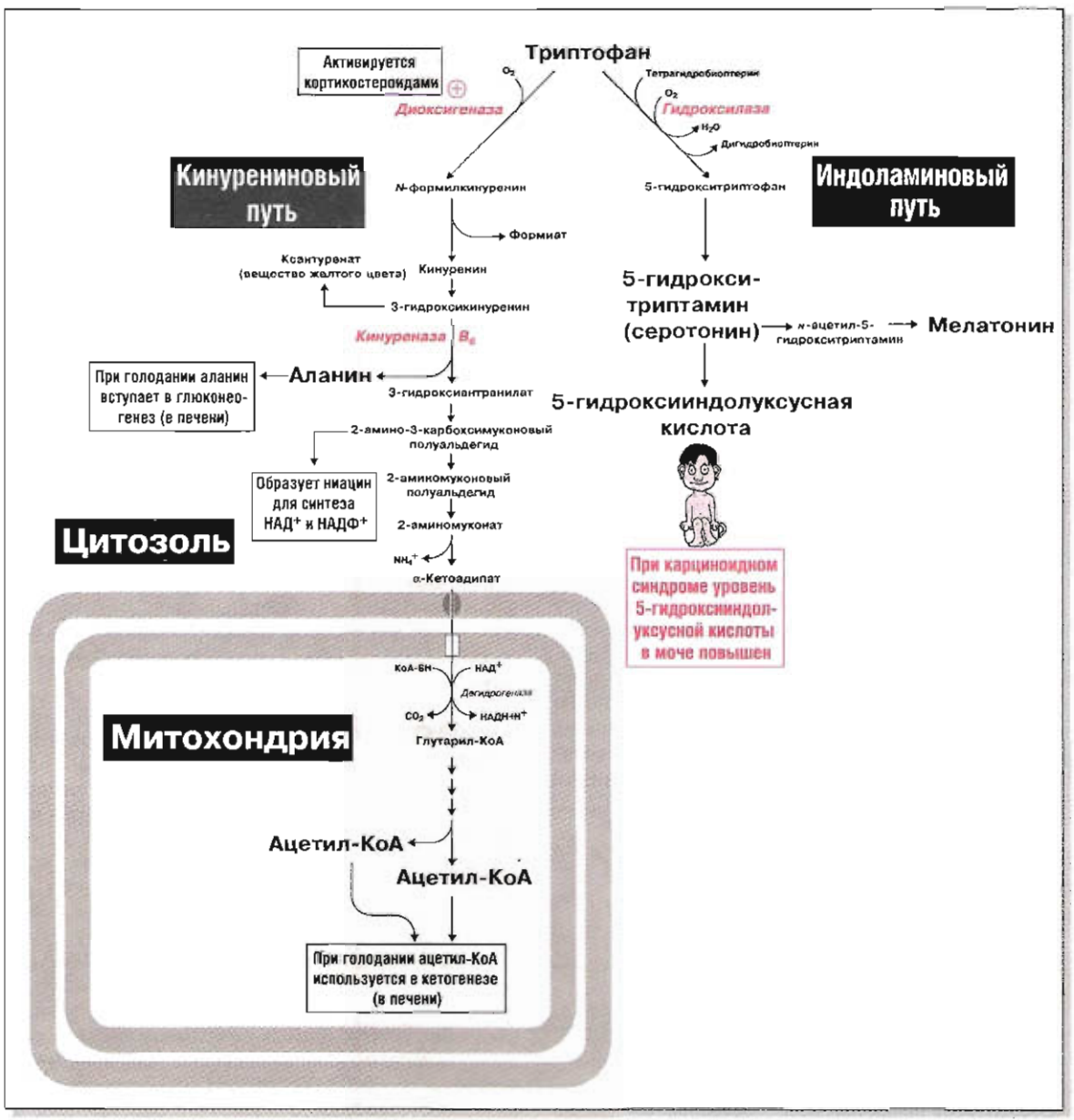


Рис. 49.1. Метаболизм триптофана в кинурениновом пути (с образованием НАД$^+$ и НАДФ$^+$) и в индоламиновом пути (с образованием серотонина и мелатонина).

Триптофан — предшественник НАД$^+$, НАДФ$^+$, серотонина и мелатонина

Образование НАД$^+$ и НАДФ$^+$ в кинурениновом метаболическом пути

Кинурениновый путь (рис. 49.1) — основной путь метаболизма триптофана. В нем образуются предшественники НАД$^+$ и НАДФ$^+$ (они также синтезируются из поступающего с пищей ниацина) (см. гл. 55). В среднем из 60 мг триптофана образуется 1 мг ниацина.

Серотонин

Серотонин (5-гидрокситриптамин) образуется из триптофана в **индоламиновом метаболическом пути**. Серотонин отвечает за хорошее настроение. При снижении уровня серотонина в мозге развивается депрессия. **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина** — класс хорошо зарекомендовавших себя лекарств-антидепрессантов. Они продлевают присутствие серотонина в синаптической щели и, таким образом, стимулируют передачу сигналов между нейронами. При этом возникает ощущение эйфории.

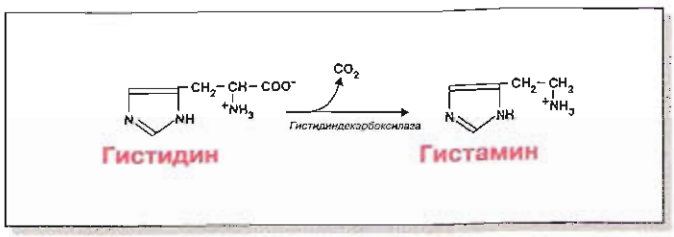


Рис. 49.2. Образование гистамина из гистидина.

Моноаминовая теория патогенеза депрессии

Моноаминовая теория патогенеза депрессии была предложена более 35 лет назад для описания биохимических нарушений при депрессии. Согласно этой теории, **депрессия** развивается при **недостатке** моноаминов (например, **норадреналина** и **серотонина**) в синапсах, что приводит к снижению синаптической активности в головном мозге. Напротив, избыточное количество моноаминов в синапсах и **повышенная** синаптическая активность в головном мозге приводят к чрезмерной **эйфории**, развивается **маниакальный синдром**.

Известно, что **системное введение кортикостероидов снижает** уровень серотонина. Кортикостероиды стимулируют активность **диоксигеназы**, и триптофан поступает преимущественно в **кинурениновый метаболический путь**, минуя **индоламиновый путь** (и соответственно синтез серотонина). Низкое содержание серотонина в головном мозге может быть причиной депрессии. Больные с высоким уровнем кортизола (например, при синдроме Кушинга) подвержены депрессиям, что находится в соответствии с моноаминовой теорией.

Карциноидный синдром и 5-гидроксииндолуксусная кислота

Серотонин превращается в **5-гидроксииндолуксусную кислоту**, которая выводится с мочой. При карционидном синдроме уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче повышен.

Мелатонин

Мелатонин образуется из серотонина в клетках эпифиза и секретируется в период темного времени суток. Обычно секреция мелатонина начинается ночью и способствует засыпанию. В период светлого времени суток концентрация мелатонина в крови очень низка.

Гистамин

Гистамин участвует в формировании местного иммунного ответа и в аллергических реакциях. Он также стимулирует секрецию соляной кислоты желудочного сока. Гистамин образуется при декарбоксилировании гистидина (рис. 49.2).

50 Метаболизм пиримидинов

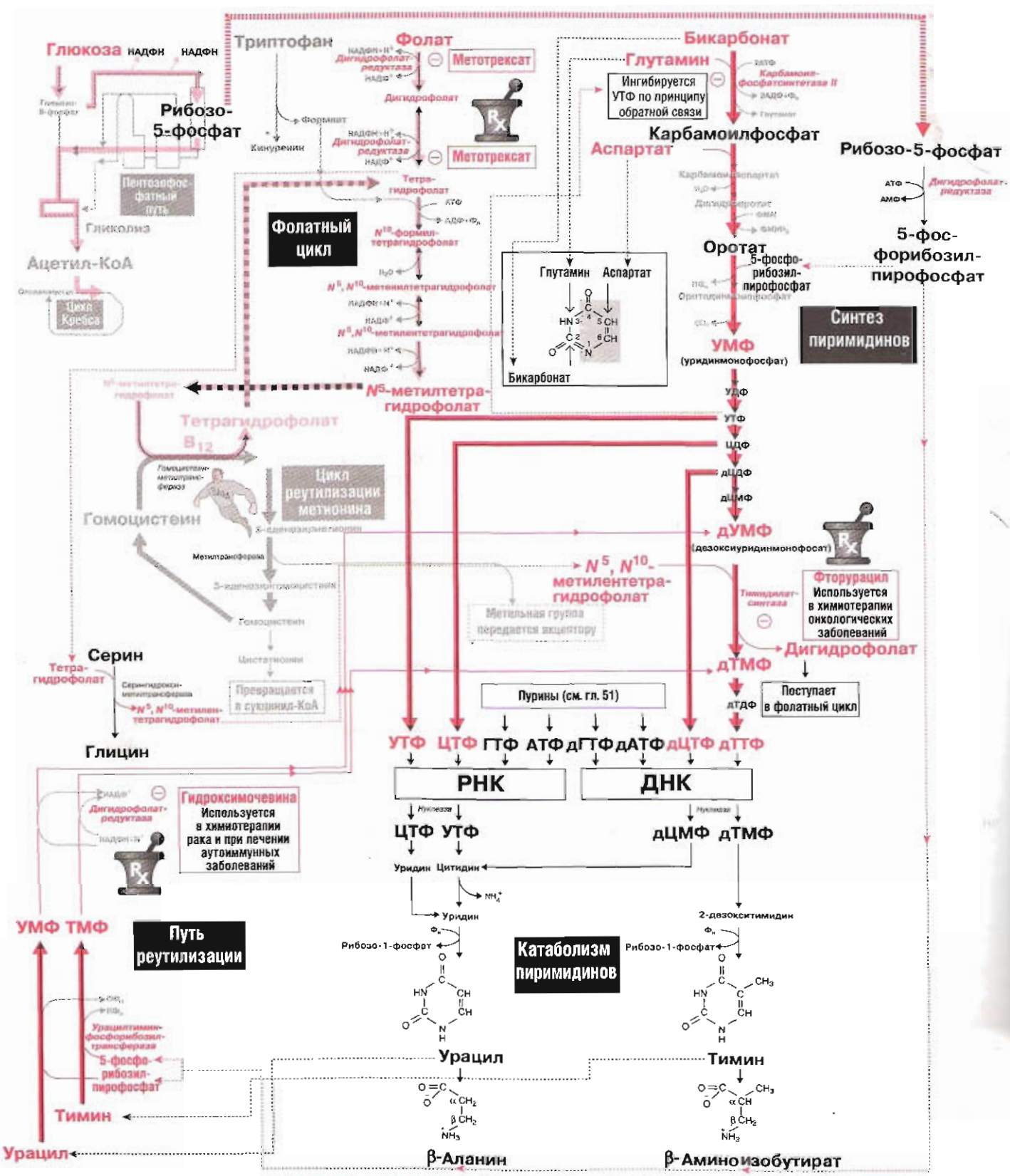


Рис. 50.1. Метаболизм пиримидинов.

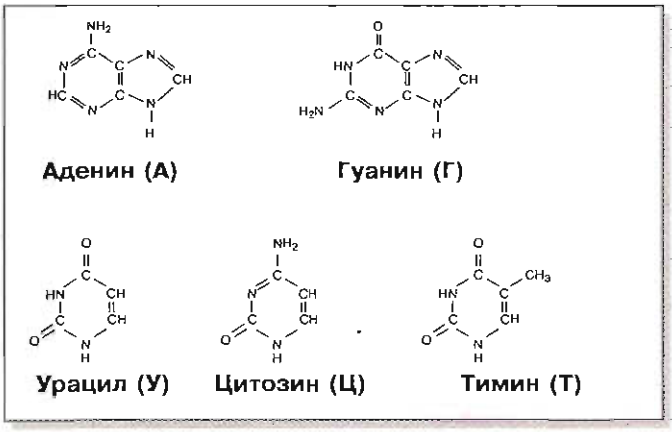


Рис. 50.2. Пуриновые и пиримидиновые основания.

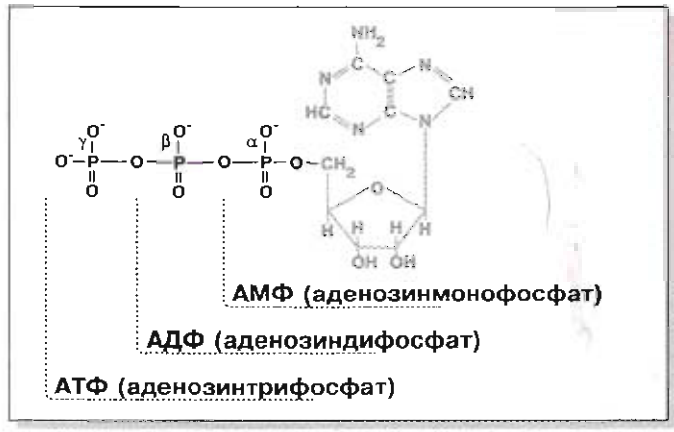


Рис. 50.3. Аденозинтрифосфат (АТФ).

Основания, нуклеозиды и нуклеотиды

К пуриновым основаниям относятся аденин (А) и гуанин (Г), а к пиримидиновым основаниям — цитозин (Ц), тимин (Т) и урацил (У) (рис. 50.2).

Основания связываются с рибозой или дезоксирибозой, образуя соответствующие **нуклеозиды**: **аденозин, гуанозин, цитидин, тимидин и уридин**. Например, в состав дУМФ входит дезоксирибоза.

При добавлении одной или нескольких фосфатных групп образуется соответствующий **нуклеотид**. Например, нуклеозид аденозин может образовать следующие нуклеотиды: аденозинмонофосфат (АМФ), аденозиндифосфат (АДФ) и **аденозинтрифосфат** (АТФ) (рис. 50.3).

Примечание: аденин, гуанин и цитозин содержатся и в РНК, и в ДНК. Урацил содержится только в РНК, тимин — только в ДНК (не путайте тимин с витамином В — тиамином).

Пиримидины и пурины необходимы для роста клетки и клеточного деления

Пиримидины и пурины выполняют множество разных функций: это и субстраты, и коферменты, и сигнальные молекулы в метаболических путях. Кроме того, это главные составляющие ДНК и РНК. Поэтому они жизненно необходимы для роста и деления клеток. Так, при внутриутробном развитии плода очень важно обеспечить его пуринами и пиримидинами. И при зачатии, и во время беременности мать должна получать с пищей все субстраты и коферменты, требующиеся для биосинтеза азотистых оснований. Особенно необходимы витамин $\mathbf{B_{12}}$ и **фолат** (см. гл. 57). Недостаток этих витаминов вызывает пороки развития. И наоборот, для прерывания внематочной беременности показано употребление **метотрексата** (антагониста фолата, см. ниже).

Биосинтез пиримидинов

Предшественники пиримидинового кольца — это **бикарбонат, глутамин** и **аспартат** (рис. 50.1). Регулирует биосинтез пиримидинов **карбамоилфосфатсинтетаза II**. Ее активность ингибирует по принципу обратной связи уридинтрифосфат (УТФ). *Примечание: не путайте этот фермент с **карбамоилфосфатсинтетазой I**; последняя образует карбамоилфосфат в цикле мочевины и регулирует цикл мочевины* (см. гл. 44). Карбамоилфосфатсинтетаза I — митохондриальный фермент, в качестве источника азота он использует **ион аммония**; карбамоилфосфатсинтетаза II — **цитозольный** фермент, в качестве источника азота для него является γ-амидная группа глутамина. Кроме того, в биосинтезе пиримидинов участвует **N^5,N^{10}-метилентетрагидрофолат**: он передает **метильную группу** дУМФ и образуется дТТФ, необходимый для синтеза ДНК.

Катаболизм пиримидинов

ЦМФ и дЦМФ дезаминируются и распадаются до **урацила**, дТМФ распадается до **тимина**. И урацил, и тимин могут поступить в **путь реутилизации** и вновь использоваться для синтеза нуклеотидов. В противном случае они распадаются до **β-аланина и β-аминоизобутирата** соответственно.

Химиотерапия при онкологических заболеваниях

Раковые клетки делятся и растут значительно быстрее, чем здоровые клетки. В период (S-фазы) клеточного цикла в них происходит интенсивный синтез ДНК и РНК. Поэтому для лечения раковых заболеваний были изобретены антагонисты фолата, антипиримидины и антипурины (так называемые антиметаболиты), которые ингибируют деление клеток.

Антагонист фолата

Метотрексат — структурный аналог фолата. Он ингибирует **дигидрофолатредуктазу**, блокируя реакцию восстановления фолата и **дигидрофолата** до **тетрагидрофолата** — предшественника **N^5,N^{10}-метилентетрагидрофолата**. Последний необходим для синтеза дТТФ и соответственно для синтеза ДНК. К несчастью, метотрексат также воздействует и на здоровые клетки. Чтобы защитить здоровые клетки от токсического действия метотрексата, после начала лечения назначают фолиниевую кислоту (N^5-формилтетрагидрофолат), которая является активной формой фолата.

Антипиримидины

Хорошо зарекомендовали себя фторсодержащие противораковые лекарства, являющиеся аналогами пиримидинов (так называемые фторпиримидины, например 5-фторурацил). 5-Фторурацил ингибирует **тимидилатсинтазу**, блокируя реакцию образования **дТМФ** из **дУМФ**, предотвращая его метилирование. Таким образом, он препятствует образованию необходимого предшественника ДНК и биосинтез ДНК ингибируется.

Антипурины

Антиметаболиты пуринов описаны в гл. 51.

51 Метаболизм пуринов

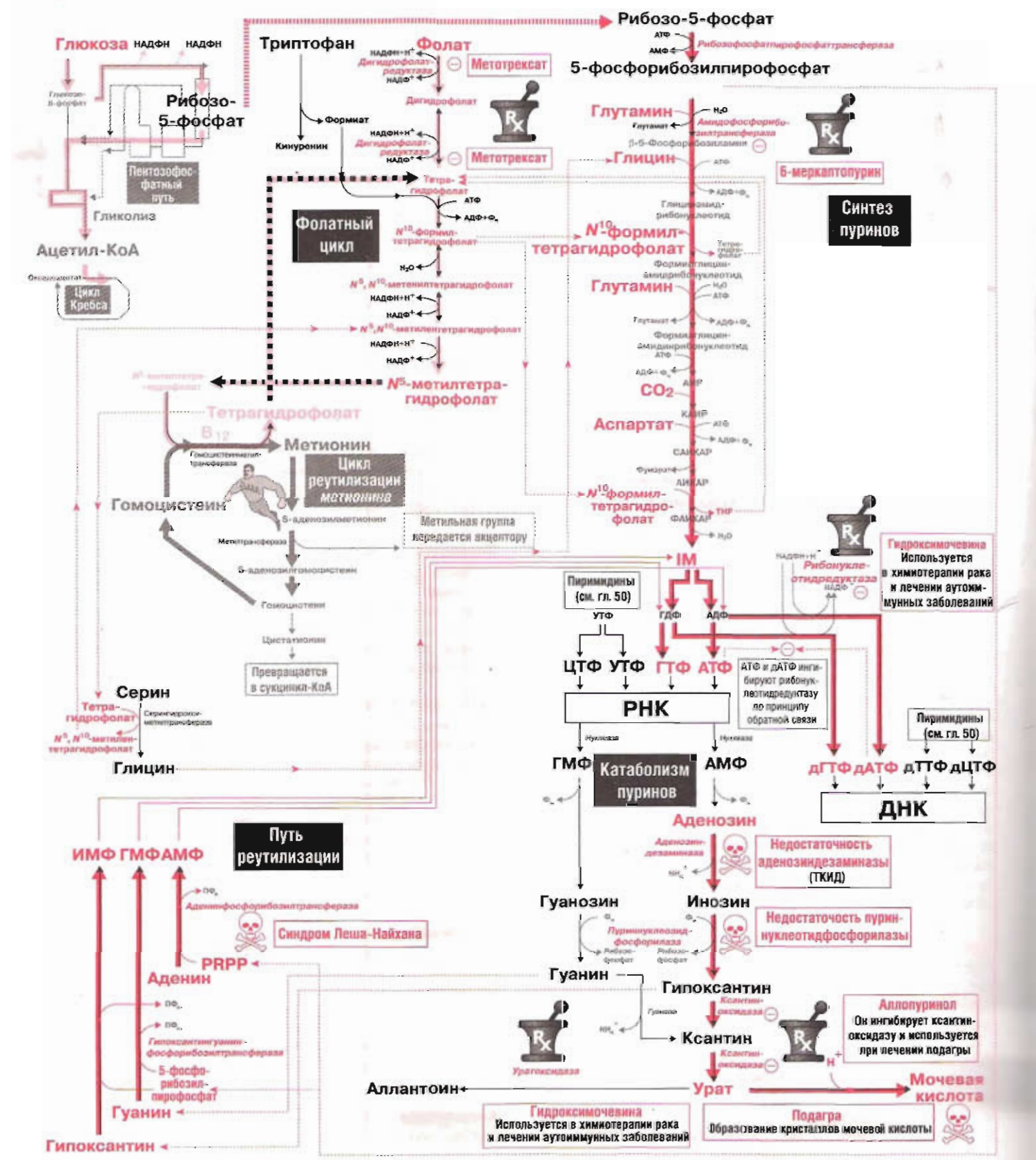


Рис. 51.1. Метаболизм пуринов. АИР — 5-аминоимидазолрибонуклеотид; КАИР — 4-карбокси-5-аминоимидазолрибонуклеотид; САИКАР — 4-N-сукцинил-5-амино-4-имидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид; АИКАР — 5-амино-4-имидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид; ФАИКАР — 5-формамидо-4-имидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид.

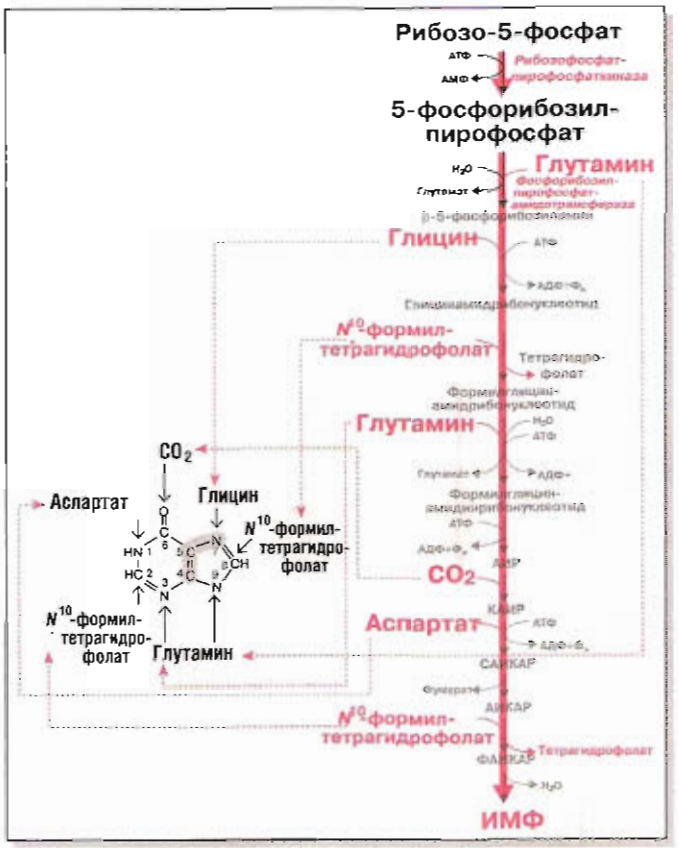


Рис. 51.2. Происхождение атомов в молекуле пурина.

Биосинтез и распад пуринов

Пуриновые нуклеотиды ГТФ и АТФ играют важную роль в промежуточном метаболизме и регуляции метаболизма. Аденин также входит в состав циклического АМФ, ФАД, НАД$^+$, НАДФ$^+$ и кофермента А. Кроме того, ГТФ, АТФ и их дезоксипроизводные дГТФ и дАТФ являются предшественниками синтеза РНК и ДНК, необходимых для клеточного роста и деления. Для **биосинтеза пуринов** (рис. 51.1) необходимы аминокислоты **глутамин, глицин и аспартат**, а также триптофан. Из **триптофана** образуется формиат, который реагирует с тетрагидрофолатом, образуя **N^{10}-формилтетрагидрофолат**. Его **формильная** группа включается в структуру пуринового основания. Также для биосинтеза пуринов требуется молекула CO_2.

В результате **катаболизма пуринов** образуются **соли мочевой кислоты** — ураты. Они плохо растворимы в водной среде и в крови и могут выпадать в осадок в виде **мочевой кислоты**. При этом развивается подагра (см. ниже).

Происхождение атомов в молекуле пурина

Происхождение атомов в молекуле пурина показано на рис. 51.2.

Химиотерапия при онкологических заболеваниях

Метотрексат, 6-меркаптопурин и **гидроксимочевина** ингибируют синтез пуриновых нуклеотидов и дезоксирибонуклеотидов. Тем самым они останавливают синтез РНК и ДНК и соответственно тормозят рост и деление клеток. Особенно чувствительны к таким лекарствам опухолевые клетки, которые растут и делятся быстрее, чем здоровые (например, клетки лимфомы высокой степени злокачественности).

Недостаточность аденозиндезаминазы. Тяжелый комбинированный иммунодефицит

Недостаточность аденозиндезаминазы — очень редкое нарушение, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Недостаточность аденозиндезаминазы приводит к накоплению АТФ и дАТФ, которые по механизму обратной связи ингибируют рибонуклеотидредуктазу в тимоцитах и В-лимфоцитах периферической крови. Нарушается синтез ДНК, соответственно и образование Т- и В-лимфоцитов. Развивается тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), наследуемый по рецессивному типу. Недостаточность аденозиндезаминазы — причина 20–30% случаев ТКИД. При этом заболевании дети крайне восприимчивы к инфекциям: в качестве примера можно вспомнить фильм «*Мальчик в пластиковом пузыре*». Это фильм про Дэвида Веттера (1970-е гг.), который всю свою недолгую жизнь (12 лет) провел внутри пластиковой камеры-«пузыря». Предполагается, что генная терапия окажется эффективна против недостаточности аденозиндезаминазы: в настоящий момент проводятся клинические испытания.

Подагра

Подагра нередко развивается при обильном употреблении высокобелковой пищи и алкоголя. При переваривании продуктов, богатых нуклеиновыми кислотами, образуются ураты, а употребление алкоголя способствует накоплению лактата. Лактат препятствует интенсивному выведению уратов из организма, поскольку конкурирует с ними за выведение почками. Ураты плохо растворимы в воде и при высокой концентрации в крови выпадают в осадок в виде кристаллов мочевой кислоты. Развивается подагра. Отложения солей мочевой кислоты вызывают довольно сильные боли — взгляните на картину «*Подагра*» Джеймса Гилрея (James Gilray) 1799 г. Игольчатые кристаллы мочевой кислоты часто откладываются вокруг суставов, особенно в суставах больших пальцев ног. Они могут накапливаться в мочевыводящих путях, образуя камни, или в коже в виде подкожных узелков — тофусов (часто в мочке уха). Подагру лечат ингибитором ксантиноксидазы — аллопуринолом, который блокирует образование мочевой кислоты.

Синдром быстрого распада опухоли

Синдром быстрого распада опухоли — осложнение химиотерапии с возможным летальным исходом. Он развивается при многочисленных и/или крупных опухолях, когда при химиотерапии погибает большое число раковых клеток. Высвобождающиеся ДНК и РНК разлагаются до мочевой кислоты, которая откладывается в почечных канальцах, вызывая острую почечную недостаточность. Согласно последним данным, для лечения и предупреждения синдрома быстрого распада опухоли при злокачественных болезнях крови необходимо принимать **рекомбинантную уратоксидазу** (которая превращает мочевую кислоту в растворимый аллантоин).

Синдром Леша–Найхана

Синдром Леша–Найхана — редкое Х-сцепленное нарушение **аденинфосфорибозилтрансферазы** — фермента пути реутилизации пуринов. Из-за интенсивного накопления мочевой кислоты развиваются подагра и мочекаменная болезнь. Заболевание проявляется умственной отсталостью и навязчивым стремлением к самоповреждению: больные кусают себе губы, язык, пальцы, бьются головой.

52 Гем, билирубин и порфирия

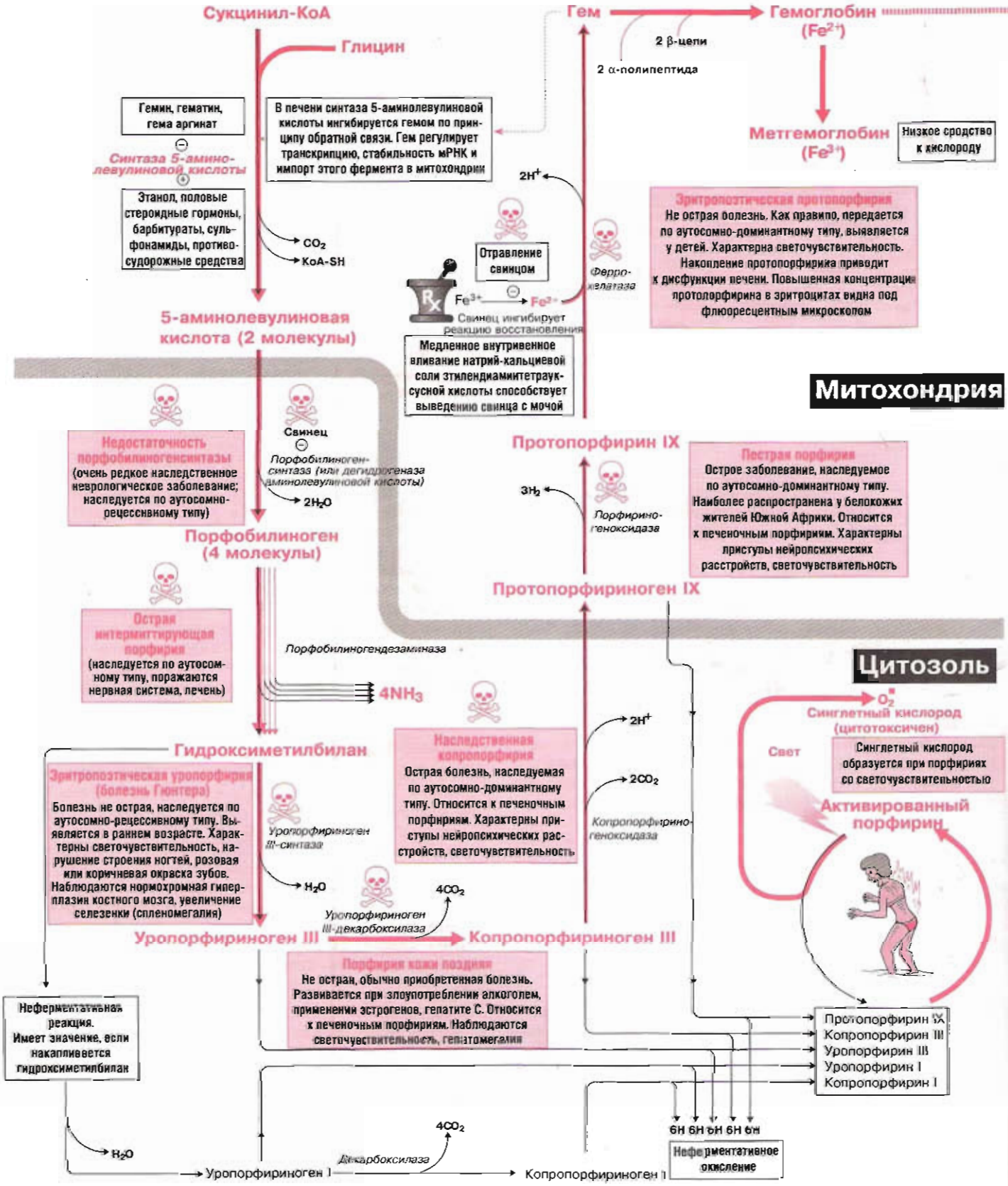
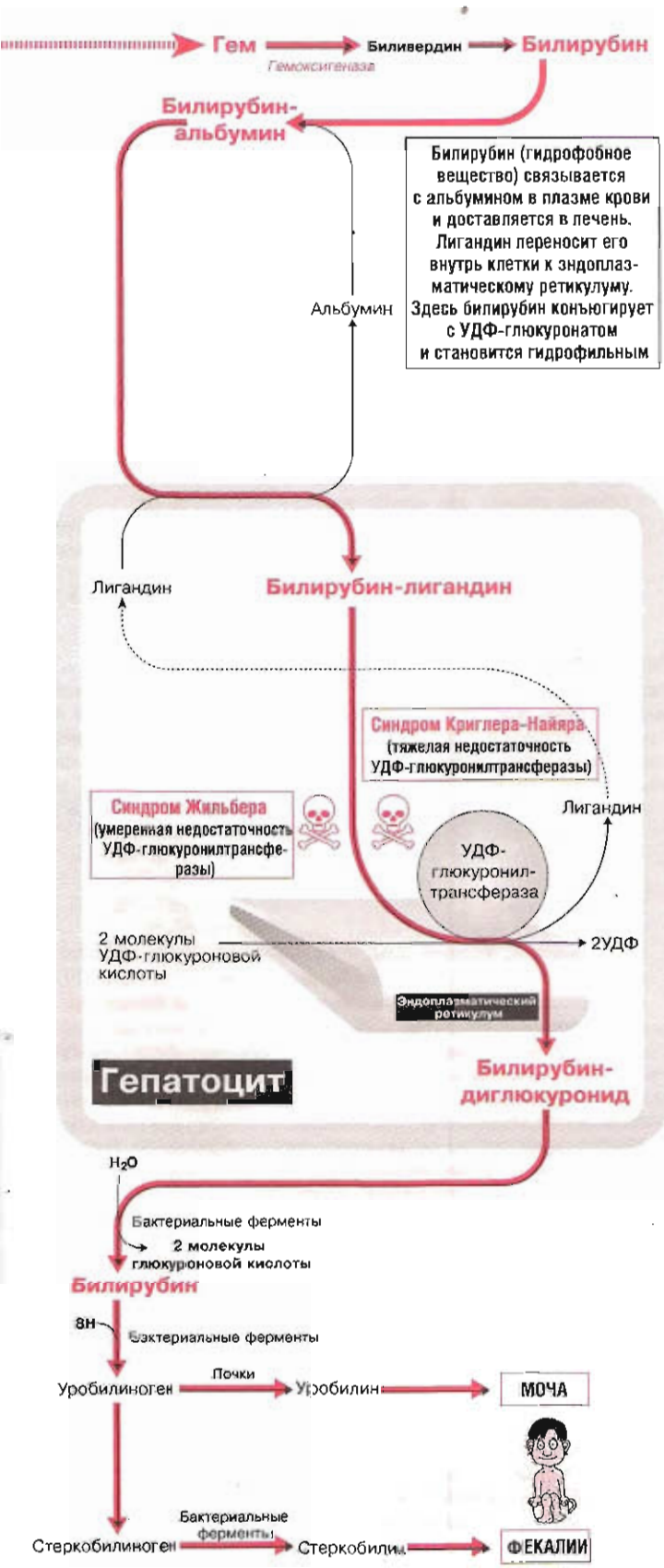


Рис. 52.1. Гем, билирубин и порфирии.



Биосинтез гема

Гем синтезируется из **сукцинил-КоА** и **глицина**. Синтез гема идет в большинстве клеток, особенно интенсивно в печени и кроветворных клетках костного мозга. Гем, синтезированный в печени, используется для образования некоторых гемсодержащих белков, в первую очередь белков семейства цитохрома P_{450} и цитохромов дыхательной цепи. В эритроцитах гем связывается с глобином, образуя гемоглобин. Биосинтез гема в печени регулируется синтазой **5-аминолевулиновой кислоты**, которая ингибируется гемом по принципу обратной связи. Когда же концентрация гема снижается, синтаза 5-аминолевулиновой кислоты активируется. **Порфобилиноген** — одно из промежуточных соединений в синтезе гема. При дезаминировании порфобилиногена образуется **гидроксиметилбутилан**, а при его циклизации — **уропорфириноген** III, предшественник гема (рис. 52.1).

Острая интермиттирующая порфирия

Острая интермиттирующая порфирия развивается из-за недостаточности **порфобилиногендезаминазы** и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это единственная порфирия, для которой нехарактерна светочувствительность. Накопление 5-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена вызывает острые желудочно-кишечные боли, неврологические и психиатрические приступы. Приступы провоцируются употреблением алкоголя и целого ряда лекарств, например барбитуратов и оральных контрацептивов. Дело в том, что в метаболизме этих веществ участвует система цитохрома P_{450}. Гем — необходимый компонент цитохрома P_{450}, поэтому при активации ферментов системы цитохрома P_{450} используется весь свободный гем. Концентрация гема падает, синтаза 5-аминолевулиновой кислоты активируется и интенсивно синтезирует порфобилиноген. Но из-за недостаточности порфобилиногендезаминазы этот **порфобилиноген накапливается**, что вызывает приступ острой интермиттирующей порфирии. У таких больных при хранении **моча** принимает цвет портвейна. Диагностическое значение имеет **повышенный** уровень **порфобилиногена в моче**. Больным назначают внутривенные инъекции гематина, которые снижают активность синтазы 5-аминолевулиновой кислоты.

Порфирии со светочувствительностью

При недостаточности какого-либо фермента в пути синтеза гема из **гидроксиметилбутилана** и далее происходит накопление промежуточных соединений. Они подвергаются неферментативному окислению, и образуются порфирины, которые при воздействии света образуют **синглетный кислород** O_2^*. Это вещество токсично для клеток, и его накопление определяет развитие светочувствительности к действию солнечного света.

Отравление свинцом

Свинец ингибирует **порфобилиногенсинтазу** и **феррохелатазу**, блокируя синтез гема. Это приводит к развитию микроцитарной гипохромной анемии и порфирии. При отравлении свинцом в моче повышается уровень 5-аминолевулиновой кислоты.

Катаболизм гема с образованием билирубина

В клетках ретикулоэндотелиальной системы **гемоксигеназа** превращает гем в **билирубин**. Билирубин — гидрофобная молекула, поэтому для транспорта в крови он связывается с альбумином. При желтухе билирубин образуется в избыточном количестве. Накопление липофильного билирубина в головном мозге вызывает энцефалопатию. В норме билирубин поступает в печень, где конъюгируется с глюкуроновой кислотой, образуется водорастворимый **билирубиндиглюкуронид**. Он поступает в желчь и попадает в тонкий кишечник, где под действием ферментов бактерий из него образуется **уробилиноген**. Уробилиноген может частично всасываться в кишечнике, снова поступать в печень и экскретироваться в желчь. Небольшое количество уробилиногена преобразуется в уробилин и выводится с мочой. Кроме того, часть уробилиногена в кишечнике превращается в **стеркобилин** и выводится с фекалиями.

53 Жирорастворимые витамины (часть I): витамины A и D

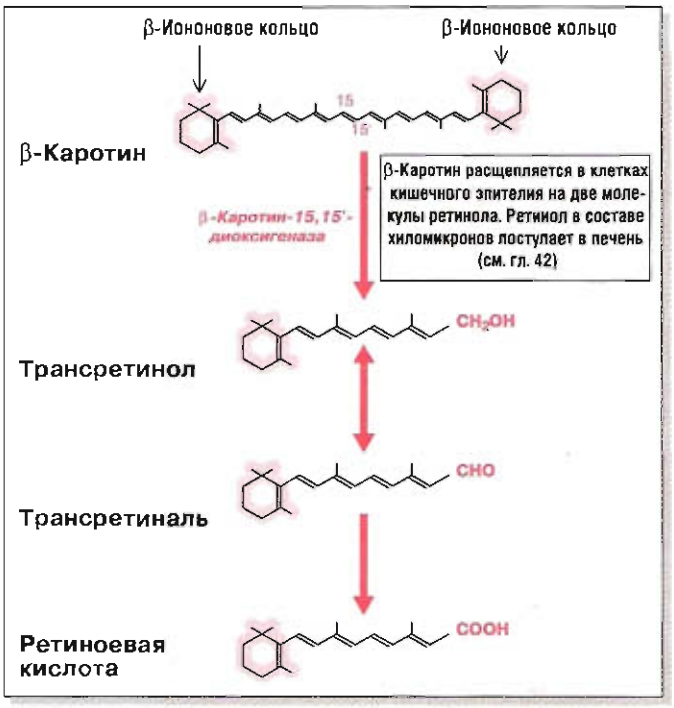


Рис. 53.1. Образование ретиноевой кислоты из β-каротина.

Жирорастворимые витамины A, D, E и K всасываются в кишечнике и включаются в состав хиломикронов (см. гл. 42). Если при болезни ухудшается всасывание жиров и наблюдается стеаторея, снижается и поступление этих витаминов в организм. Кроме того, авитаминоз одного или нескольких жирорастворимых витаминов может развиться при нарушении работы панкреатической липазы, ответственной за всасывание жиров. Так, это наблюдается при муковисцидозе.

Витамин A

Витамин A — общее название нескольких соединений, которые включают **различные формы витамина A** [ретинол (спирт), **ретиналь** (альдегид), **ретиноевую кислоту** (карбоновую кислоту)], а также каротиноиды, которые являются **провитамином A**. Из этих каротиноидов в метаболических путях образуется ретинол, например из **β-каротина** (рис. 53.1).

Биохимические функции

1. **Зрение.** Из ретинола образуется 11-цис-ретиналь. Он связывается с опсином в палочках сетчатки, формируя зрительный пигмент родопсин. Фотон преобразует 11-цис-ретиналь в трансформу, и инициирует серию реакций, в результате которых формируется сигнал в зрительном нерве. По зрительному нерву сигнал поступает в головной мозг, где на основе поступившей информации создаются зрительные образы.
2. **Регуляция экспрессии генов.** При окислении ретиналя образуется ретиноевая кислота, которая влияет на экспрессию генов. В ядре ретиноевая кислота связывается с рецептором, регулирующим активность хромосомных специфических элементов ответа на ретиноевую кислоту (*RARE — retinoic acid response elements*). Активируя и подавляя транскрипцию генов, ретиноевая кислота регулирует дифференцировку клеток. Таким образом, витамин A важен для роста и развития клеток, в том числе лимфоцитов, определяющих развитие иммунного ответа.

Болезни при недостаточности витамина A

1. **Нарушения зрения.** На ранних стадиях недостаточность витамина A приводит к ухудшению зрения в темноте. При тяжелых формах недостаточности развивается ксерофтальмия, а затем и рубцевание роговицы, наступает слепота. От недостаточности витамина A страдают более 100 млн детей, живущих в бедных странах, где основу рациона составляет рис.
2. **Нарушение дифференцировки клеток.** Витамин A — «противоинфекционный» витамин. При его недостатке нарушается дифференцировка клеток, в том числе и лимфоцитов, что приводит к развитию иммунодефицита и повышенной восприимчивости к инфекциям.

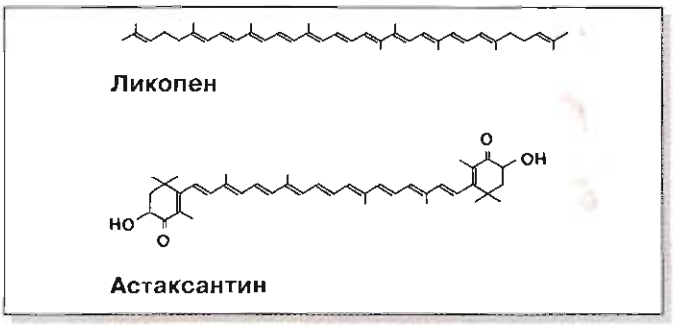


Рис. 53.2. Ликопен и астаксантин относятся к каротиноидам, но не являются предшественниками витамина A.

Пищевые источники

Витамин A может поступать в организм в виде уже **готового ретинола** или образовываться из **предшественников — провитамина A**. Готовый витамин A в форме эфиров ретинола содержится в продуктах животного происхождения. Рекомендованная суточная доза готового витамина A составляет 0,9 мг для мужчин и 0,7 мг для женщин. Активность источников провитамина A оценивается в **эквивалентах активности ретинола (ЭАР)**: так, например, активность β-каротина = 12 ЭАР, поскольку из 12 мг пищевого β-каротина образуется 1 мг ретинола.

1. **Готовый витамин A** содержится в печени, витаминизированных зерновых завтраках, яйцах, молочных продуктах.
2. **Провитамин A. Каротиноиды** — большое семейство окрашенных соединений, синтезируемых растениями. Примерно 10% каротиноидов имеют **β-ионное кольцо**, которое необходимо для активности витамина A. К таким каротиноидам относится, например, **β-каротин**, содержащийся в моркови. Каротиноиды содержат несколько двойных связей, благодаря чему они способны эффективно **перехватывать свободные радикалы** и нейтрализовать синглетный кислород.

Многие каротиноиды не являются предшественниками витамина A. 90% каротиноидов не являются предшественниками витамина A, но все они прекрасные перехватчики свободных радикалов. Примеры таких каротиноидов — **ликопены** (содержащиеся в помидорах) и **астаксантин** (рис. 53.2). Астаксантин — мощный антиоксидант, который применяют в медицине для лечения ряда заболеваний. Он имеет розовую окраску и содержится в тканях водных организмов: лосося, креветок, омаров и в водорослях. Очень богата астаксантином водоросль *Haematococcus pluvialis*, из которой его получают в промышленных масштабах.

Токсичность

При избыточном потреблении готового витамина A возможен гипервитаминоз A. Повышенные дозы витамина A опасны для плода при беременности: ретиноевая кислота участвует в регуляции дифференцировки клеток, и ее избыток приводит к порокам развития. Согласно недавним исследованиям, длительный прием высоких доз витамина A может приводить к развитию остеопороза.

Печень белого медведя ядовита! 500 г печени белого медведя содержит до 10 млн МЕ витамина A. Случаи острого отравления были зарегистрированы у исследователей Арктики, их собак и эскимосов.

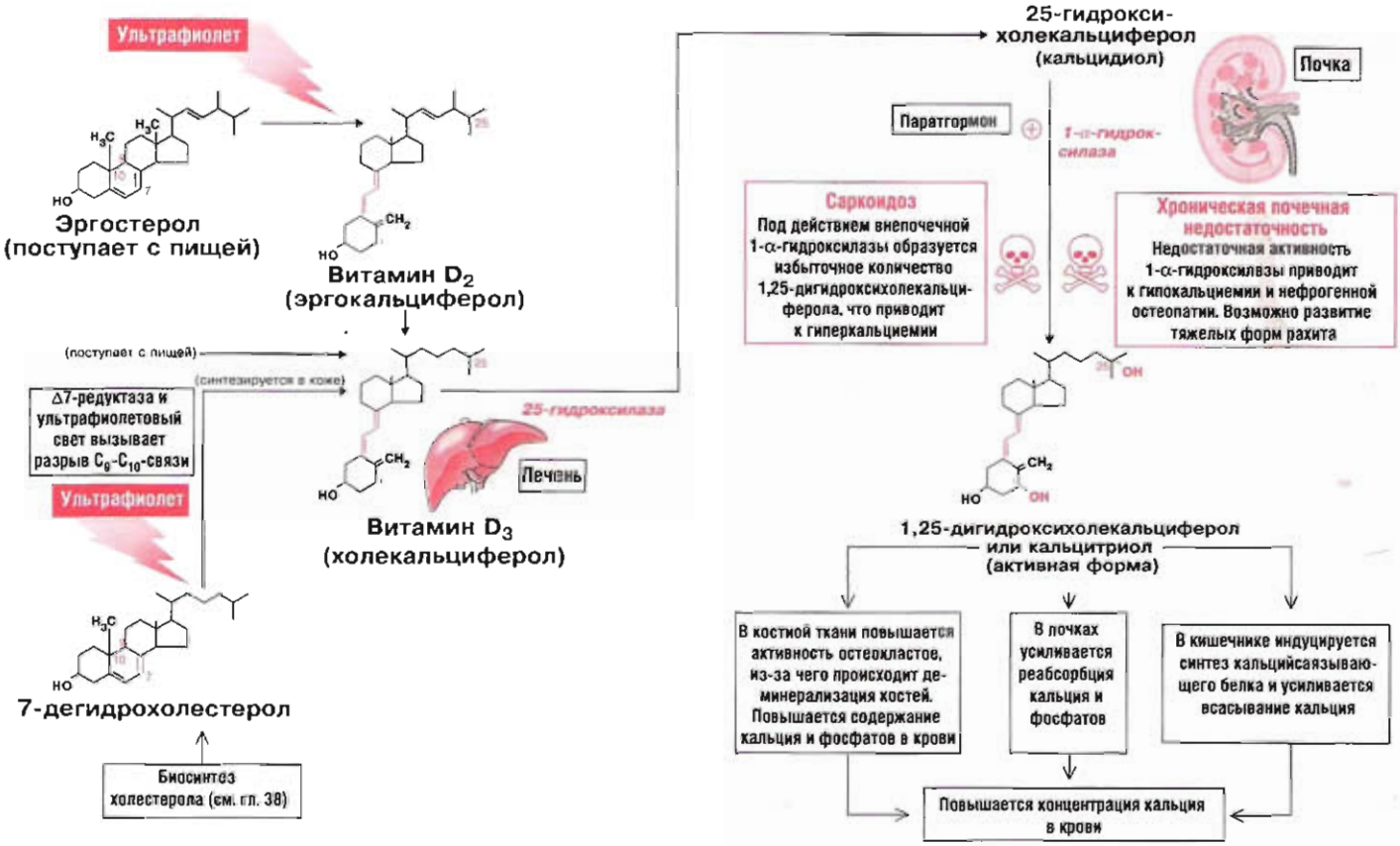


Рис. 53.3. Метаболизм витамина D.

Аналоги витамина А

Изотретиноин и **этретинат** — аналоги витамина А. Они применяются для лечения кожных заболеваний. Так, изотретиноин используется при лечении тяжелых случаев акне (однако он противопоказан при беременности, см. выше). Этретинат® ранее применяли для лечения псориаза, но сейчас в ряде стран этот препарат запрещен.

Витамин D

Витамин D — «витамин солнечного света». Впервые его выделили в виде неочищенной смеси, названной **витамином D_1** (D_1 уже не входит в состав витаминных добавок). **Эргостерол** (растительный эквивалент холестерола) под действием ультрафиолетового излучения превращается в **витамин D_2** (эргокальциферол). **Витамин D_3** (холекальциферол) образуется в коже под действием ультрафиолетового излучения **7-дегидрохолестерола** — промежуточного вещества в пути биосинтеза холестерола. Под действием излучения В-кольцо стероидного ядра 7-дегидрохолестерола разрывается (рис. 53.3). Холекальциферол далее гидроксилируется в печени, образуя 25-гидроксихолекальциферол. Затем он еще раз гидроксилируется в почках, и образуется самая активная форма витамина: **1,25-дигидроксихолекальциферол** (его называют **кальцитриолом**).

Биохимические функции

1,25-дигидроксихолекальциферол регулирует обмен кальция, повышая его уровень в крови. Он усиливает всасывание полученного с пищей кальция в **кишечнике**, усиливает мобилизацию кальция из **костной ткани** при низкой концентрации кальция в крови, а в **почках** стимулирует реабсорбцию кальция в кровь.

Лабораторная диагностика недостаточности

Диагностическое значение имеет низкий уровень кальция в моче. Рекомендуется измерить уровень 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови.

Пищевые источники

Витамин D содержится в рыбьем жире, жирных видах рыбы (сардинах, макрели, лососе и др.). Некоторые продукты, например зерновые завтраки, апельсиновый сок, маргарин и молоко, обогащены витамином D (холекальциферолом или эргокальциферолом).

Болезни при недостаточности витамина D

Недостаток витамина D вызывает гипокальциемию и развитие рахита (у детей) и остеомаляции (у взрослых). Гипокальциемия может быть причиной судорог и тетании. Возможны несколько причин недостаточности витамина D.

1. **Недостаток солнечного света.** Если человек проводит много времени на солнце, в его организме синтезируется достаточное количество витамина D. Однако гиповитаминоз D может развиться в зимний период у лиц, проживающих в широтах севернее или южнее меридиана 40°, в первую очередь у смуглокожих (особенно если они еще и одеты с ног до головы). Так, у мусульманских женщин, живущих на севере Европы, повышен риск развития гипокальциемии.
2. **Нарушение всасывания в кишечнике.** Заболевания поджелудочной железы или непроходимость желчных протоков могут вызвать стеаторею и авитаминоз D.
3. **Хроническая почечная недостаточность.** В почках происходит α-1-гидроксилазная реакция, в ходе которой образуется 1,25-дигидроксихолекальциферол. При хронической почечной недостаточности запускается целый каскад событий, приводящих к развитию вторичного гиперпаратиреоза, а в тяжелых случаях — третичного гиперпаратиреоза и нефрогенной остеопатии.

Токсичность

При гипервитаминозе D наблюдается гиперкальциемия, что может привести к развитию остеопороза, кальцинозу внутренних органов (например, почек и сердца) и мочекаменной болезни.

Повышенная чувствительность к витамину D при саркоидозе. При саркоидозе во внепочечных саркоидных гранулемах высоко активна 1-α-гидроксилаза, которая превращает витамин D в 1,25-дигидроксихолекальциферол. Избыточное количество последнего вызывает развитие гиперкальциемии. Подобная ситуация наблюдается при некоторых лимфомах и саркомах.

54 Жирорастворимые витамины (часть II): витамины Е и К

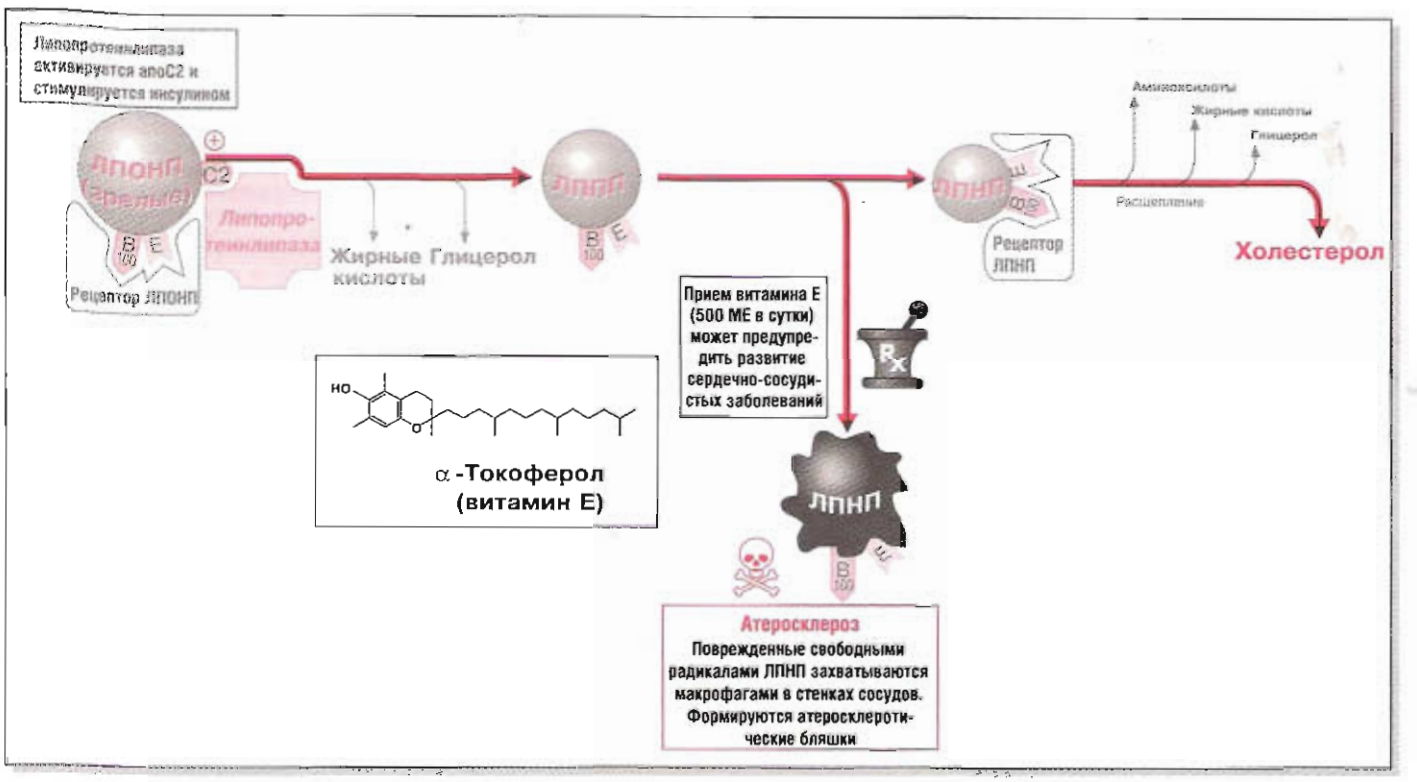


Рис. 54.1. Витамин Е защищает липопротеины низкой плотности от окислительного повреждения.

Витамин Е

Витамином Е называют группу соединений, к которым относятся восемь токоферолов (α-, β-, γ- и δ-) и четыре токотриенола (α-, β-, γ- и δ-). Наибольшее значение имеют **α-токоферолы**.

Биохимические функции

α-Токоферол является антиоксидантом. Он защищает полиненасыщенные жирные кислоты от повреждения свободными радикалами, особенно велика его роль в клеточных мембранах эритроцитов. По некоторым данным, **α-токоферол** снижает уровень окислительного повреждения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и тем самым препятствует развитию атеросклероза (см. гл. 19, 39). Правда, до сих пор нет убедительных доказательств, что пищевая добавка **α-токоферола** снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Но, согласно недавним исследованиям, при употреблении 500 МЕ **α-токоферола** в сутки подавляется окисление жиров в зоне атеросклеротических поражений.

Лабораторная диагностика недостаточности

Измерение уровня витамина Е в тромбоцитах.

Пищевые источники

Содержится в растительных маслах, орехах, овощах с зелеными листьями.

Болезни при недостаточности витамина Е

Болезни при недостаточности витамина Е наблюдаются у детей, больных муковисцидозом, а также при стеаторее. Повреждение мембран эритроцитов приводит к развитию гемолитической анемии, а повреждение нервных клеток — к поражению периферической нервной системы.

Токсичность

Неприятные симптомы при передозировке витамина Е обычно выражены слабо. При низком уровне витамина К высокие дозы витамина Е могут вызвать увеличение времени свертывания крови.

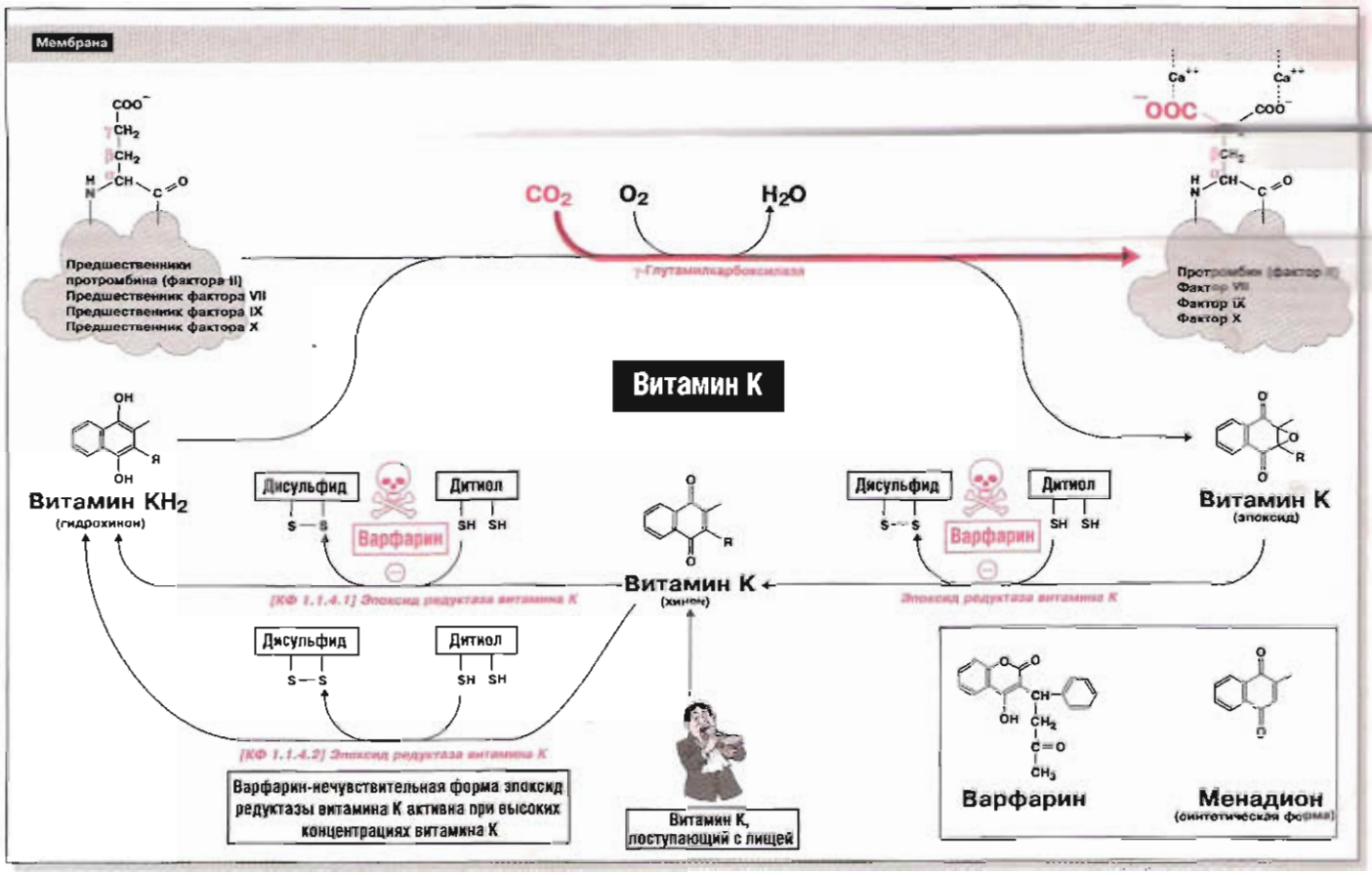


Рис. 54.2. Цикл витамина K.

Витамин K

Витамин K (от датского «*Koagulation*» — коагуляция) существует в двух природных формах: **витамин K_1** (филлохинон) и **витамин K_2** (менахинон). **Витамин K_3 (менадион)** — их синтетический водорастворимый аналог.

Биохимические функции

Витамин K необходим для активности витамин K-зависимой **γ-глутамилкарбоксилазы**, которая ответственна за посттрансляционную модификацию остатков глутамина (Glu) в γ-карбоксилированные остатки глутамина (Gla). Этот фермент связан с мембраной и карбоксилирует белки, которые транспортируются из эндоплазматического ретикулума. Так образуется небольшое семейство **витамин-K-зависимых белков**. Некоторые витамин-K-зависимые белки регулируют свертываемость крови и довольно хорошо изучены. Но недавно были открыты и другие белки этого семейства. Это остеокальцин (Gla-белок кости) и Gla-белок матрикса, участвующие в метаболизме костной ткани.

Таким образом, витамин K выполняет следующие функции.

1. **Участвует в свертывании крови.** В **витамин-K-зависимой γ-глутамилкарбоксилазной реакции** происходит карбоксилирование остатков **глутамата** в предшественниках антикоагулянтов: **протромбине** и **факторах VII, IX и X**. Так образуются активные формы антикоагулянтов. При этом происходит **регенерация витамина K** в «витамин K-эпоксидном цикле».
2. **Участвует в минерализации костей.** Недавно было показано, что витамин K важен для правильного роста и развития костей.

Лабораторная диагностика недостаточности

Измеряется уровень карбоксилированных Gla-белков в крови.

Пищевые источники

Основной источник **филлохинона (витамин K_1)** — растительные масла и овощи с зелеными листьями. **Менахинон** синтезируется бактериями флоры толстого кишечника.

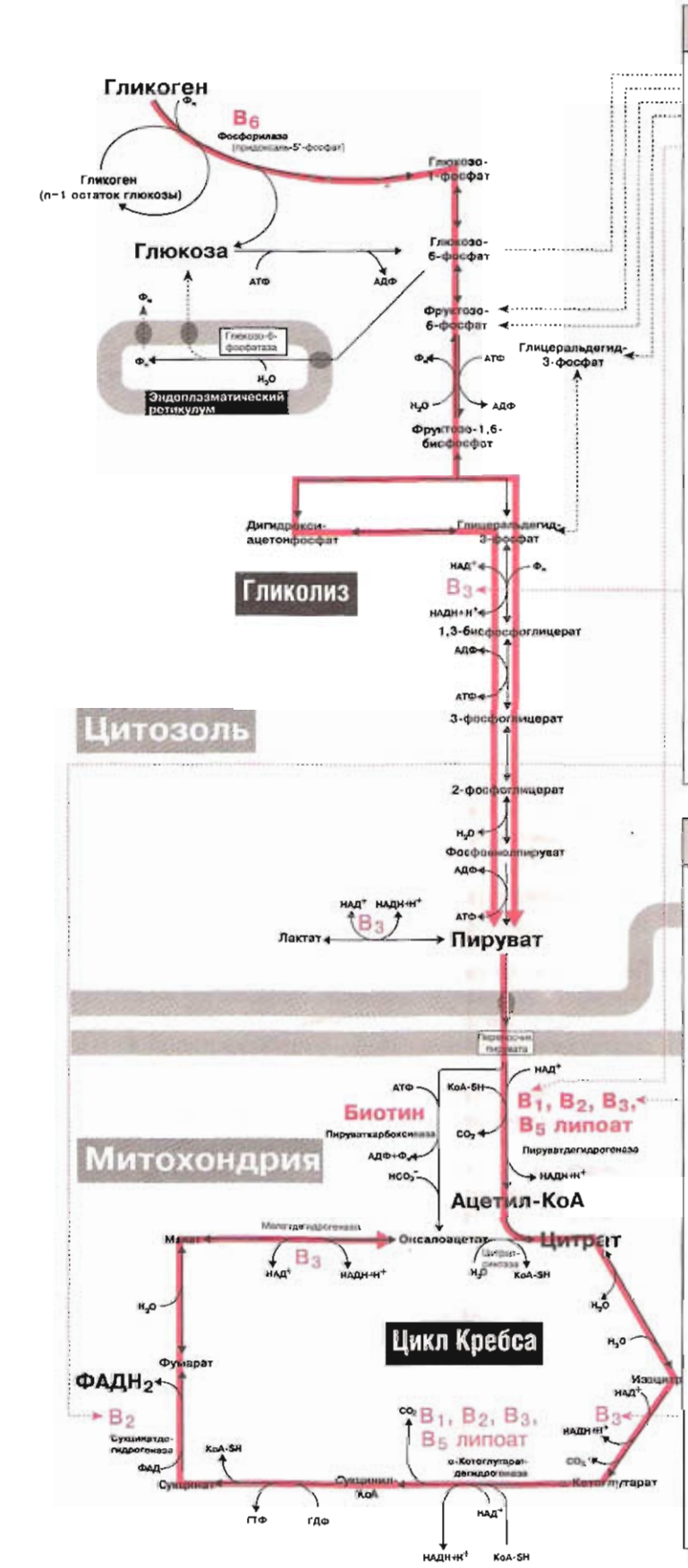
Болезни при недостаточности витамина K

1. **Геморрагическая болезнь новорожденных.** Передача витамина K через плаценту малоэффективна, поэтому может развиться авитаминоз. Болезнь характеризуется кровоизлияниями у новорожденного.
2. Поскольку **желудочно-кишечный тракт новорожденных стерилен**, витамин K не может синтезироваться бактериями.
3. **Грудное молоко** содержит мало витамина K.
4. **Остеопороз**. Согласно недавним исследованиям, недостаточность витамина K повышает риск переломов и развития остеопороза.

Токсичность

При передозировке филлохинона и менахинона какие-либо неприятные симптомы не наблюдались. Однако передозировка менадиона приводит к окислительным повреждениям мембран эритроцитов.

55 Водорастворимые витамины (часть I): тиамин, рибофлавин, ниацин и пантотеновая кислота



Тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат, витамин B_1)

Тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат, витамин B_1) необходим для активности пируватдегидрогеназы и сходных с ней крупных мультиферментных комплексов, которые катализируют окислительное декарбоксилирование α-кетокислот. Суточная норма зависит от энергетических затрат и составляет 0,4 мг/1000 ккал.

Биохимические функции

А) Кофактор пируватдегидрогеназы — фермента, катализирующего переходную реакцию между гликолизом и циклом Кребса. Участвует в энергетическом метаболизме глюкозы и других углеводов.

Б) Кофактор α-кетоглутаратдегидрогеназы.

В) Кофактор некоторых дегидрогеназ α-кетокислот, участвующих в окислении аминокислот (например, дегидрогеназы α-кетокислот с разветвленной цепью).

Г) Кофактор транскетолазы в пентозофосфатном пути.

Лабораторная диагностика

А) При недостаточности тиаминдифосфата развивается гиперлактатемия, особенно после приема глюкозы. Происходит это потому, что пируватдегидрогеназа неактивна и в тканях накапливаются пируват и лактат.

Б) Измерение активности транскетолазы в эритроцитах с добавленным тиамином и без него.

Пищевые источники. Содержится в злаковых, бобовых, дрожжах, печени.

Болезни при недостаточности витамина B_1

А) При недостаточности витамина B_1 вследствие злоупотребления алкоголем развиваются болезнь Вернике и психоз Корсакова.

Б) Бери-бери. При влажной (отечной) форме наблюдаются отек, сердечно-сосудистые нарушения. При сухой форме — поражения нервной системы, атрофия мышц.

Токсичность. Токсичен при потреблении свыше 3 г в сутки (клинические признаки отравления изменчивы).

Ниацин (витамин B_3)

Ниацин входит в состав коферментов дегидрогеназ-переносчиков водорода НАД⁺ и НАДФ⁺. Оба они участвуют в различных метаболических путях. Так, НАД⁺ является переносчиком водорода при синтезе АТФ в дыхательной цепи, а НАДФН играет важную роль в биосинтезе многих веществ. Суточная потребность составляет 6,6 эквивалента ниацина/1000 ккал.

Биохимические функции. Термином «ниацин» обозначают никотиновую кислоту и никотинамид. Он входит в состав НАД⁺, НАДФ⁺ и их восстановленных форм — НАДН и НАДФН, которые участвуют во многих метаболических путях. НАД⁺ используется при гликолизе, окислении жирных кислот, окислении аминокислот и цикле Кребса. Особенно значима его роль «переносчика водорода» в дыхательной цепи, где при окислении НАДН образуется АТФ. НАДФ⁺ и его восстановленная форма НАДФН играют важную роль в биосинтезе ряда веществ, например липидов (жирных кислот, холестерола).

Лабораторная диагностика недостаточности. Измерение отношения уровня N'-метилникотинамида к уровню пиридона (N'-метил-2-пиридон-5-карбоксимида) в моче.

Источники ниацина. Обогащенные витаминами зерновые завтраки, печень, дрожжи, мясо, бобовые.

Организм способен синтезировать примерно половину дневной нормы ниацина из триптофана (1 мг ниацина из 60 мг триптофана).

Болезни при недостаточности ниацина. Если пища содержит мало и ниацина, и триптофана одновременно, развивается пеллагра (от итал. *«pelle»* — кожа и *«agra»* — грубый, шероховатый). Так, эта болезнь возникает, если основа рациона составляет кукуруза. Характеризуется поражением кожи, пищеварительного тракта и нарушениями психики (три Д: дерматит, диарея, деменция).

Фармакология и токсичность. В умеренно высоких дозах (2–4 г в сутки) ниацин является гиполипидемическим средством, и в настоящий момент проходит его клинические испытания.

При передозировке никотиновой кислоты возможно временное расширение кровеносных сосудов и снижение кровяного давления.

Рибофлавин (витамин B_2)

Рибофлавин (витамин B_2) участвует в энергетическом метаболизме глюкозы и жирных кислот. Он входит в состав ФАД — простетической группы некоторых ферментов, участвующих в реакциях окисления–восстановления. Также рибофлавин входит в состав флавинмононуклеотида комплекса I дыхательной цепи.

Биохимические функции. Входит в состав ФАД. Это простетическая группа, которая –

а) содержится в мультиферментных комплексах, участвующих в окислительном декарбоксилировании —
   1) кофактор пируватдегидрогеназы — фермента, катализирующего переходную реакцию между гликолизом и циклом Кребса. Кофактор α-кетоглутаратдегидрогеназы;
   2) кофактор некоторых дегидрогеназ α-кетокислот, участвующих в окислении аминокислот (например, дегидрогеназы α-кетокислот с разветвленной цепью);

б) простетическая группа сукцинатдегидрогеназы (фермента цикла Кребса);

в) входит в состав флавинмононуклеотида комплекса I дыхательной цепи;

д) кофактор ацил-КоА-дегидрогеназы (фермента β-окисления).

Лабораторная диагностика.

А) Измерение активности глутатионредуктазы эритроцитов (ФАД-зависимого фермента).

Б) Изменение содержания рибофлавина в моче.

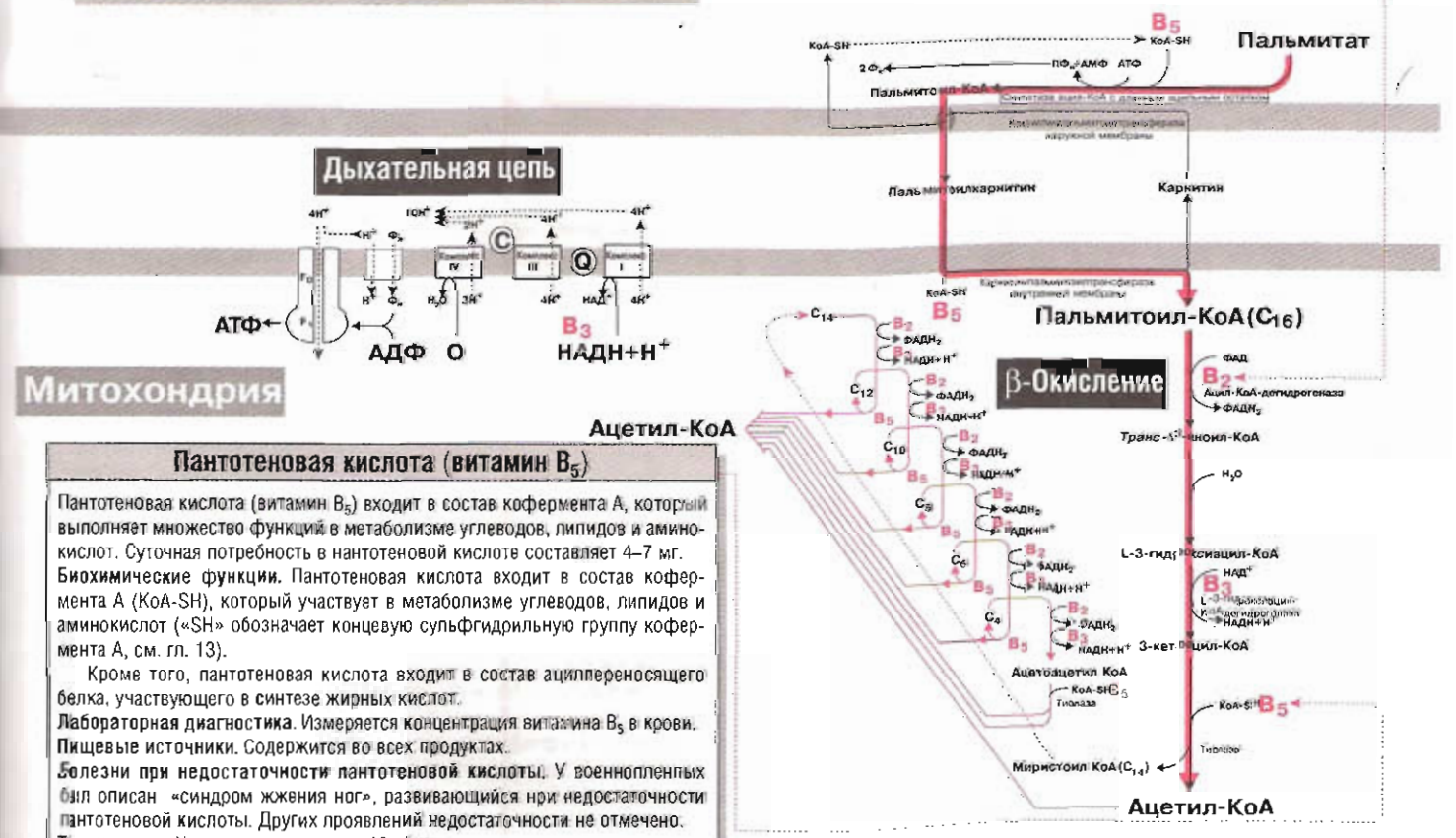
Пищевые источники. Содержится в молоке, печени, дрожжах, яйцах, а также в витаминизированных зерновых продуктах (однако в натуральных крупах и злаках рибофлавина мало).

Следует помнить

А) Воспаленный язык малиново-красного цвета может быть проявлением недостаточности витамина B_2.

Б) Рибофлавин разрушается под действием ультрафиолетового излучения. Поэтому при лечении физиологической желтухи методом фототерапии необходимо дополнительно давать новорожденным рибофлавин.

Токсичность. Случаев отравления не зарегистрировано.



Пантотеновая кислота (витамин B_5)

Пантотеновая кислота (витамин B_5) входит в состав кофермента А, который выполняет множество функций в метаболизме углеводов, липидов и аминокислот. Суточная потребность в пантотеновой кислоте составляет 4–7 мг.

Биохимические функции. Пантотеновая кислота входит в состав кофермента А (КоА-SH), который участвует в метаболизме углеводов, липидов и аминокислот («SH» обозначает концевую сульфгидрильную группу кофермента А, см. гл. 13).

Кроме того, пантотеновая кислота входит в состав ацилпереносящего белка, участвующего в синтезе жирных кислот.

Лабораторная диагностика. Измеряется концентрация витамина B_5 в крови.

Пищевые источники. Содержится во всех продуктах.

Болезни при недостаточности пантотеновой кислоты. У военнопленных был описан «синдром жжения ног», развивающийся при недостаточности пантотеновой кислоты. Других проявлений недостаточности не отмечено.

Токсичность. Не токсичен в дозе до 10 г/сут.

56 Водорастворимые витамины (часть II): пиридоксальфосфат (B_6)

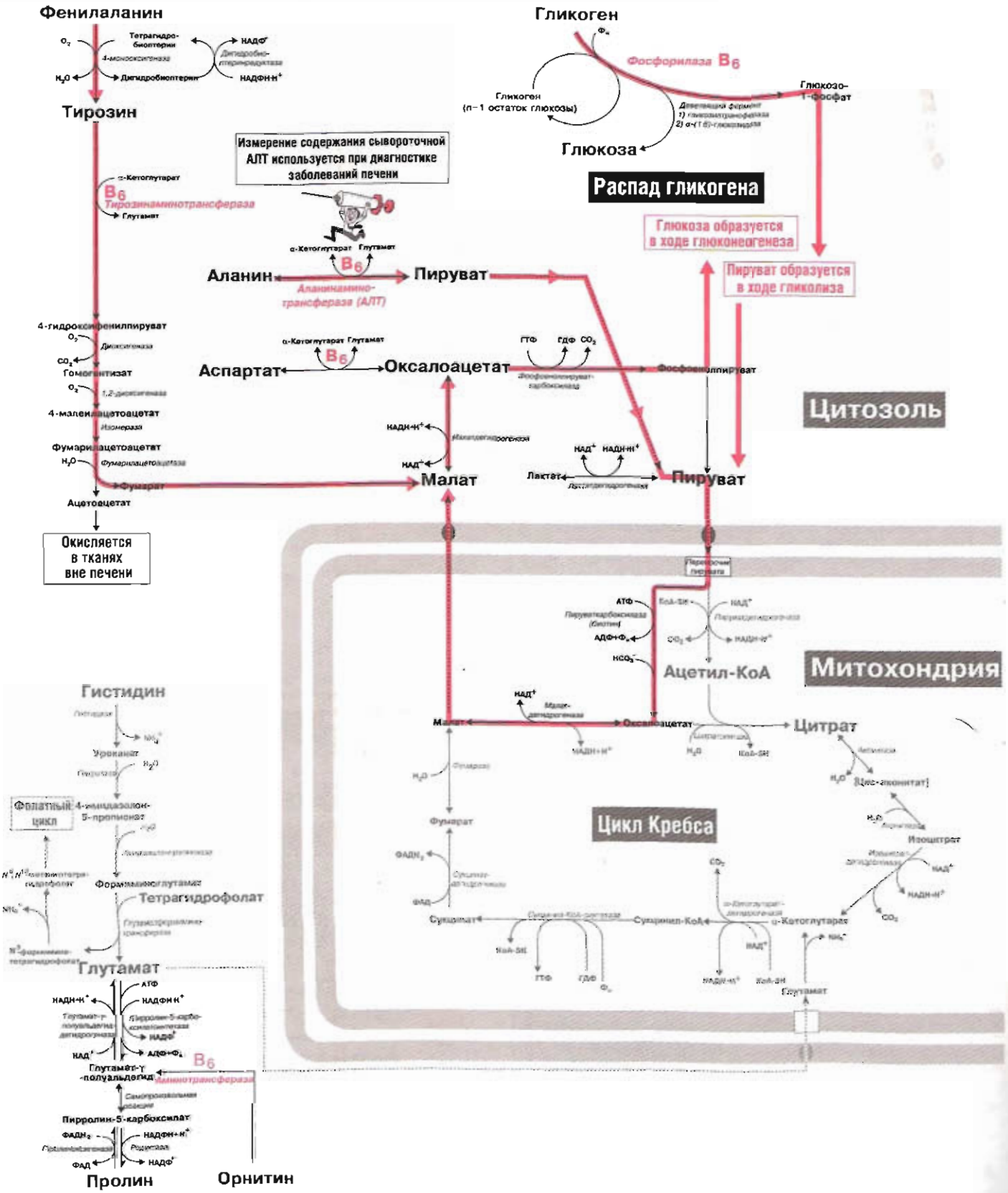
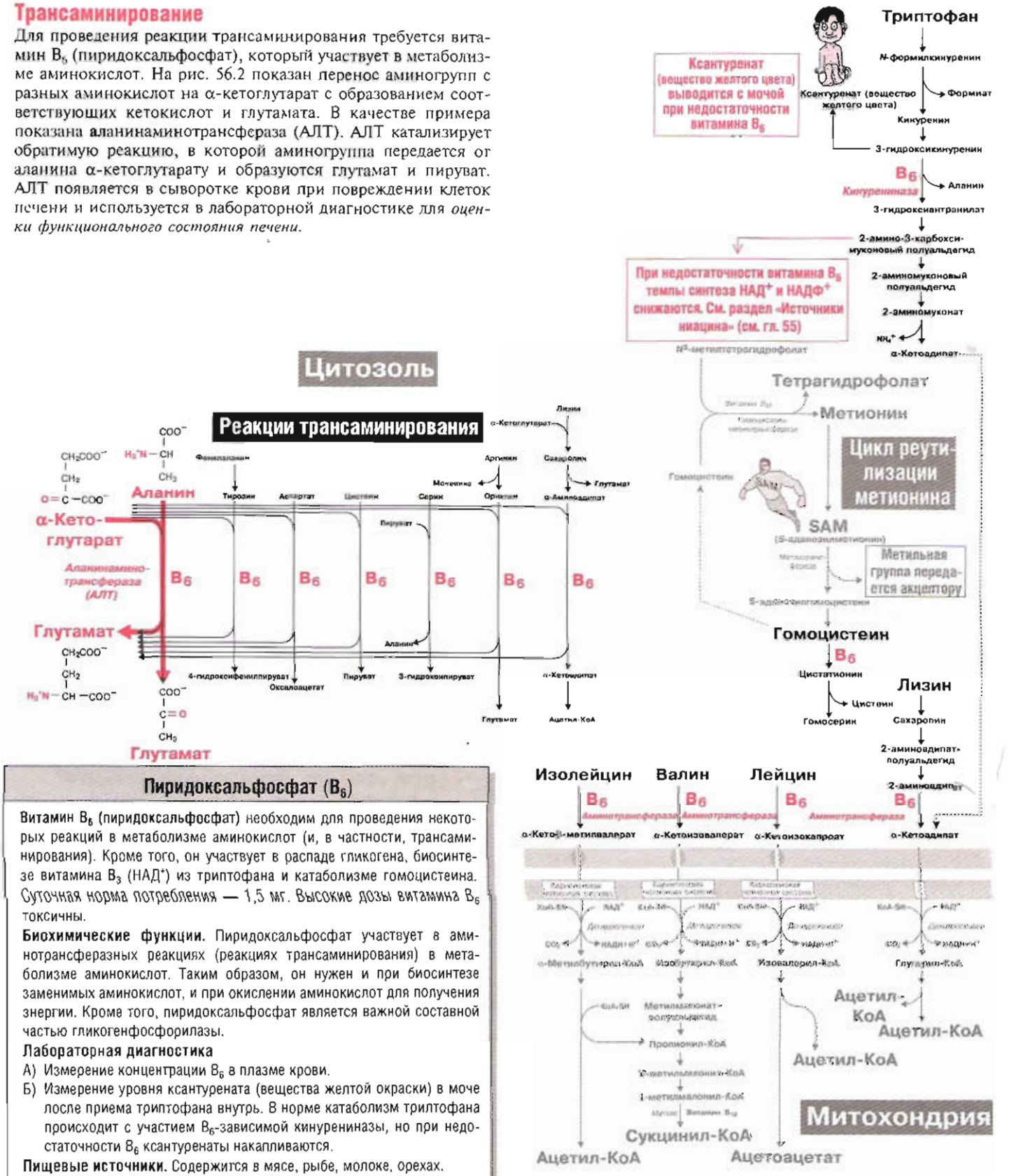


Рис. 56.1. Роль витамина B_6 в метаболизме.

Трансаминирование

Для проведения реакции трансаминирования требуется витамин B_6 (пиридоксальфосфат), который участвует в метаболизме аминокислот. На рис. 56.2 показан перенос аминогрупп с разных аминокислот на α-кетоглутарат с образованием соответствующих кетокислот и глутамата. В качестве примера показана **аланинаминотрансфераза** (АЛТ). АЛТ катализирует обратимую реакцию, в которой аминогруппа передается от аланина α-кетоглутарату и образуются глутамат и пируват. АЛТ появляется в сыворотке крови при повреждении клеток печени и используется в лабораторной диагностике для *оценки функционального состояния печени*.



Пиридоксальфосфат (B_6)

Витамин B_6 (пиридоксальфосфат) необходим для проведения некоторых реакций в метаболизме аминокислот (и, в частности, трансаминирования). Кроме того, он участвует в распаде гликогена, биосинтезе витамина B_3 ($НАД^+$) из триптофана и катаболизме гомоцистеина. Суточная норма потребления — 1,5 мг. Высокие дозы витамина B_6 токсичны.

Биохимические функции. Пиридоксальфосфат участвует в аминотрансферазных реакциях (реакциях трансаминирования) в метаболизме аминокислот. Таким образом, он нужен и при биосинтезе заменимых аминокислот, и при окислении аминокислот для получения энергии. Кроме того, пиридоксальфосфат является важной составной частью гликогенфосфорилазы.

Лабораторная диагностика

А) Измерение концентрации B_6 в плазме крови.

Б) Измерение уровня ксантуренат (вещества желтой окраски) в моче после приема триптофана внутрь. В норме катаболизм триптофана происходит с участием B_6-зависимой кинурениназы, но при недостаточности B_6 ксантуренаты накапливаются.

Пищевые источники. Содержится в мясе, рыбе, молоке, орехах.

Недостаточность пиридоксальфосфата. Чаще всего наблюдается при алкоголизме. При недостаточности происходит воспаление языка, губ, слизистых оболочек рта.

Примечание: при недостаточности пиридоксальфосфата также снижается синтез $НАД^+$ и других веществ из триптофана (см. ниацин).

Рис. 56.2. Роль витамина B_6 в метаболизме (продолжение).

57 Водорастворимые витамины (часть III): фолат и витамин B_{12}

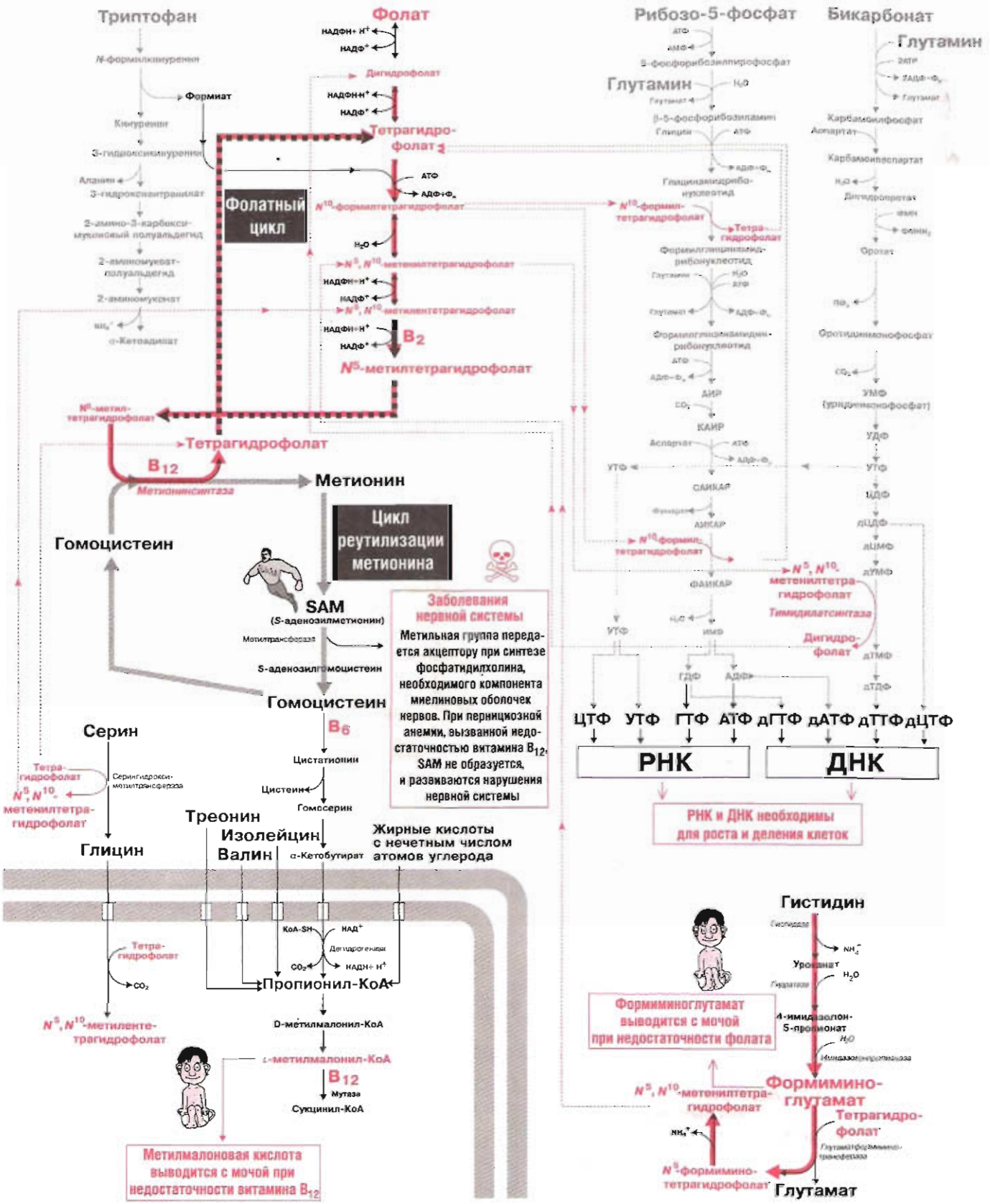


Рис. 57.1. Роль фолата и витамина B_{12} в обмене веществ.

Витамин B_{12}

Риск развития **недостаточности витамина B_{12}** повышен у вегетарианцев, особенно у строгих вегетарианцев (веганов).

Симптомы при недостаточности напрямую связаны с двумя функциями этого витамина.

1. Развивается вторичная недостаточность фолата, которая приводит к **мегалобластической анемии и поражению нервной системы** (сходным образом проявляется недостаточность фолата). Из-за отсутствия витамина B_{12} блокируется перенос одноуглеродных фрагментов углерода, участвующих в образовании нуклеотидов для синтеза ДНК и РНК. Кроме того, нарушается перенос метильной группы, необходимой для синтеза фосфатидилхолина (фосфатидилхолин входит в состав миелиновых оболочек).
2. Накопление метилмалонил-КоА приводит к **поражению нервной системы** (при недостаточности фолата накопления метилмалонил-КоА не происходит).

Суточная потребность в витамине B_{12} составляет 2 мкг.

Биохимические функции

Витамин B_{12} (кобаламин) существует в двух активных формах, которые участвуют в двух разных реакциях:

1) метилкобаламин необходим для проявления активности метионинсинтазы (гомоцистеинметилтрансферазы) при регенерации метионина из гомоцистеина;
2) дезоксиаденозилкобаламин нужен для проявления активности метилмалонил-КоА-мутазы.

Лабораторная диагностика

1. Полный анализ крови. Средний объем эритроцитов.
2. Измерение концентрации кобаламина в плазме крови.
3. Тест Шиллинга. Пациент принимает радиоактивно меченный витамин B_{12}, а после измеряется его выведение с мочой. Если выводится менее 10% меченого B_{12}, это свидетельствует о возможной недостаточности витамина B_{12}. В этом случае пациент вновь принимает меченый B_{12}, но уже совместно с внутренним фактором. Если после этого выводится более 10% меченого B_{12}, то подтверждается диагноз пернициозной анемии.
4. Измерение содержания метилмалоновой кислоты в моче.

Пищевые источники

Витамин B_{12} содержится только в продуктах животного происхождения (особенно богата им печень), поэтому веганы нередко страдают от недостаточности B_{12}.

Болезни при недостаточности витамина B_{12}

1. Из-за снижения активности метионинсинтазы развивается мегалобластная анемия (сходная картина наблюдается при недостаточности фолата). При пернициозной анемии париетальные (обкладочные) клетки желудка разрушаются в результате аутоиммунного процесса и теряют способность образовывать внутренний фактор — гликопротеин массой 50 кДа, который необходим для всасывания кобаламина в подвздошной кишке.
2. Развивается гомоцистинемия, которая приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям.
3. Вследствие сниженной активности метилмалонил-КоА-мутазы происходит накопление метилмалонил-КоА. Считается, что это вещество конкурирует с малонил-КоА — предшественником жирных кислот для синтеза липидов.

Фолат

Серин, триптофан и гистидин передают одноуглеводные фрагменты производным фолата. Эти группы используются в синтезе ДНК и РНК при клеточном делении и росте. Запомните: для метаболизма и функционирования фолата необходим витамин B_{12}.

Биохимические функции

Фолат восстанавливается до тетрагидрофолата, который является переносчиком некоторых одноуглеводных фрагментов. Это:

формил $-CHO$

метенил $-CH=$

метилен $-CH_2-$

метил CH_3-

Они используются в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК и РНК. Поэтому тетрагидрофолат жизненно необходим для роста и деления клеток.

Лабораторная диагностика недостаточности фолата

1. Измерение уровня фолата в плазме/сыворотке крови или в эритроцитах.
2. Проведение гематологического исследования с целью выявления мегалобласной анемии.
3. Проведение теста FIGLU для определения в моче уровня метаболитов после приема гистидина.

Пищевые источники

Овощи с зелеными листьями (по-латински «*folium*» означает «лист»), а также дрожжи.

Болезни при недостаточности

1. Фолат требуется для роста и деления клеток, например кроветворных клеток в красном костном мозге. Недостаточность приводит к развитию мегалобластной анемии.
2. Умеренная недостаточность фолата при зачатии вызывает у зародыша нарушение формирования нервной трубки, например *Spina bifida* (порок развития позвоночника). Женщинам, планирующим беременность, рекомендуется принимать фолаты в дозе 400 мкг/сут.
3. При недостаточности развивается гипергомоцистинемия, а это фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

58 Водорастворимые витамины (часть IV): биотин и витамин С

Биотин

Биотин участвует в реакциях карбоксилирования, которые играют важную роль в глюконеогенезе и синтезе жирных кислот. Суточная потребность составляет 40 мг.

Биохимические функции. Участвует в карбоксилазных реакциях, например, биотин является кофактором пируваткарбоксилазы (в глюконеогенезе) и ацетил-КоА-карбоксилазы (в синтезе жирных кислот).

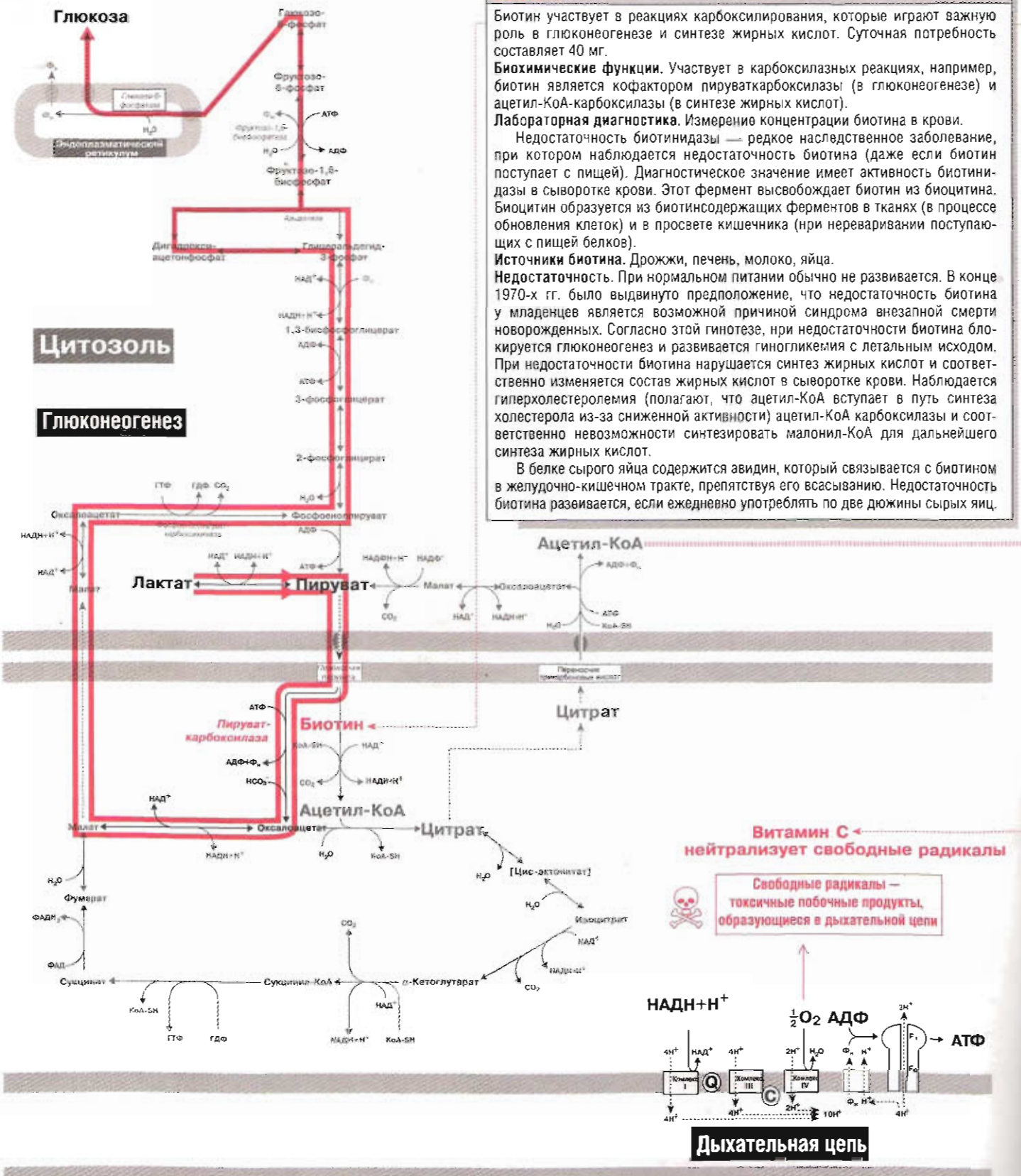
Лабораторная диагностика. Измерение концентрации биотина в крови.

Недостаточность биотинидазы — редкое наследственное заболевание, при котором наблюдается недостаточность биотина (даже если биотин поступает с пищей). Диагностическое значение имеет активность биотинидазы в сыворотке крови. Этот фермент высвобождает биотин из биоцитина. Биоцитин образуется из биотинсодержащих ферментов в тканях (в процессе обновления клеток) и в просвете кишечника (при переваривании поступающих с пищей белков).

Источники биотина. Дрожжи, печень, молоко, яйца.

Недостаточность. При нормальном питании обычно не развивается. В конце 1970-х гг. было выдвинуто предположение, что недостаточность биотина у младенцев является возможной причиной синдрома внезапной смерти новорожденных. Согласно этой гипотезе, при недостаточности биотина блокируется глюконеогенез и развивается гипогликемия с летальным исходом. При недостаточности биотина нарушается синтез жирных кислот и соответственно изменяется состав жирных кислот в сыворотке крови. Наблюдается гиперхолестеролемия (полагают, что ацетил-КоА вступает в путь синтеза холестерола из-за сниженной активности) ацетил-КоА карбоксилазы и соответственно невозможности синтезировать малонил-КоА для дальнейшего синтеза жирных кислот.

В белке сырого яйца содержится авидин, который связывается с биотином в желудочно-кишечном тракте, препятствуя его всасыванию. Недостаточность биотина развивается, если ежедневно употреблять по две дюжины сырых яиц.



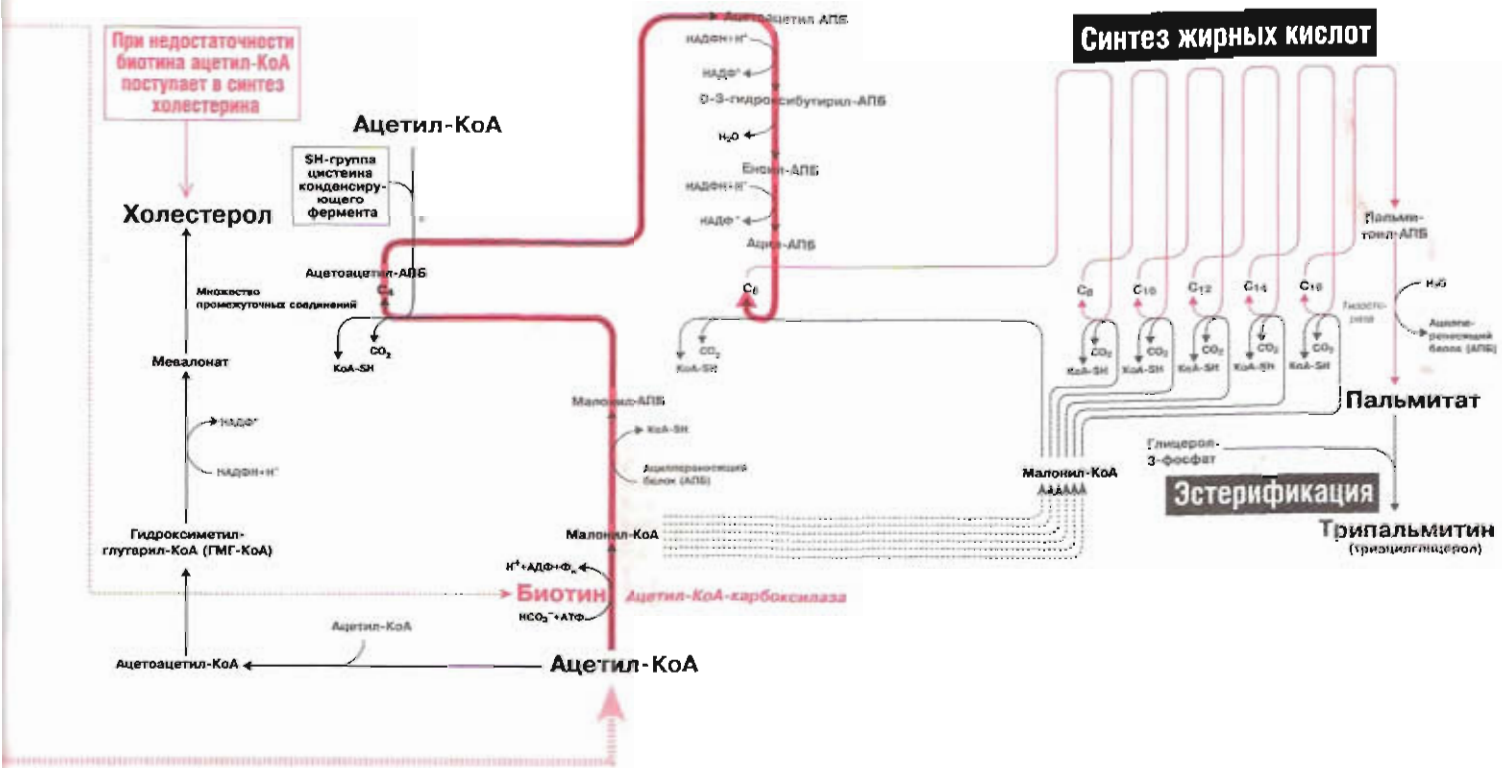


Рис. 58.1. Роль биотина и витамина С в метаболизме.

Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует реакциях в гидроксилазирования, остатков пролина и лизина с участием пролин- и лизингидроксилаз в процессе образования коллагена (см. гл. 8). Кроме того, он является перехватчиком свободных радикалов. Суточная потребность составляет 50–60 мг.

Биохимические функции

А) Участвует в гидроксилировании пролина и лизина, которов нвобходимо для образования поперечных связей в микрофибрилле коллагена.

Б) Действует как перехватчик акцептора свободных радикалов, предупреждая окислительное повреждение ряда веществ, например лилидов клеточных мембран и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), а также белкое и ДНК. Тем самым он препятствует возникновению мутаций и развитию раковых заболеваний.

В) Предотвращает окислительное повреждение витамина Е.

Г) Участвует в биосинтезе карнитина, норадреналина. Также нужен цитохромам P_{450} — ферментам микросом, которые участвуют в метаболизме лекарств и ядовитых веществ.

Лабораторная диагностика. Измерение уровня витамина С в лейкоцитах (в лейкоцитарной пленке).

Пищевые источники. Содержится в свежих фруктах (особенно в цитрусовых) и овощах.

Недостаточность витамина С. Из-за нарушения синтеза коллагена развивается цинга. У больного кровоточат десны, появляются гематомы, плохо заживают раны.

Дополнительный прием витамина С способствует зажиелению ран и рассасыванию подкожных гематом при некоторых типах синдрома Эперса–Данло.

59 Клиническая лабораторная диагностика

[совместно с доктором Дж.В. Райтом, почетным членом Королевской коллегии патологоанатомов (Dr. J.W. Wright, FRCP, MRCPath)]

Примечание. [H⁺] означает концентрацию протонов. pH — это отрицательный десятичный логарифм величины [H⁺] (гл. 1 и 2).

Альбумин (30–50 г/л или 3–5 г/дл)
Кальций (2,0–2,5 ммоль/л или (8–10 мг/дл)
Фосфат (0,8–1,4 ммоль/л или 2,5–4,3 мг/дл)
Глюкоза натощак <6,0 ммоль/л или <108 мг/дл
Креатинин (60–120 мкмоль/л или 0,6–1,3 мг/дл)
Мочевая кислота (нормальные значения приведены ниже)
Мочевина (3–7 ммоль/л) или АМК 8–20 мг/дл
Бикарбонат (23–33 ммоль/л)
Калий (3,5–5,0 ммоль/л)
Натрий (135–145 ммоль/л)
Общий холестерол (целевой уровень <4,0 ммоль/л или <155 мг/дл (для лечащихся больных))
Триглицериды (триацилглицеролы) (<1,5 ммоль/л или <133 мг/дл)
Щелочная фосфатаза, см. нормальный диапазон значений для данной лаборатории
Билирубин (<20 мкмоль/л или <1,2 мг/дл)
γ-Глутамилтрансфераза, см. нормальный диапазон значений для данной лаборатории
АЛТ (аланинаминотрансферазa), см. нормальный диапазон значений для данной лаборатории
ЛДГ (лактатдегидрогеназа), см. нормальный диапазон значений для данной лаборатории
КК (креатинкиназа), см. нормальный диапазон значений для данной лаборатории
Свободный тироксин (7–25 пмоль/л или 0,5–2 нг/дл)
ТТГ (тиреотропный гормон) 0,3–5,0 мЕ/л

	Альбумин	Кальций	Фосфат	Глюкоза натощак	Креатинин	Мочевая кислота	Мочевина	Бикарбонат	Калий	Натрий	Общий холестерол	Триглицериды	Щелочная фосфатаза	Билирубин	γ-Глутамилтрансфераза	АЛТ	ЛДГ	КК	Свободный тироксин	ТТГ	Другие анализы и пояснения
Заболевания почек																					
Острый нефрит	Н	↑	Н	↑	Д	↑		Н													Протеинурия, гематурия, цилиндры в моче, титр антител к стрептолизину О ↑, комплемент ↓
Острая почечная недостаточность	Н	↑	↓	↑	Д	↑		↑	Н	Н											Уровень натрия в моче ↓ при предпочечной недостаточности
Хроническая почечная недостаточность	Н	↑	↓	↑	Д	↑		↑	↕	Н	↑	↑	Н								Если уровень кальция повышен, возможен первичный или третичный гиперпаратиреоз
Нефротический синдром	Н	Н	Н	↑		↑			↓	↓	↑								Д	Н	Сильно выражена протеинурия. Для оценки прогноза полезно исследовать клиренс различных белков
Камни в почках					Н				Н												Проверьте содержание кальция, уратов и оксалатов в моче. В редких случаях возможна цистинурия
Заболевания печени																					
Острый гепатит				Н						Н			↑	↑	↑	↑	↑				Выясните тип гепатита (A, B или C). Билирубин в моче ↑, особенно в период фазы выздоровления, но иногда заболевание протекает в безжелтушной форме. Исключите токсический гепатит
Острый некроз печени				↓			↓			Н			↑	↑	↑	↑	↑				Протромбиновое время повышено. С прогрессированием болезни уровень билирубина растет, концентрации ферментов снижаются
Хронический персистирующий гепатит				Н			Н			Н			Н	Н	Н	↑	Н				Проверьте печеночный В антиген
Хронический активный гепатит				Н			Н			Н			↑	↑	↑	↑	↑				IgG ↑, возможны положительные результаты анализа на антиядерный фактор и антитела к белкам гладкой мускулатуры
Врожденный билиарный цирроз печени										Н	↑		↑	↑	↑	Н	↑				Положительный результат анализа на антитела митохондрий, IgM ↑, церулоплазмин ↑
Цирроз печени портальный	↓	Н		↓			Н		Д	↓			Н	Н	↑	↑	Н				Протромбиновое время увеличено, при диффузных поражениях печени γ-глобулины ↑, уробилиноген в моче ↑. Исключите болезнь Вильсона (измерьте уровень меди в сыворотке крови), гемохроматоз (измерьте уровень железа в сыворотке крови) и недостаточность α-1-антитрипсина
Непроходимость внепеченочных желчных протоков										Н	↑		↑	↑	↑	Н					Билирубин в моче ↑
Инфильтрация/заражение паразитами										Н			↑	Н	↑	Н					При очаговом поражении печени γ-глутамилтрансфераза и щелочная фосфатаза могут ↑ без появления желтухи
Гемолитическая желтуха								Н		Н			Н	↑	Н	Н	↑				Непрямой билирубин ↑, ретикулоциты ↑, билирубин в моче не обнаруживается, уробилиноген в моче ↑
Избыточное употребление алкоголя					↑		↕			Н		↑	Н	Н	↑	Н		Н			Измерьте уровень алкоголя в крови. Средний объем эритроцитов ↑. Проверьте уровень глюкозы в крови при алкогольной коме, особенно у детей
Сердечно-сосудистые заболевания																					
Инфаркт миокарда																↑	↑	↑			Измерьте тропонин I (или КК-МВ) при острых приступах. Активности ферментов повышаются в следующей последовательности: КК, АСТ, ЛДГ
Сердечная недостаточность	Н		Н	Н		Н									Н	Н	Н	Н			Повышенные концентрации ферментов могут указывать на ишемический гепатит
Желудочно-кишечные заболевания																					
Рвота с восполнением потерянной жидкости водой	↓	↓	↑	Н					Н	Н											Гипонатриемия может возникать из-за дилюции крови
Рвота без восполнения потерянной жидкости водой	↑	Н	↑	↑					↑	↑											Изменения вызваны обезвоживанием и потерей хлорида
Кровотечения	Н																				Повышается содержание мочевины, особенно при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Мальабсорбция									↓				Н								Жир в кале ↑, эластаза кала ↓. Фолаты, B_{12} и кальций могут быть ↓. Протромбиновое время может увеличиваться. Измерьте уровень антител к эндомизию, чтобы подтвердить или исключить целиакию (целиакию)
Воспалительные заболевания кишечника	Н								↓				Н								Клиническая картина может напоминать таковую при мальабсорбции
Диарея			↓																		Изменения выражены при продолжительной диарее
Острый панкреатит	Н						↑		↓						Н						Уровень амилазы в сыворотке крови ↑ в первые 2–3 дня. В тяжелых случаях ↑ сывороточный метгемальбумин

																				↑ микроскопический белок/альбумин
Заболевания дыхательной системы																				
Острая дыхательная недостаточность	Н	Н	Н																	pO_2↓, pCO_2↑ $[H^+]$↑, pH↓. Некомпенсированный респираторный ацидоз
Хроническая дыхательная недостаточность	Н	⬆	⬆																	pO_2↓, pCO_2↑, $[H^+]$ нормальная или ↑, pH нормальный или ↑. Компенсированный респираторный ацидоз
Болезни костей и суставов																				
Остеопороз							Н	Н				Н								Большее диагностическое значение имеют результаты измерений минеральной плотности кости, а не биохимические показатели
Рахит и остеомаляция							⬇	⬇				⬆								Витамин D↓
Болезнь Педжета							Н	Н				⬆								Содержание кальция может повышаться при иммобилизации
Первичный гиперпаратиреоз			Н				⬇	⬆				Н								Уровень ПТГ чрезмерно высокий. Проба со стероидными гормонами: уровень кальция остается высоким
Гиперкальциемия при злокачественных опухолях			Н					⬆				Н								Проба со стероидными гормонами: уровень кальция обычно падает. Уровень ПТГ не повышен
Подагра				⬆																Исключите дисфункцию почек и прием диуретических средств из возможных причин гиперурикемии
Миелома				⬆		⬆	Н	⬆	Н			Н								При электрофорезе выявляется полоса парапротеинов. Для подтверждения диагноза проведите иммунофиксацию. Число плазматических клеток в костном мозге ↑, протеинурия Бенс–Джонса
Эндокринные заболевания																				
Сахарный диабет						⬆				⬆	⬆									Диагностические критерии: уровень глюкозы в крови натощак превышает 7 ммоль/л и/или через 2 ч после приема 75 г глюкозы превышает 11,1 ммоль/л
Диабетический кетоацидоз	⇅	⇅	⬇	⬆	Д	⬆	⬇													Глюкозурия и кетонурия. [H+] в крови ↑, pH ↓. При измерении уровня креатинина по методу Яффе возможно завышение результатов анализа. *Примечание: общий дефицит калия и натрия в организме*
Гипотиреоз	R									⬆						Н	Н	⬆		При подозрении на нарушения функций щитовидной железы прежде всего измеряют уровень ТТГ
Гипертиреоз								R									⬆	⬇		Секреция ТТГ не стимулируется тиролиберином
Аддисонова болезнь (недостаточность коры надпочечников)	⬇	⬆	Н	⬆		Н	Н		R											Если возможно, проведите пробу с синактеном перед назначением стероидов. Кортизол плазмы крови ↓ и не изменяется после введения синактена. Уровень АКТГ в плазме крови ↑
Синдром Кушинга	Н	⬇	⬆				Н													Уровень кортизола в плазме и суточная экскреция кортизола ↑. Кортизол не угнетается дексаметазоном. Суточные колебания кортизола не выражены. Уровень АКТГ в плазме крови при гипофизарном синдроме Кушинга повышен, при эктопическом — сильно повышен, при опухолях надпочечников — понижен
Синдром Конна	⬆	⬇	⬆	Н																Ренин в плазме крови ↓, альдостерон ↑
Несахарный диабет	⬆	Н		Н		Н														Проба с лишением воды. Полиурия остается, относительная плотность мочи не повышается
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	⬇	⬇		⬇		Н			Н											Осмолярность мочи ниже, чем у «максимально разведенной мочи». Натрий в моче ↑. Исключите недостаточность коры надпочечников, почечную недостаточность и прием диуретических препаратов

Натрий. Обычно значительные колебания его концентрации происходят из-за изменения водного баланса. При многих болезнях неспецифично понижается

Калий. В случае гемолиза проб крови или в не разделенных на компоненты пробах результаты анализов ложно завышаются

Бикарбонат. Если результаты сильно отличаются от нормы, проверьте содержание газов и $[H^+]$ в крови (или pH)

Мочевина. Концентрация повышается при обезвоживании, однако клинические признаки имеют большую значимость, чем лабораторные показатели. Содержание мочевины повышается при употреблении белковых продуктов

Мочевая кислота. Концентрация зависит от содержания белков в пище. Нормальные значения — 0,12–0,42 ммоль/л (у мужчин и женщин после менопаузы) и 0,12 –0,36 ммоль/л (у женщин до менопаузы)

Креатинин. Клиренс креатинина обычно не дает дополнительной информации

Глюкоза. Важно учитывать время, прошедшее после еды

Фосфаты. Содержание снижается при употреблении высокоуглеводной пищи. Повышается, если проба крови не была разделена на компоненты или при гемолизе

Кальций. В крови часть кальция связана с альбумином. Поэтому при оценке общего уровня кальция в сыворотке необходимо учитывать и уровень альбумина. Подсчитывается содержание кальция «с поправкой на альбумин». Избегайте венозного застоя: при нем результаты анализов ложно завышаются

Альбумин. Многие методы лабораторных анализов завышают низкие значения содержания альбумина

Уровень тиреотропного гормона повышен у новорожденных (до 40 мЕ/л)

Свободный тироксин. Может неспецифически снижаться при многих заболеваниях. Также можно измерять свободный T_3

Креатинкиназа. Это фермент сердечной мышцы, скелетных и гладких мышц и головного мозга. Имеет значение активность разных изоферментов КК. Особенно важен уровень активности КК-МВ при диагностике инфаркта миокарда

ЛДГ — фермент печени, сердца, скелетных мышц, эритроцитов и почек

АЛТ. Умеренно повышается при ожирении и метаболическом синдроме. Индикатор жирового гепатоза (не связанного со злоупотреблением алкоголем)

γ-Глутамилтрансфераза. Повышается при абдоминальном ожирении, при избыточном употреблении алкоголя и других веществ: фенитоина, барбитуратов

Билирубин. Часто причиной доброкачественной гипербилирубинемии является болезнь Жильбера, при которой повышен непрямой билирубин

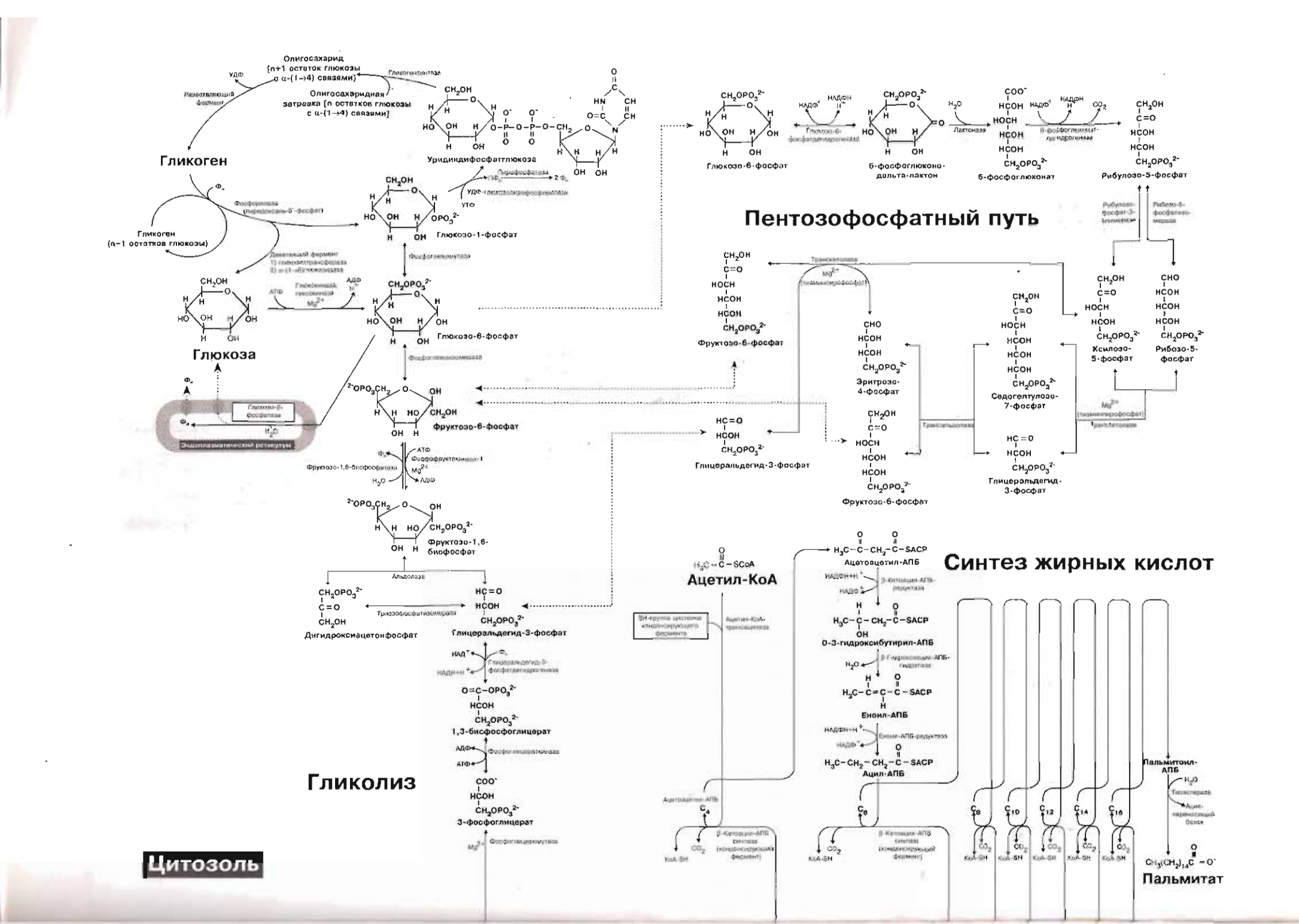
Щелочная фосфатаза. Особенно значима активность разных изоферментов: костей, печени, кишечника и плаценты. Повышается при срастании переломов, поздней беременности и у детей в период быстрого роста

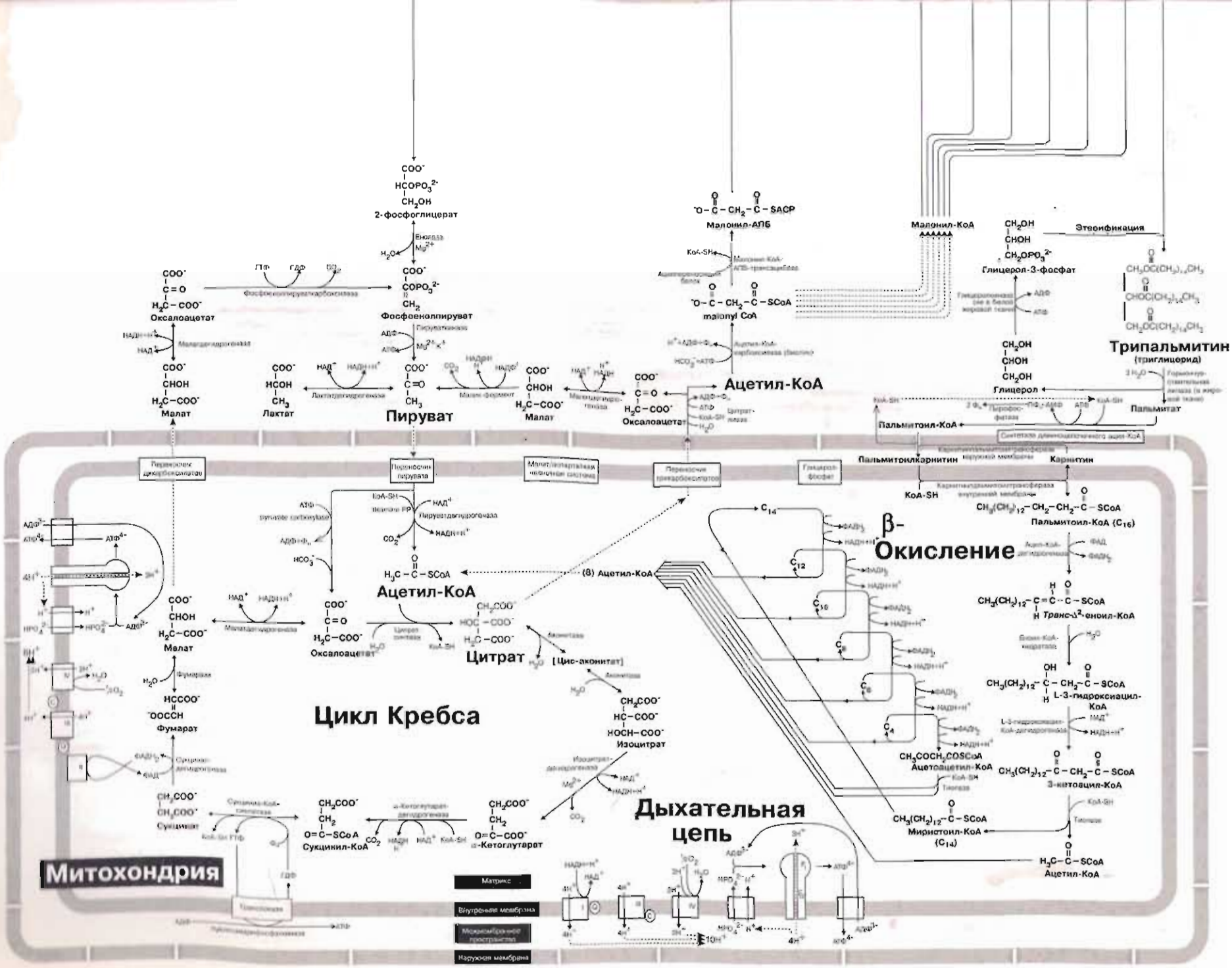
Триглицериды (триацилглицеролы). Рекомендуется делать анализ натощак

Холестерол. См. рекомендации по липидному обмену Британского объединенного профессионального медицинского общества [British Joint Societies Lipid Guideness (2004)]

Н — Нормальный	Д — Низкий. Сопутствующий признак, не имеет диагностического значения
R — Нормальный или ниже нормы (низкий)	Д — Высокий. Сопутствующий признак, не имеет диагностического значения
Н — Нормальный или выше нормы (высокий)	R — Редко, высокий. Необычное сочетание
⬆ — От высокого до очень высокого	R — Редко, высокий. Не имеет диагностического значения
⬇ — От низкого до очень низкого	⬆ — С прогрессированием болезни повышается
⇅ — Высокий или низкий	
⬇ — Очень низкий; ⬇ — Низкий	
⬆ — Очень высокий; ⬆ — Высокий	

Эта простая схема не включает в себя все возможные факторы, влияющие на результаты лабораторных анализов и их интерпретацию. Поэтому при постановке диагноза обязательно учитывайте клинические особенности и результаты других анализов.


Олигосахарид (n+1 остаток глюкозы с α-(1→4) связями)
Олигосахаридная затравка (n остатков глюкозы с α-(1→4) связями)
Гликогенсинтаза
Разветвляющий фермент
УДФ
Гликоген
Гликоген (n−1 остатков глюкозы)
Фосфорилаза (пиридоксаль-5'-фосфат)
Уридиндифосфатглюкоза
Пирофосфатаза
УДФ-гексопиро-фосфорилаза
УТФ
Глюкозо-1-фосфат
Фосфоглюкомутаза
Глюкозо-6-фосфат
Глюкоза
АТФ
АДФ
Гексокиназа
Фосфоглюкоизомераза
Фруктозо-6-фосфат
Эндоплазматический ретикулум
Глюкозо-6-фосфатаза
Фруктозо-1,6-бифосфатаза
Фосфофруктокиназа-1
Фруктозо-1,6-бифосфат
Альдолаза
Дигидроксиацетонфосфат
Триозофосфатизомераза
Глицеральдегид-3-фосфат
НАД+
НАДН+Н+
Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа
1,3-бисфосфоглицерат
Фосфоглицераткиназа
3-фосфоглицерат
Фосфоглицеромутаза
Гликолиз
Цитозоль
Глюкозо-6-фосфат
НАДФ+
НАДФН+Н+
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
6-фосфоглюконо-дельта-лактон
Лактоназа
6-фосфоглюконат
6-фосфоглюконат-дегидрогеназа
CO2
Рибулозо-5-фосфат
Пентозофосфатный путь
Рибулозо-фосфат-3-эпимераза
Рибозо-5-фосфатизомераза
Ксилозо-5-фосфат
Рибозо-5-фосфат
Транскетолаза
Тиаминпирофосфат
Фруктозо-6-фосфат
Эритрозо-4-фосфат
Седогептулозо-7-фосфат
Глицеральдегид-3-фосфат
Трансальдолаза
Ацетил-КоА
Ацетоацетил-АПБ
Синтез жирных кислот
НАДФН+Н+
НАДФ+
β-Кетоацил-АПБ-редуктаза
0-3-гидроксибутирил-АПБ
β-Гидроксиацил-АПБ-гидратаза
Еноил-АПБ
Еноил-АПБ-редуктаза
Ацил-АПБ
Ацетоацетил-АПБ
β-Кетоацил-АПБ синтаза (конденсирующий фермент)
Ацетил-КоА-трансацилаза
SH-группа цистеина конденсирующего фермента
КоА-SH
CO2
Пальмитоил-АПБ
Тиоэстераза
Ацил-переносящий белок
Пальмитат


2-фосфоглицерат
Фосфоенолпируват
Оксалоацетат
Малат
Лактат
Пируват
Малонил-АПБ
malonyl CoA
Ацетил-КоА
Малонил-КоА
Глицерол-3-фосфат
Этерификация
Трипальмитин
(триглицерид)
Глицерол
Пальмитат
Пальмитоил-КоА
Пальмитоилкарнитин
Карнитин
Пальмитоил-КоА (C16)
β-Окисление
ТрансΔ2-еноил-КоА
L-3-гидроксиацил-КоА
3-кетоацил-КоА
Ацетоацетил-КоА
Миристоил-КоА (C14)
Ацетил-КоА
(8) Ацетил-КоА
Цитрат
[Цис-аконитат]
Изоцитрат
α-Кетоглутарат
Сукцинил-КоА
Сукцинат
Фумарат
Цикл Кребса
Дыхательная цепь
Митохондрия
Матрикс
Внутренняя мембрана
Межмембранное пространство
Наружная мембрана