

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

И. В. Котович, О. П. Позывайло

ДИНАМИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

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

Мозырь
МГПУ им. И. П. Шамякина
2013

УДК 557 (075.8)
ББК 28.072я7
К29

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

Рецензенты:

кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой химии УО ГГУ им. Ф. Скорины
Н. И. Дроздова;
кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой химии УО БГПУ им. М. Танка
Ф. Ф. Лахвич

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

Котович, И. В.

К29 Динамическая биохимия : пособие / И. В. Котович, О. П. Позывайло. –
Мозырь : МГПУ им. И. П. Шамякина, 2013. – 135 с.
ISBN 978-985-477-321-6.

Пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности 1-03 02 01 «Физическая культура». Содержит сведения об основных метаболических путях обмена углеводов, липидов, белков и нуклеиновых кислот, протекающих в организме человека. Приведены примерные тестовые задания и вопросы для самоконтроля и подготовки студентов к занятиям.

УДК 557 (075.8)
ББК 28.072я7

ISBN 978-985-477-321-6

© Котович И. В., Позывайло О. П., 2013
© УО МГПУ им. И. П. Шамякина, 2013

Учебное издание

Котович Игорь Викторович
Позывайло Оксана Петровна

ДИНАМИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

Пособие

Корректор *Л. В. Журавская*
Оригинал-макет *Л. И. Федула*

Подписано в печать 04.11.2013. Формат 60x90 1/16. Бумага офсетная.
Ризография. Усл. печ. л. 8,44.
Тираж 201 экз. Заказ 48.

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

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Тема 1. Обмен веществ. Основы биоэнергетики. Биологическое окисление. Цикл трикарбоновых кислот	8
1.1 Понятие об обмене веществ. Общие закономерности, присущие живым организмам.....	8
1.2 Анаболизм и катаболизм – две стороны обмена веществ	9
1.3 Последовательность обменных процессов в организме человека. Понятие о метаболизме.....	10
1.4 Стадии обмена веществ в зависимости от количества выделяемой энергии.....	10
1.5 Основы биоэнергетики. Свободная энергия и законы термодинамики. Экзергонические и эндергонические реакции.....	11
1.6 Понятие о биологическом окислении. Стадии биологического окисления.....	13
1.7 Механизмы аккумуляции энергии. Макроэргические соединения и их биологическая роль.....	14
1.8 Организация компонентов дыхательной цепи. Окислительное фосфорилирование.....	16
1.9 Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК).....	19
Контрольные вопросы и задания по теме «Обмен веществ в организме человека. Основы биоэнергетики. Биологическое окисление. Цикл трикарбоновых кислот».....	23
Примерные тестовые задания по теме «Обмен веществ Основы биоэнергетики. Биологическое окисление. Цикл трикарбоновых кислот».....	24
Тема 2. Обмен углеводов	26
2.1 переваривание и всасывание углеводов в организме человека.....	26
2.2 Анаэробный распад углеводов	30
2.2.1. Гликолиз.....	30
2.2.2. Гликогенолиз.....	34
2.3 Аэробное окисление углеводов.....	36
2.4 Пентозофосфатный путь превращения углеводов.....	38
2.5 Биосинтез углеводов.....	43
2.5.1. Глюконеогенез.....	43
2.5.2. Гликогеногенез.....	47
2.6 Регуляция углеводного обмена.....	50
2.7. Нарушения углеводного обмена.....	51
Контрольные вопросы и задания по теме «Обмен углеводов»....	54
Примерные тестовые задания по теме «Обмен углеводов».....	54

Тема 3. Обмен липидов	57
3.1 Переваривание и всасывание липидов в организме человека.....	57
3.2 Пути метаболизма глицерина.....	61
3.3 Катаболизм жирных кислот.....	65
3.4 Метаболизм кетоновых тел.....	72
3.5 Биосинтез липидов.....	76
3.5.1. Образование жирных кислот.....	76
3.5.2. Синтез триацилглицеринов.....	81
3.5.3. Образование фосфолипидов.....	84
3.6 Обмен холестерина.....	87
3.7 Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система организма человека.....	88
3.8 Регуляция и нарушения липидного обмена.....	90
Контрольные вопросы и задания по теме «Обмен липидов».....	91
Примерные тестовые задания по теме «Обмен липидов».....	92
Тема 4. Обмен белков и нуклеиновых кислот	94
4.1 Азотистый баланс и его разновидности.....	94
4.2 Переваривание белков и всасывание аминокислот в организме человека. Протеолитические ферменты.....	95
4.3 Пути использования аминокислот в организме человека. Понятие о протеиногенных, глюकोгенных и кетогенных аминокислотах.....	99
4.4 Катаболизм аминокислот.....	101
4.4.1. Дезаминирование.....	101
4.4.2. Трансаминирование.....	102
4.4.3. Декарбоксилирование.....	103
4.5 Токсичность аммиака и пути его нейтрализации.....	104
4.6 Биосинтез белка.....	108
4.7 Обмен сложных белков.....	112
4.7.1. Обмен хромопротеинов.....	112
4.7.2. Обмен нуклеопротеинов.....	119
4.8 Нарушения обмена аминокислот и белков.....	122
Контрольные вопросы и задания по теме «Обмен белков и нуклеиновых кислот».....	125
Контрольные вопросы и задания по теме «Обмен белков и нуклеиновых кислот».....	124
Примерные тестовые задания по теме «Обмен белков и нуклеиновых кислот».....	125
СЛОВАРЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат
АлТ – аланинаминотрансфераза
АМФ – аденозинмонофосфат
АОС – антиоксидантная система организма
АсТ – аспартатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активные формы кислорода
Gly-SH – глутатион восстановленный
Gly-S-S-Gly – глутатион окисленный
Г-1-Ф – глюкозо-1-фосфат
Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат
ГА-3-Ф – глицеральдегид-3-фосфат
ГАМК – γ -аминомасляная кислота
ГДФ – гуанозиндифосфат
ГлДГ – глутаматдегидрогеназа
ГТФ – гуанозинтрифосфат
ДАГ – диацилглицерины
дАМФ – дезоксиаденозинмонофосфат
ДАФ – дигидроксиацетонфосфат
дГМФ – дезоксигуанозинмонофосфат
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
дТМФ – дезокситимидинмонофосфат
1,3-ДФГ – 1,3-дифосфоглицерат
ДЦ – дыхательная цепь
дЦМФ – дезоксицитидинмонофосфат
Hb – гемоглобин
ИЗСД – инсулинзависимый сахарный диабет
ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет
КоQ – коэнзим Q (убихинон)
КоА-SH – кофермент ацилирования (коэнзим А)
Кс-5-Ф – ксилулозо-5-фосфат
LOO \cdot – пероксидный радикал липида
LOOH – гидропероксид липида
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
НАДН(H⁺) – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДН(H⁺) – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НЖК – ненасыщенные жирные кислоты

ОЛ – общие липиды
ОФ – окислительное фосфорилирование
ОХ – общий холестерин
ПВК – пировиноградная кислота
ПОЛ – перекисное (пероксидное) окисление липидов
ПФ – пиридоксальфосфат
ПФП – пентозофосфатный путь
Р-5-Ф – рибозо-5-фосфат
Рл-5-Ф – рибулозо-5-фосфат
РНК – рибонуклеиновая кислота
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
SAM – S-аденозилметионин
С-7-Ф – седогептулозо-7-фосфат
СЖК – свободные жирные кислоты
СМФ – система мононуклеарных фагоцитов
ТАГ – триацилглицерины
ТДФ (ТПФ) – тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат)
ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота
Тос-ОН – токоферол (витамин Е)
УДФ – уридиндифосфат
УМФ – уридинмонофосфат
УТФ – уридинтрифосфат
Ф-1,6-Ф – фруктозо-1,6-дифосфат
Ф-6-Ф – фруктозо-6-фосфат
ФАД – флавинадениндинуклеотид
ФАДН₂ – флавинадениндинуклеотид восстановленный
2-ФГ – 2-фосфоглицерат
3-ФГ – 3-фосфоглицерат
ФЕП – фосфоенолпируват
ФМН – флавинаденинмононуклеотид
ФМН₂ – флавинаденинмононуклеотид восстановленный
ФЛ – фосфолипиды
ХМ – хиломикроны
ХС – холестерин
ЦДФ – цитидиндифосфат
ЦМФ – цитидинмонофосфат
ЦП – церулоплазмин
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот
ЦТФ – цитидинтрифосфат
ЩУК – щавелево-уксусная кислота
Э-4-Ф – эритрозо-4-фосфат

ВВЕДЕНИЕ

Биохимия – это наука, изучающая химический состав живых организмов и химические процессы, лежащие в основе их жизнедеятельности. В зависимости от решаемых задач она подразделяется на *статическую*, *динамическую* и *функциональную биохимию*. Биологическая химия служит базовой дисциплиной для освоения физиологии, гигиены, физиологии спорта, спортивной медицины.

Целью предлагаемого пособия по динамической биохимии является формирование у студентов глубоких и прочных знаний об особенностях обмена углеводов, липидов, белков и нуклеиновых кислот в организме человека. Пособие предназначено для студентов 1-го курса факультета физической культуры дневной и заочной форм обучения и написано в соответствии с учебной программой дисциплины «Биохимия». Оно включает 4 темы. В первой теме рассматриваются общие представления об обмене веществ, процессах анаболизма и катаболизма, основах биоэнергетики, сущности процессов биологического окисления. Приведены химизм, биологическая роль и причины нарушений одного из центральных метаболических путей организма человека – цикла трикарбоновых кислот.

Темы 2–4 посвящены изучению особенностей обмена углеводов, липидов, белков, нуклеиновых кислот, их регуляции и причин нарушений в организме человека.

В конце каждой темы даны контрольные вопросы и примерные тестовые задания, необходимые студентам для закрепления теоретического материала.

В заключении приведен словарь биохимических терминов, список основной и дополнительной литературы, которую студенты могут использовать при подготовке к занятиям, а также предметный указатель.

Тема 1

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ. ОСНОВЫ БИОЭНЕРГЕТИКИ. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

1.1. Понятие об обмене веществ. Общие закономерности, присущие живым организмам.

1.2. Анаболизм и катаболизм – две стороны обмена веществ. Амфиболизм.

1.3. Последовательность обменных процессов в организме человека. Понятие о метаболизме.

1.4. Стадии обмена веществ в зависимости от количества выделяемой энергии.

1.5. Основы биоэнергетики. Свободная энергия и законы термодинамики. Экзергонические и эндергонические реакции.

1.6. Понятие о биологическом окислении. Стадии биологического окисления.

1.7. Механизмы аккумуляции энергии. Макроэргические соединения и их биологическая роль.

1.8. Организация компонентов дыхательной цепи. Окислительное фосфорилирование.

1.9. Цикл трикарбонных кислот.

1.1 Понятие об обмене веществ.

Общие закономерности, присущие живым организмам

Все многообразие живых организмов, от одноклеточных микроорганизмов до высокодифференцированных многоклеточных организмов растений, животных, человека, состоит из *тех же* атомов и молекул, что и объекты неживой природы. В основе процессов жизнедеятельности лежат реакции атомов и молекул, которые *подчиняются* всем законам физики и химии, описывающим поведение неодушевленной материи. Однако живым организмам присущ ряд *особенностей*:

- а) сложность и высокая степень организации;
- б) любая составная часть организма от отдельных химических соединений до органа имеет специальное назначение и выполняет строго определенную функцию;
- в) способность живых организмов к самовоспроизведению;
- г) живые организмы способны обмениваться веществом и энергией с окружающей средой для создания собственных структурных единиц.

Таким образом, обмен веществ и энергии – важнейшая особенность живой материи.

Обмен веществ – это совокупность химических процессов, которым подвергаются соединения с момента их поступления в организм и до выделения конечных продуктов обмена. *Это непрерывный, самосовершающийся и саморегулируемый круговорот веществ, протекающий в процессе существования живой материи и характеризующийся ее постоянным самообновлением.*

1.2 Анаболизм и катаболизм – две стороны обмена веществ

Обмен веществ включает два противоположных, но взаимосвязанных процесса – *анаболизм и катаболизм.*

Анаболизм – это часть общего процесса обмена веществ, которая заключается в поглощении, накоплении и усвоении питательных веществ из окружающей среды и построении за их счет структурных единиц организма. В ходе анаболизма происходит синтез сложных веществ из более простых. Это восстановительные (редукционные) реакции, требующие затрат энергии. При этом одинаковые исходные соединения превращаются в различные продукты (например, глюкоза вовлекается в организме человека в синтез гликогена, липидов, гликогенных аминокислот).

Катаболизм – эта та часть общего процесса обмена веществ, которая заключается в разрушении веществ, составляющих организм человека, в распаде составных частей органов, тканей, клеток и сопровождается выделением конечных продуктов обмена из организма. При катаболизме происходят окислительные процессы, распад сложных веществ на более простые с выделением энергии. Различные исходные вещества дают одинаковые конечные продукты обмена (например, при окислении углеводов, липидов и белков в организме человека образуются CO_2 и H_2O).

Процессы анаболизма и катаболизма взаимосвязаны. Например, вещества, образующиеся в ходе катаболизма (глюкоза, глицерин, жирные кислоты, аминокислоты), могут использоваться организмом для биосинтетических процессов. Это явление получило название *амфиболизма.*

В ходе обмена веществ осуществляются разнообразные процессы – *физические* (адсорбция, диффузия и др.), *химические* (распад, синтез), *физиологические* (питание, всасывание и др.).

1.3 Последовательность обменных процессов в организме человека.

Понятие о метаболизме

Обменные процессы в организме человека *включают* следующие этапы:

а) *переваривание и всасывание;*

б) *промежуточный обмен (метаболизм)*. Он происходит в клетках и тканях и заключается в осуществлении химических превращений, ведущих к синтезу и распаду химических соединений, что сопровождается образованием промежуточных и конечных продуктов обмена;

в) *выделение конечных продуктов из организма.*

1.4 Стадии обмена веществ в зависимости от количества выделяемой энергии

В зависимости от количества выделяемой энергии *различают* 3 стадии обмена веществ (рисунок 1.4.1).

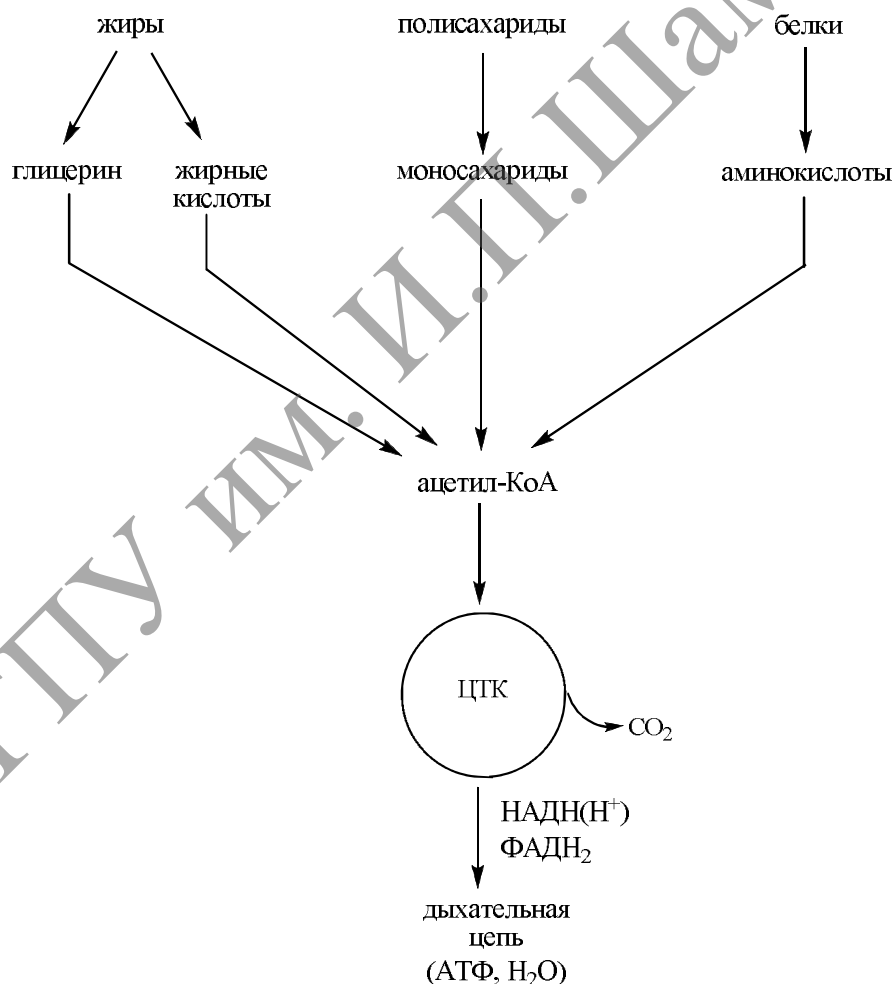


Рисунок 1.4.1 – Стадии обмена веществ в зависимости от выделяемой энергии

На *первой* стадии высокомолекулярные соединения превращаются в низкомолекулярные (например, белки расщепляются до аминокислот, жиры – до глицерина и жирных кислот, полисахариды – до моносахаридов, нуклеиновые кислоты – до мононуклеотидов). Эта стадия совпадает с процессами переваривания, происходящими в желудочно-кишечном тракте. При этом высвобождается *до 1% энергии*, заложенной в питательных веществах рациона. Эта энергия рассеивается в виде тепла и используется для обогрева тела. На *второй стадии* различные низкомолекулярные вещества, образовавшиеся в ходе первой стадии, подвергаются дальнейшим превращениям с образованием, главным образом, трех основных соединений, играющих центральную роль в метаболизме, – активной уксусной кислоты (ацетил-КоА), α -кетоглутаровой кислоты и щавелево-уксусной кислоты (оксалоацетата). На этой стадии выделяется *30–35% энергии*, заключенной в питательных веществах.

В ходе *третьей стадии* происходит окисление вышеуказанных кислот в цикле трикарбоновых кислот с образованием восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН₂, окисляющихся в дыхательной цепи. На этой стадии высвобождается *65–70% энергии*. Она *частично аккумулируется* в макроэргических связях АТФ. Вторая и третья стадии *совпадают* с промежуточным обменом веществ (метаболизмом).

1.5 Основы биоэнергетики. Свободная энергия и законы термодинамики. Экзергонические и эндергонические реакции

Процессы катаболизма сопровождаются высвобождением энергии, которая необходима живым организмам для осуществления различных видов работы. Небиологические системы могут совершать работу за счет тепловой энергии. Живые организмы (биологические системы) функционируют при постоянной температуре (в изотермическом режиме) и для своей жизнедеятельности используют химическую энергию. Изучением превращения энергии в процессе химических реакций занимается *биоэнергетика* (биохимическая термодинамика), с позиции которой живые организмы представляют собой открытые системы, постоянно обменивающиеся веществами и энергией с окружающей средой.

Согласно первому закону термодинамики, общая энергия системы и окружающей среды – величина постоянная. Внутри системы энергия может переходить от одной ее части к другой или превращаться из одной формы в другую.

Второй закон термодинамики говорит о том, что все физические и химические процессы в системе стремятся к необратимому переходу полезной энергии в хаотическую, неуправляемую форму, мерой которой

является энтропия (S). Она достигает максимума, когда система переходит в истинное равновесие с окружающей средой.

Каждое органическое соединение, поступающее в организм, обладает определенным запасом внутренней энергии (E). Часть этой энергии может быть использована для совершения полезной работы (G). При постоянных температуре и давлении зависимость между изменением свободной энергии системы и изменением энтропии можно выразить уравнением:

$\Delta G = \Delta H - T \times S$, где ΔH – изменение энтальпии (внутренней энергии или теплоты, содержащейся в системе); T – абсолютная температура.

В условиях, при которых происходят биологические реакции, ΔH приблизительно равно ΔE (изменению внутренней энергии системы в результате реакции). Для биологических систем измерение свободной энергии обычно производят при стандартных условиях (pH = 7,0; температура 25° C, все растворы находятся в концентрации 1 моль/л, а газы при давлении 1 атм).

Направление химической реакции определяется значением ΔG . В том случае, когда данная величина отрицательна, то реакция протекает самопроизвольно и сопровождается уменьшением свободной энергии. Такие реакции называют *экзергоническими*. Если при этом ΔG велико, реакция идет практически до конца и ее можно рассматривать как необратимую.

В том случае, когда ΔG положительно, то реакция может происходить только при поступлении свободной энергии извне. Данные реакции называют *эндергоническими*. Если при этом ΔG велико, то система является устойчивой и реакция практически не осуществляется.

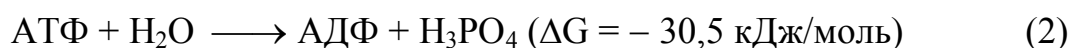
При $\Delta G = 0$ система находится в равновесии.

В биологических системах термодинамически невыгодные (эндергонические) реакции могут протекать только за счет энергии экзергонических реакций. Такие взаимосвязанные реакции называют энергетически сопряженными. Многие из таких реакций происходят за счет АТФ, играющего роль энергосопрягающего фактора.

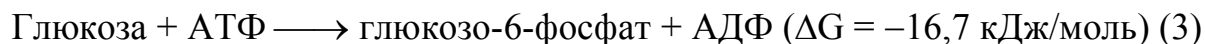
Например, реакция фосфорилирования глюкозы является эндергонической:



Для протекания данной реакции в сторону образования глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) необходимо ее сопряжение с другой реакцией, величина свободной энергии (ΔG) которой будет больше:



При сопряжении процессов 1 и 2 в реакции, катализируемой ферментом гексокиназой в физиологических условиях, фосфорилирование глюкозы происходит легко и её равновесие сдвинуто в сторону образования Г-6-Ф, что делает процесс практически необратимым:



1.6 Понятие о биологическом окислении.

Стадии биологического окисления

Биологическое окисление – это совокупность окислительно-восстановительных реакций, происходящих в живых организмах. На их долю приходится около 99% от всего энергоснабжения организма. С помощью окислительно-восстановительных процессов в организме разрушаются и некоторые токсические вещества, образующиеся в результате обмена веществ (например, пероксид водорода).

Еще со времен французского химика А. Лавуазье окисление в организме отождествляли с горением, так как продукты окисления и горения глюкозы (CO_2 и H_2O) и количество выделяемой энергии (около 2850 кДж/моль) оказались одинаковыми.

Однако между биологическим окислением и горением существуют *принципиальные различия:*

1. Биологическое окисление протекает в мягких условиях (температура тела, постоянное давление и рН).

2. При биологическом окислении энергия высвобождается ступенчато, причем часть ее аккумулируется в макроэргических соединениях, при горении энергия выделяется сразу и рассеивается в виде тепла.

3. Биологическое окисление более интенсивно протекает в органах и тканях с большим содержанием воды.

Окислительно-восстановительные реакции протекают в организме животных по следующим стадиям:

1. Образование ацетил-КоА (при окислении моносахаридов, глицерина, жирных кислот, аминокислот);

2. Окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот с образованием CO_2 и восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН₂;

3. Окисление водорода восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН₂ в дыхательной цепи с образованием воды и АТФ.

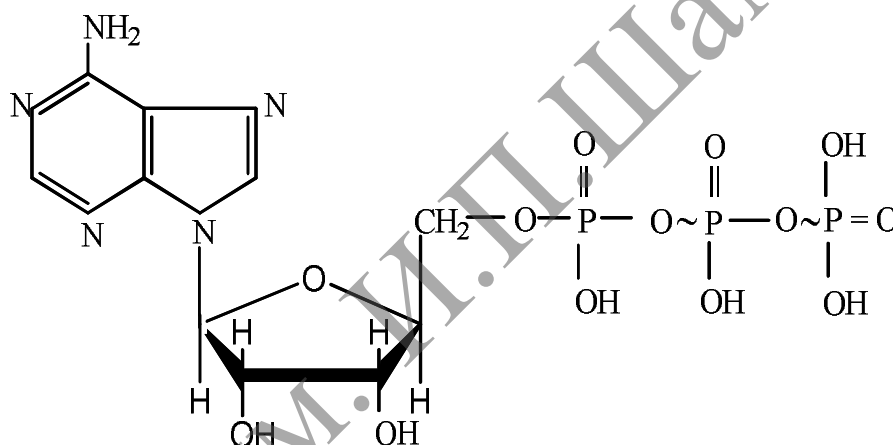
1.7 Механизмы аккумуляции энергии.

Макроэргические соединения и их биологическая роль

Энергия, прежде чем быть использованной для нужд организма, аккумулируется в *макроэргических соединениях*. Гидролиз таких соединений сопровождается выделением большого количества энергии (свыше 7 ккал/моль или 30 кДж/моль). К ним относятся нуклеозидтрифосфаты, ацилфосфаты, енолфосфаты, тиоэфиры, фосфагены.

Нуклеозидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ) содержат по 2 макроэргические связи.

АТФ является главным, непосредственно используемым донором свободной энергии в биологических системах.



Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ)

Гидролиз АТФ может происходить двумя путями:

- 1) $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{АДФ} + \text{H}_3\text{PO}_4$;
- 2) $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{АМФ} + \text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$

В обоих случаях при стандартных условиях высвобождается 7,3 ккал/моль энергии (при условиях, существующих в клетке в норме, около 12 ккал/моль или 50,2 кДж/моль).

Высвобождаемая при гидролизе АТФ энергия используется для процессов биосинтеза сложных веществ из более простых, при мышечном сокращении, для активного транспорта молекул и ионов (рисунок 1.7.1).

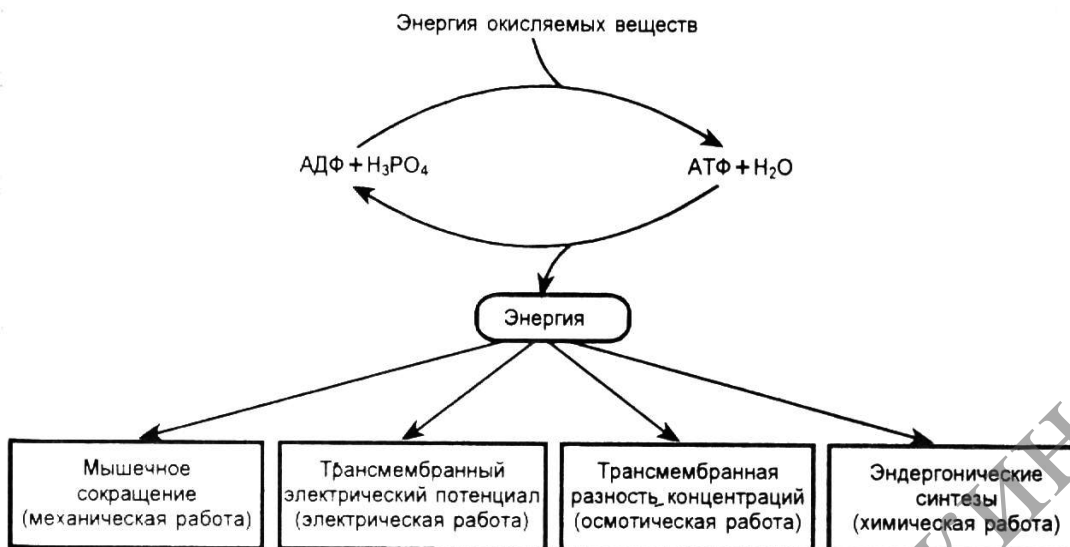
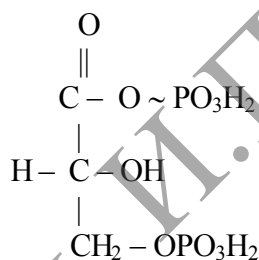


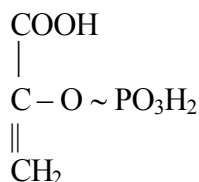
Рисунок 1.7.1 – Основные пути использования энергии АТФ

Примером *ацилфосфата* является 1,3-дифосфоглицерат, являющийся промежуточным продуктом гликолиза (при его гидролизе выделяется 11,8 ккал/моль или 49,6 кДж/моль энергии).



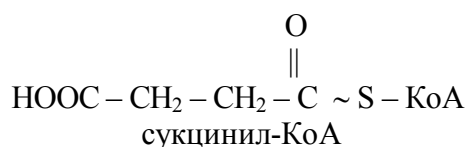
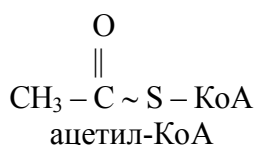
1,3-дифосфоглицерат

К *енолфосфатам* относится фосфоенолпируват, также участвующий в процессе гликолиза (гидролиз его макроэргической связи приводит к выделению 14,8 ккал/моль или 61,9 кДж/моль энергии).

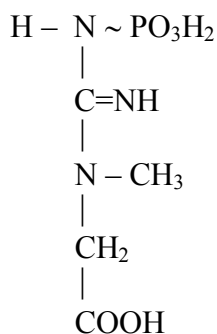


фосфоенолпируват

Активная уксусная кислота (ацетил-КоА) и активная янтарная кислота (сукцинил-КоА) являются *тиоэфирами*.



Креатинфосфат (при его гидролизе выделяется 10,3 ккал/моль или 43,1 кДж/моль энергии) относится к *фосфагенам*.



креатинфосфат

Креатинфосфат используется в мышечной ткани для регенерации АТФ (креатинфосфат + АДФ → креатин + АТФ).

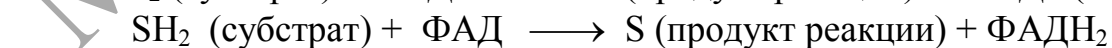
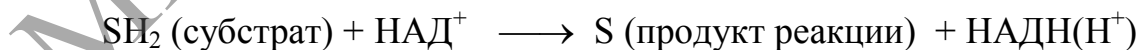
1.8 Организация компонентов дыхательной цепи. Окислительное фосфорилирование

Различают 2 вида дыхательной цепи: 1) сопряженная с трансформацией энергии, или *окислительное фосфорилирование (ОФ)*, и 2) несопряженная с трансформацией энергии, или *свободное окисление*.

Дыхательная цепь, сопряженная с трансформацией энергии локализована во внутренней мембране митохондрий. Она включает 4 ферментативных комплекса: I – НАДН(Н⁺)–КоQ-оксидоредуктаза, II – сукцинат–КоQ-окси-редуктаза, III – КоQ–цитохром с–оксидоредуктаза и IV–цитохромоксидаза.

В процессе функционирования такой дыхательной цепи осуществляется перенос электронов от восстановленных коферментов НАДН(Н⁺) и ФАДН₂ к молекулярному кислороду, сопряженный с синтезом АТФ.

Источником НАДН(Н⁺) и ФАДН₂ являются дегидрогеназные реакции, протекающие по схеме:



В качестве субстратов чаще всего выступают пировиноградная кислота, глутаминовая кислота, промежуточные метаболиты ЦТК (изолимонная, α-кетоглутаровая, янтарная, яблочная кислоты).

Последовательность переноса электронов по компонентам дыхательной цепи от НАДН(Н⁺) и ФАДН₂ к молекулярному кислороду можно представить в виде схемы (рисунок 1.8.1):

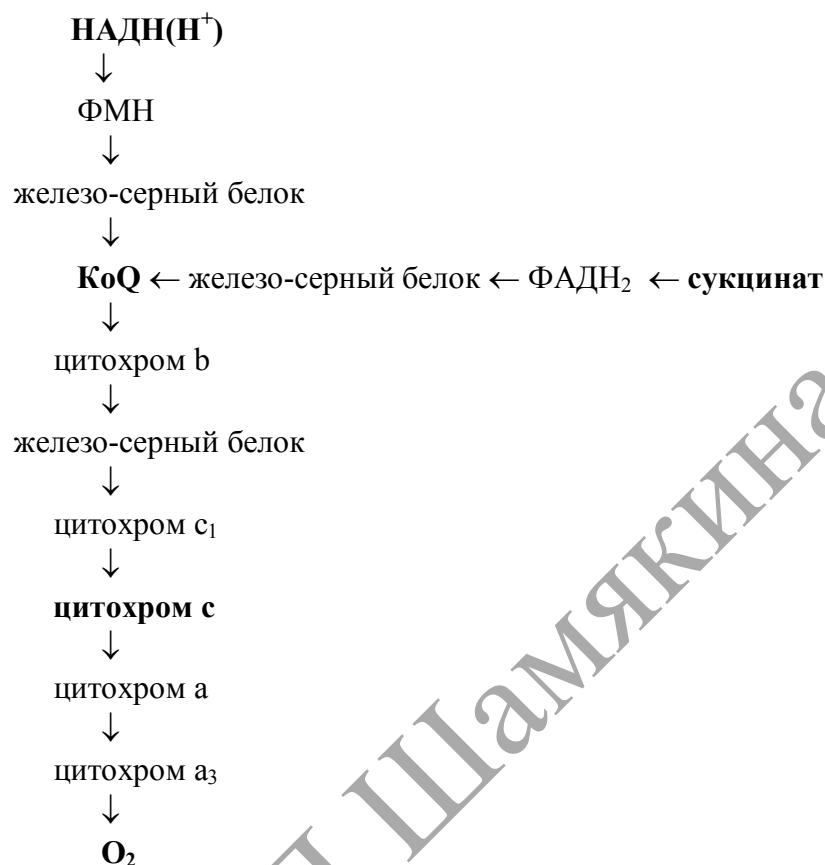
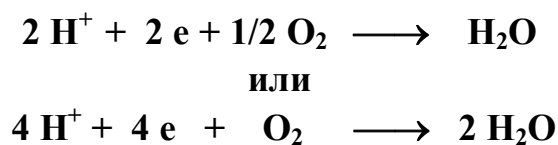


Рисунок 1.8.1 – Схема переноса электронов в дыхательной цепи, сопряженной с синтезом АТФ

Порядок расположения компонентов в дыхательной цепи зависит от величины их окислительно-восстановительного потенциала. Для каждого последующего компонента характерна более высокая окислительная способность.

В состав III и IV комплексов входят сложные белки из группы хромопротеинов – *цитохромы*. Их простетическая группа близка к гему и содержит железо. Однако в противоположность гемоглобину, имеющему двухвалентное железо, цитохромы содержат железо, которое может переходить из двухвалентного (восстановленного) в трехвалентное (окисленное) состояние и обратно.

Конечным акцептором электронов является O₂. Восстановление кислорода до воды происходит по схеме:



Ионы H^+ для образования воды используются из матрикса митохондрий.

Согласно *хемиосмотической* теории П. Митчелла, сопряжение переноса электронов и синтеза АТФ обеспечивается градиентом электрохимического потенциала ионов водорода (рисунок 1.8.2) $\Delta\mu H^+$, который состоит из двух компонентов – разности электрических потенциалов ($\Delta\varphi$) и разности концентраций ионов водорода – $\Delta p H$. Перенос электронов по дыхательной цепи приводит к выбросу протонов из матрикса на цитоплазматическую сторону внутренней митохондриальной мембраны, где возрастает концентрация ионов водорода. В результате происходит генерирование $\Delta p H$ (защелачивание в матриксе и закисление с внешней стороны внутренней митохондриальной мембраны) и $\Delta\varphi$ (разности электрических потенциалов, причем та часть внутренней мембраны, которая обращена к матриксу, приобретает отрицательный заряд, а та, которая обращена к межмембранному пространству – положительный). Протонный градиент используется для синтеза АТФ, который осуществляется при помощи ферментного комплекса АТФ-синтазы в ходе обратного поступления протонов в митохондриальный матрикс.

Выброс протонов происходит в 3-х пунктах потока электронов по дыхательной цепи от НАДН(H^+) к O_2 – в I, III и IV комплексах; 1-й пункт – это НАДН(H^+)-КоQ-оксидоредуктазный комплекс; 2-й пункт – КоQ-цитохром c- оксидоредуктазный комплекс; 3-й – цитохром c-оксидазный комплекс. Протонный градиент, генерируемый в каждом из этих пунктов при переносе одной пары электронов от НАДН(H^+) к O_2 , используется для синтеза одной молекулы АТФ ($ADP + H_3PO_4 \longrightarrow ATP$). Окисление одной молекулы НАДН(H^+) дает 3 молекулы АТФ, тогда как окисление одной молекулы ФАДН₂ приводит к образованию 2-х молекул АТФ (энергии, выделяющейся в процессе функционирования сукцинат-КоQ-оксидоредуктазного комплекса недостаточно для синтеза АТФ, т. е. трансформации энергии здесь не происходит).

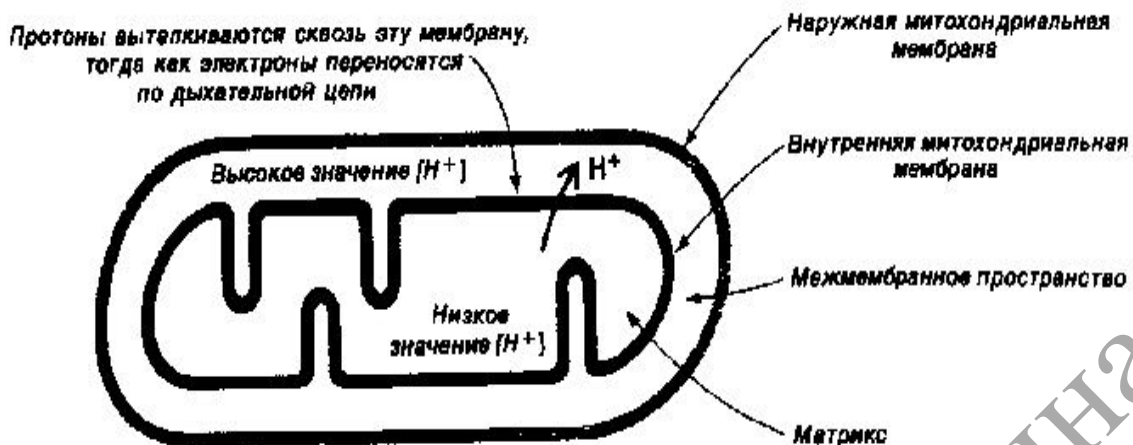


Рисунок 1.8.2 – Схема переноса протонов водорода в митохондриях

Таким образом, **окислительное фосфорилирование** представляет собой процесс переноса электронов от восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН₂ к молекулярному кислороду, сопряженный с синтезом АТФ. Окислительное фосфорилирование часто характеризуют отношением Р:О (число молей неорганического фосфата, использованного для синтеза АТФ в расчете на один атом потребляемого кислорода). Скорость окислительного фосфорилирования зависит, в первую очередь, от соотношения в клетке АТФ:АДФ. Чем быстрее расходуется АТФ для нужд организма, тем больше накапливается АДФ и тем больше потребность в энергии, а следовательно, и в синтезе АТФ. Накопление АТФ сопровождается снижением содержания АДФ, и скорость образования АТФ при этом будет уменьшаться. При ограниченной потребности в АТФ падает и скорость окислительного распада субстратов. Регуляцию скорости окислительного фосфорилирования содержанием АТФ называют *дыхательным контролем*.

1.9 Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК)

Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) представляет собой *магистральный, циклический, метаболический путь*, в котором происходит окисление активной уксусной кислоты (ацетил-КоА) и некоторых других соединений, образующихся при распаде углеводов, липидов, белков, и который обеспечивает дыхательную цепь восстановленными коферментами НАДН(H^+) и ФАДН₂.

ЦТК был открыт в 1937 году английским биохимиком *Г. Кребсом*. Он обобщил имевшиеся к тому времени экспериментальные исследования и построил полную схему процесса.

Реакции ЦТК протекают в митохондриях в аэробных условиях.

В начале цикла (рисунок 1.9.1) происходит конденсация активной уксусной кислоты (ацетил-КоА) со щавелево-уксусной кислотой (оксалоацетатом) с образованием лимонной кислоты (цитрата). Эта реакция катализируется цитратсинтазой. Далее цитрат изомеризуется в изоцитрат. Изомеризация цитрата осуществляется путем дегидратации с образованием цис-аконитата и его последующей гидратацией (2-я и 3-я стадии). Катализ обеих реакций обеспечивает *аконитаза*.

На 4-й стадии цикла происходит окислительное декарбоксилирование изоцитрата под действием *изоцитратдегидрогеназы* (ИЦДГ) с образованием α -кетоглутаровой кислоты, НАДН(H^+) или НАДФН(H^+) и CO_2 . НАД-зависимая ИЦДГ локализована в митохондриях, а НАДФ-зависимый фермент присутствует в митохондриях и цитоплазме.

В ходе 5-й стадии осуществляется окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата с образованием активной янтарной кислоты (сукцинил-КоА), НАДН(H^+) и CO_2 . Этот процесс катализирует *α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс*, состоящий из трех ферментов и пяти коферментов.

Ферменты – 1) α -кетоглутаратдегидрогеназа, связанная с коферментом ТПФ; 2) дигидролипоилтрансукцинилаза, коферментом которой является липоевая кислота; 3) дигидролипоилдегидрогеназа, связанная с ФАД.

Кроме того, в работе комплекса принимают участие коферменты КоА-SH и НАД.

На 6-й стадии происходит расщепление макроэргической тиоэфирной связи сукцинил-КоА, сопряженное с фосфорилированием ГДФ. Образуются янтарная кислота (сукцинат) и ГТФ (*на уровне субстратного фосфорилирования*). Реакция катализируется *сукцинил-КоА-синтетазой* (*сукцинилтиокиназой*). Фосфорильная группа ГТФ может переноситься на АДФ: $ГТФ + АДФ \rightarrow ГДФ + АТФ$. Катализ реакции происходит при участии фермента нуклеозиддифосфокиназы.

В ходе 7-й стадии осуществляется окисление сукцината под действием *сукцинатдегидрогеназы* с образованием фумарата и $ФАДН_2$.

На 8-й стадии *фумаратгидратаза* обеспечивает присоединение воды к фумаровой кислоте с образованием L-яблочной кислоты (L-малата).

L-малат на 9-й стадии под действием *малатдегидрогеназы* окисляется до оксалоацетата, в реакции также образуется НАДН(H^+). На оксалоацетате метаболический путь замыкается и снова *повторяется*, приобретая циклический характер.

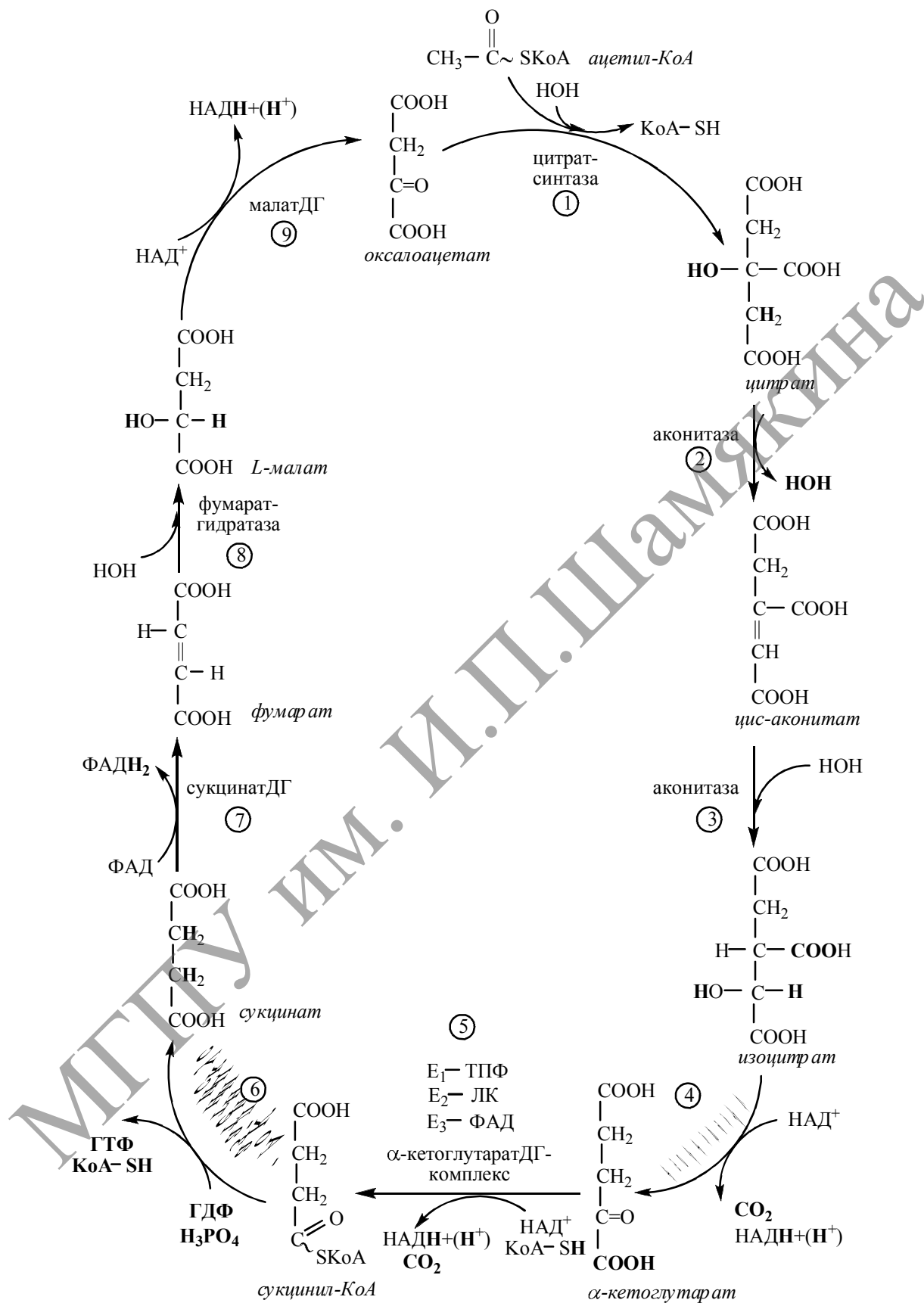
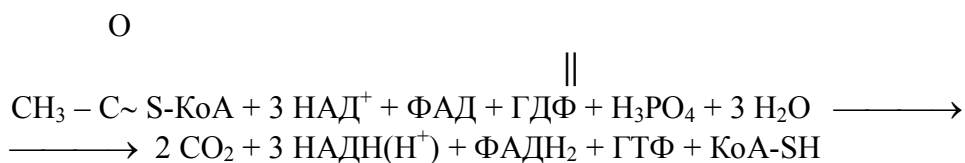


Рисунок 1.9.1 – Цикл трикарбоновых кислот

Суммарное уравнение ЦТК имеет следующий вид:



Таким образом, *конечными продуктами цикла* (в расчете на 1 оборот) являются восстановленные коферменты – 3 НАДН(H⁺) и 1 ФАДН₂, 2 молекулы углекислого газа, 1 молекула ГТФ и 1 молекула CoA-SH.

Биологическая роль ЦТК

Цикл Кребса выполняет *интеграционную, амфиболическую (катаболическую и анаболическую), энергетическую и водорододонорную роль*. Интеграционная роль состоит в том, что ЦТК представляет собой *конечный общий путь окисления* топливных молекул – углеводов, жирных кислот и аминокислот.

В ЦТК происходит *окисление ацетил-КоА – это катаболическая роль*.

Анаболическая роль цикла заключается в том, что он поставляет *промежуточные продукты* для биосинтетических процессов. Например, оксалоацетат используется для синтеза *аспартата*, α-кетоглутарат – для образования *глутамата*, сукцинил-КоА – для синтеза *гема*.

Одна молекула *ГТФ* (эквивалентна АТФ) образуется в ЦТК на уровне *субстратного фосфорилирования – это энергетическая роль*.

Выход АТФ при окислении ацетил-КоА составляет 12 молекул АТФ (1 АТФ в ЦТК на уровне субстратного фосфорилирования и 11 молекул АТФ при окислении 3 молекул НАДН(H⁺) и 1 молекулы ФАДН₂ в дыхательной цепи на уровне окислительного фосфорилирования).

Водорододонорная роль состоит в том, что ЦТК обеспечивает восстановленными коферментами *НАДН(H⁺) и ФАДН₂* дыхательную цепь, в которой происходит окисление водорода этих коферментов до воды, сопряженное с синтезом АТФ. При окислении одной молекулы ацетил-КоА в ЦТК образуются 3 НАДН(H⁺) и 1 ФАДН₂.

Регуляция ЦТК

Скорость функционирования ЦТК точно подогнана к *потребности* клеток в АТФ, т.е. цикл Кребса сопряжен с дыхательной цепью, функционирующей только в аэробных условиях. Важной регуляторной реакцией цикла является синтез цитрата из ацетил-КоА и оксалоацетата, протекающий при участии *цитратсинтазы*. *Высокий уровень АТФ ингибирует* данный фермент. Вторая регуляторная реакция цикла – *изоцитратдегидрогеназная*. *АДФ и НАД⁺ активируют* фермент,

НАДН(H^+) и АТФ ингибируют. Третьей регуляторной реакцией является окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата. НАДН(H^+), сукцинил-КоА и АТФ ингибируют α -кетоглутаратдегидрогеназу.

Патобиохимия ЦТК

Нарушения функционирования ЦТК могут быть связаны:

- с недостатком ацетил-КоА;
- с недостатком оксалоацетата (он образуется при карбоксилировании пирувата, а последний в свою очередь при распаде углеводов). Несбалансированность рациона по углеводам влечет за собой включение ацетил-КоА в кетогенез (образование кетоновых тел), что приводит к кетозам;
- с нарушением активности ферментов по причине недостатка витаминов, входящих в состав соответствующих коферментов (недостаток витамина В₁ приводит к недостатку ТПФ и нарушению функционирования α -кето-глутаратдегидрогеназного комплекса; недостаток витамина В₂ ведет к недостатку ФАД и нарушению активности сукцинатдегидрогеназы; недостаток витамина В₃ влечет за собой недостаток кофермента ацилирования КоА-SH и нарушение активности α -кето-глутаратдегидрогеназного комплекса; недостаток витамина В₅ приводит к недостатку НАД и нарушению активности изоцитратдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса и малатдегидрогеназы; недостаток липоевой кислоты также приводит к нарушению функционирования α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса);
- с недостатком кислорода (нарушен синтез гемоглобина и функционирование дыхательной цепи, НАДН(H^+) выступает в этом случае в роли аллостерического ингибитора изоцитратдегидрогеназы и α -кето-глутаратдегидрогеназы).

Контрольные вопросы и задания

по теме «Обмен веществ. Основы биоэнергетики.

Биологическое окисление. Цикл трикарбоновых кислот»

1. Что общего и в чем различия живой и неживой материи?
2. Какие процессы характерны для анаболизма, а какие для катаболизма?
3. Охарактеризуйте с энергетической позиции стадии распада питательных веществ в организме человека.
4. Назовите основные группы макроэргических соединений. Каково их биологическое значение?

5. Объясните, почему НАДН(H^+) дает 3 молекулы АТФ при окислении в дыхательной цепи, а ФАДН₂ – 2 молекулы АТФ?

6. В чем состоит интеграционная и амфиболическая функции ЦТК?

7. Приведите химизм реакций ЦТК, в которых образуются НАДН(H^+) и ФАДН₂.

8. В какой реакции ЦТК осуществляется субстратное фосфорилирование? Напишите ее химизм.

9. Рассчитайте выход АТФ при окислении активной уксусной кислоты.

10. Каким образом осуществляется регуляция ЦТК и окислительного фосфорилирования? Ответ поясните.

Примерные тестовые задания по теме:

«Обмен веществ. Основы биоэнергетики. Биологическое окисление. Цикл трикарбоновых кислот»

?1. Укажите особенности живых организмов:

- а) сложность и высокая степень организации;
- б) выполнение определенных функций клетками, органами и тканями;
- в) способность живых организмов к самовоспроизведению;
- г) обмен веществом и энергией с окружающей средой;
- д) отсутствие способности к самовоспроизведению.

?2. В процессе анаболизма происходит:

- а) выделение энергии;
- б) образование простых соединений из более сложных;
- в) затрата энергии;
- г) выделение конечных продуктов обмена;
- д) образование сложных веществ из более простых.

?3. В ходе катаболизма происходит:

- а) синтез сложных соединений из более простых;
- б) энергия выделяется;
- в) образование простых соединений из более сложных;
- г) энергия поглощается;
- д) образуются конечные продукты обмена.

?4. Макроэргические соединения:

- а) нуклеозидтрифосфаты;
- б) 1,3-дифосфоглицерат;
- в) фосфоенолпируват;
- г) ацетил-КоА;
- д) креатинфосфат.

?5. Выход АТФ при окислении в дыхательной цепи НАДН(H^+):

- а) 2 молекулы АТФ;
- б) молекула АТФ;
- в) 5 молекул АТФ;
- г) 3 молекулы АТФ;
- д) 6 молекул АТФ.

?6. Выход АТФ при окислении в дыхательной цепи ФАДН₂:

- а) 1 молекула АТФ;
- б) молекул АТФ;
- в) 3 молекулы АТФ;
- г) 6 молекул АТФ;
- д) 2 молекулы АТФ

?7. Конечные продукты ЦТК:

- а) 2 молекулы CO_2 ;
- б) 1 молекула ГТФ;
- в) 1 молекула кофермента ацилирования;
- г) 3 молекулы НАДН(H^+);
- д) 1 молекула ФАДН₂.

?8. Выход АТФ при окислении ацетил-КоА:

- а) 10 молекул АТФ;
- б) 12 молекул АТФ;
- в) молекул АТФ;
- г) молекулы АТФ;
- д) молекул АТФ.

?9. Анаболическая роль ЦТК:

- а) включение сукцинил-КоА в синтез гема;
- б) использование ЩУК для образования аспарагиновой кислоты;
- в) образование 1 молекулы ГТФ;
- г) использование α -кетоглутаровой кислоты для синтеза глутаминовой кислоты;
- д) включение НАДН(H^+) и ФАДН₂ в дыхательную цепь.

?10. Патобиохимия ЦТК связана:

- а) с недостатком углеводов в рационе животных;
- б) с дефицитом витаминов В₁, В₂, В₃, В₅;
- в) с недостатком кислорода;
- г) с нарушением активности фермента гексокиназы;
- д) с нарушением активности фермента лактатдегидрогеназы.

Тема 2

ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

- 2.1. Переваривание и всасывание углеводов в организме человека.
- 2.2. Анаэробный распад углеводов.
 - 2.2.1. Гликолиз.
 - 2.2.2. Гликогенолиз.
- 2.3. Аэробное окисление углеводов.
- 2.4. Пентозофосфатный путь превращения углеводов.
- 2.5. Биосинтез углеводов.
 - 2.5.1. Глюконеогенез.
 - 2.5.2. Гликогеногенез.
- 2.6. Регуляция углеводного обмена.
- 2.7. Нарушения углеводного обмена.

2.1. Переваривание и всасывание углеводов в организме человека

Суточная потребность взрослого человека в углеводах в среднем составляет 400 г. Углеводы поступают в организм человека в виде полисахаридов (крахмала и клетчатки), дисахаридов (мальтозы, сахарозы, лактозы) и моносахаридов (глюкоза и фруктоза). Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих углеводы. Поэтому местом их переваривания является тонкий отдел кишечника.

Эпителиальные клетки кишечника способны всасывать только моносахариды. Поэтому процесс переваривания углеводов заключается в ферментативном гидролизе гликозидных связей в молекулах ди- и полисахаридов. Этот процесс осуществляется с помощью ферментов класса *гидролаз*, подкласса *гликозидаз*.

В двенадцатиперстной кишке рН среды желудочного содержимого нейтрализуется, так как секрет поджелудочной железы имеет рН в диапазоне 7,5–8,0 и содержит бикарбонаты (HCO_3^-). В составе секрета поджелудочной железы в кишечник поступает и панкреатическая *α-амилаза*. Данный фермент гидролизует только *α-1,4-гликозидные* связи в линейных цепях молекул *крахмала и гликогена*. В точках ветвления в крахмале и гликогене имеются *α-1,6-гликозидные* связи, которые расщепляет *амило-α-1,6-гликозидаза*. Продуктом каталитического действия *α-амилазы* и *амило-α-1,6-гликозидазы* является дисахарид *мальтоза*. На данное соединение действует фермент кишечного сока *мальтаза*, в результате чего происходит гидролиз мальтозы по следующей схеме:



Особенность переваривания углеводов в тонком кишечнике состоит в том, что активность гликозидаз в просвете кишечника низкая. Однако эти ферменты активно функционируют на поверхности клеток кишечника. Тонкий кишечник изнутри имеет форму пальцеобразных выростов (ворсинок), покрытых эпителиальными клетками, которые в свою очередь имеют микроворсинки, обращенные в просвет кишечника (рисунок 2.1.1). В результате этого образуется щеточная каемка, благодаря которой увеличивается поверхность контакта гликозидаз со своими субстратами в содержимом кишечника.

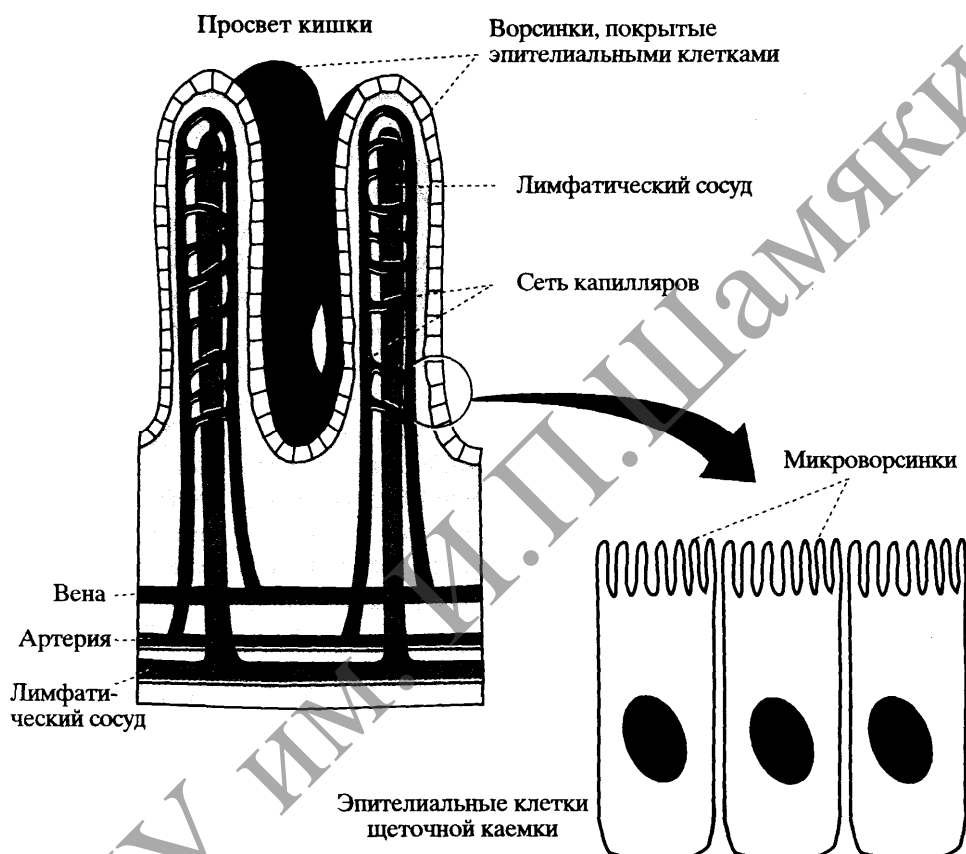
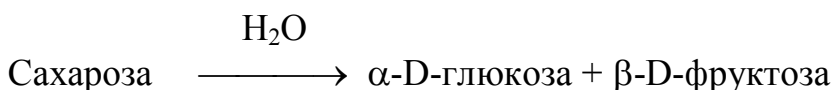


Рисунок 2.1.1 – Схема строения внутренней поверхности тонкого кишечника

Дисахарид *сахароза* подвергается действию сахаразы:



Молочный сахар (*лактоза*) расщепляется в присутствии лактазы (β -галактозидазы):



Клетчатка (целлюлоза) не переваривается в организме человека, поскольку пищеварительные соки не содержат ферменты, расщепляющие β -1,4-гликозид-гликозные связи. Она выполняет роль балластного вещества, придавая пище дополнительный объем. В толстом кишечнике целлюлоза может подвергаться действию бактериальных ферментов и частично расщепляется с образованием спиртов, органических кислот и углекислого газа. Продукты бактериального расщепления клетчатки имеют важное значение как стимуляторы перистальтики кишечника.

Всасывание моносахаридов в кишечнике

Транспорт моносахаридов в клетки слизистой оболочки тонкого кишечника может осуществляться разными способами – путем облегченной диффузии и активного транспорта.

При активном транспорте глюкоза и ионы Na^+ проходят через мембраны и связываются с разными участками белка-переносчика (рисунок 2.1.2). При этом ионы Na^+ поступают в клетку по градиенту концентрации, а глюкоза – против – градиента. Чем больше градиент концентрации ионов Na^+ , тем больше поступит глюкозы в энтероциты. Движущей силой, создающей градиент концентрации ионов Na^+ , является работа Na^+, K^+ -АТФ-азы. Перенос в клетки слизистой оболочки кишечника по механизму активного транспорта характерен также для галактозы.

При разной концентрации глюкозы в просвете кишечника функционируют различные механизмы ее транспорта. Благодаря активному транспорту эпителиальные клетки кишечника способны поглощать глюкозу даже при ее очень низких концентрациях в просвете кишечника. В том случае, когда уровень глюкозы в просвете кишечника велик, то она может транспортироваться в клетку путем облегченной диффузии. Таким же способом может всасываться фруктоза. Необходимо отметить, что скорость всасывания галактозы и глюкозы значительно выше других моносахаридов. Если принять скорость всасывания глюкозы за 100 %, то у галактозы она составляет 110%, а у фруктозы – 43%.

После всасывания моносахариды (главным образом, глюкоза) покидают клетки слизистой оболочки кишечника через мембрану, обращенную к кровеносному капилляру, с помощью *облегченной диффузии*. Более половины от общего количества глюкозы через капилляры кишечных ворсинок попадает в кровеносную систему и по воротной вене поступает в печень. Остальная часть глюкозы переносится в другие органы и ткани.

Потребление глюкозы клетками органов и тканей из кровотока происходит также путем облегченной диффузии по градиенту концентрации. Исключением являются клетки мышц и жировой ткани, где облегченная диффузия контролируется инсулином поджелудочной железы.

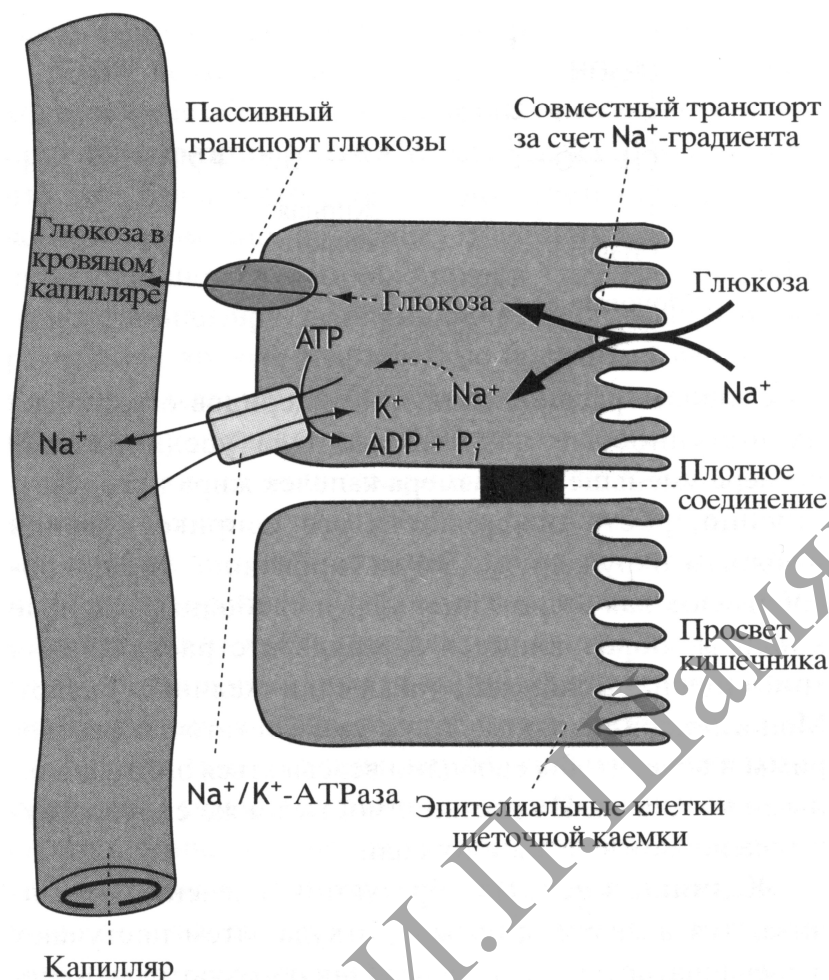


Рисунок 2.1.2 – Совместный транспорт глюкозы и ионов натрия при всасывании глюкозы из тонкого кишечника

Переносчики глюкозы (глюкозные транспортеры, ГЛЮТ) обнаружены практически во всех тканях. Имеется несколько типов ГЛЮТ, обозначенных в соответствии с порядком их обнаружения (таблица 2.1.1).

Все 5 типов ГЛЮТ имеют сходную первичную структуру и доменную организацию. Однако строение ГЛЮТ отличается от белков, переносящих глюкозу в кишечнике и почках против градиента концентрации.

Глюкозные транспортеры могут находиться как в мембране, так и в цитоплазме. При этом ГЛЮТ-4 почти полностью располагается в цитоплазме клетки. Влияние инсулина на такие клетки приводит к перемещению ГЛЮТ к плазматической мембране, слиянию с ней и встраиванию транспортера в мембрану. После этого возможен облегченный транспорт глюкозы в клетки. После уменьшения уровня инсулина в крови транспортеры глюкозы снова перемещаются в цитоплазму, и поступление глюкозы в клетку прекращается.

Таблица 2.1.1 – Распределение белков-переносчиков глюкозы (ГЛЮТ) в органах и тканях

Типы транспортеров глюкозы	Локализация в органах и тканях
ГЛЮТ-1	Преимущественно в мозге, плаценте, почках, толстом кишечнике
ГЛЮТ-2	Преимущественно в печени, почках, β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, эритроцитах
ГЛЮТ-3	Все ткани, включая мозг, плаценту и почки
ГЛЮТ-4 (инсулинзависимый)	Скелетные мышцы, сердечная мышца, жировая ткань
ГЛЮТ-5	Тонкий кишечник

Наследственный дефект функционирования данных белков может быть одной из причин инсулиннезависимого сахарного диабета.

2.2. Анаэробный распад углеводов

Анаэробный распад углеводов происходит в цитоплазме клетки без участия кислорода. Он может начинаться с превращения глюкозы (гликолиз) или гликогена (гликогенолиз).

2.2.1. Гликолиз

Гликолиз представляет собой метаболический путь превращения глюкозы в пировиноградную кислоту. Он может протекать в анаэробных и аэробных условиях. При дефиците кислорода пировиноградная кислота восстанавливается в L-молочную кислоту, которая и является конечным продуктом *анаэробного гликолиза*. При этом образуется также 2 молекулы АТФ (в расчете на 1 молекулу глюкозы).

В аэробных условиях окислительный распад глюкозы завершается образованием CO_2 и H_2O с выходом 38 молекул АТФ.

Анаэробный распад глюкозы происходит в мышечной ткани в первые минуты работы мышц, в эритроцитах (у них отсутствуют митохондрии) и в некоторых других тканях. Например, при стрессе на начальных стадиях мышечной работы, сердечные сокращения могут не достигать нужной частоты, а потребности мышц в кислороде для аэробного распада глюкозы велики. В таких случаях включается анаэробный гликолиз. Данный процесс энергетически малоэффективен, но в данной ситуации он может стать единственным источником энергии для

мышечной клетки. В дальнейшем, когда снабжение мышц кислородом будет достаточным в результате перехода сердца на ускоренный ритм работы, анаэробный распад глюкозы переключается на аэробный.

В гликолизе можно выделить 2 стадии: 1) подготовительная, в результате которой глюкоза фосфорилируется и в дальнейшем превращается в две фосфотриозы; 2) превращение фосфотриоз в лактат. Данная стадия сопряжена с синтезом АТФ в результате субстратного фосфорилирования.

Первым этапом в превращении глюкозы по гликолитическому пути является ее фосфорилирование с использованием АТФ (рисунок 2.2.1.1). Эту *необратимую реакцию* в большинстве тканей катализирует гексокиназа, имеющая высокое сродство к глюкозе (т. е. работает при низких концентрациях глюкозы). В печени и поджелудочной железе функционирует глюкокиназа, которая имеет более низкое сродство к глюкозе. Образование глюкозо-6-фосфата является своеобразной «ловушкой» глюкозы, так как клеточная мембрана непроницаема для Г-6-Ф. Это также уменьшает концентрацию свободной глюкозы в цитоплазме и создает благоприятные условия для облегченной диффузии глюкозы из крови в клетки тканей.

Во второй реакции гликолиза глюкозо-6-фосфат под действием глюкозофосфатизомеразы превращается во фруктозо-6-фосфат (Ф-6-Ф), который подвергается фосфорилированию в присутствии АТФ и фермента фосфофруктокиназы с образованием фруктозо-1,6-дифосфата (фруктозо-1,6-бисфосфата). Фосфофруктокиназная реакция является *необратимой* и представляет собой *ключевой этап* в процессе гликолиза. Подготовительная стадия гликолиза завершается альдолазной реакцией, в ходе которой фруктозо-1,6-дифосфат (Ф-1,6-Ф) расщепляется на две фосфотриозы – глицеральдегид-3-фосфат (ГА-3-Ф) и дигидроксиацетонфосфат (ДАФ).

В ходе пятой реакции гликолиза осуществляется изомеризация ДАФ в ГА-3-Ф в присутствии триозофосфатизомеразы. Таким образом, в дальнейших превращениях участвуют две молекулы ГА-3-Ф.

Шестой этап гликолиза заключается в превращении глицеральдегид-3-фосфата в 1,3-дифосфоглицерат (1,3-бисфосфоглицерат). Реакцию катализирует глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа в присутствии кофермента НАД⁺. Энергия, выделяющаяся при окислении ГА-3-Ф, аккумулируется в макроэргической связи 1,3-дифосфоглицерата (1,3-ДФГ).

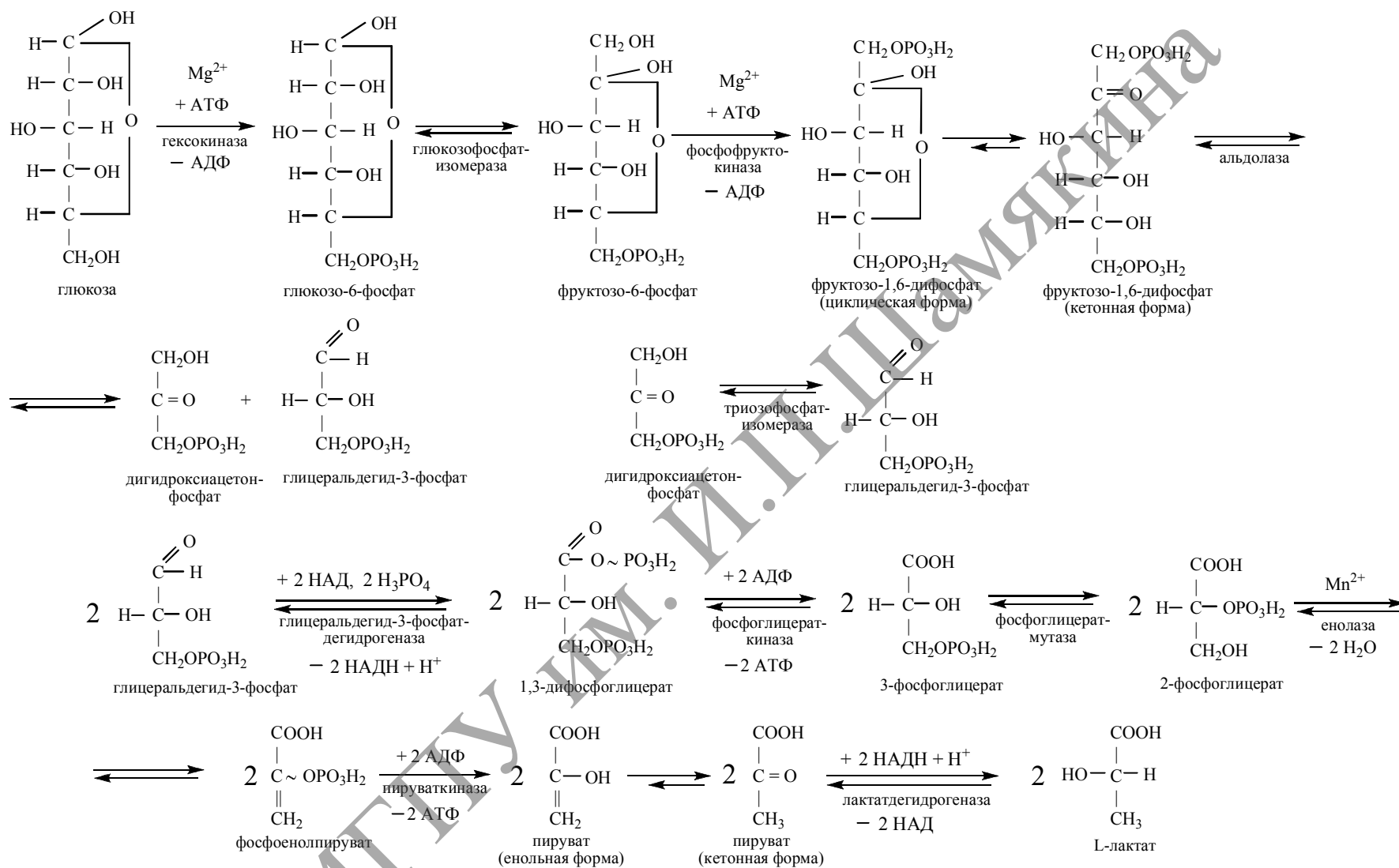


Рисунок 2.2.1.1 – Химизм реакций анаэробного гликолиза

В седьмой реакции осуществляется превращение 1,3-ДФГ в 3-фосфоглицерат (3-ФГ) под действием фермента фосфоглицераткиназы. Разрыв макроэргической связи в 1,3-ДФГ сопряжен с фосфорилированием АДФ. В результате осуществляется образование АТФ путем *субстратного фосфорилирования*. На следующем этапе из 3-фосфоглицерата образуется 2-фосфоглицерат (2-ФГ) в присутствии фосфоглицератмутазы.

Девятая реакция протекает при участии фермента енолазы, которая путем дегидратации превращает 2-ФГ в фосфоенолпируват (ФЕП).

Десятый этап гликолиза является *необратимым* и сопровождается образованием АТФ на уровне субстратного фосфорилирования в ходе превращения ФЕП в пируват, катализируемого пируваткиназой.

В заключительной реакции анаэробного гликолиза осуществляется восстановление пирувата в L-лактат в присутствии лактатдегидрогеназы и НАДН(Н⁺). Образованный на этом этапе НАД⁺, вновь вовлекается в глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназную реакцию.

Биологическая роль анаэробного гликолиза

Гликолиз выполняет энергетическую, анаболическую и регуляторную функции.

Энергетическая функция анаэробного гликолиза (таблица 2.2.1.1) заключается в продуцировании АТФ, который в клетках органов и тканей для биосинтетических процессов, в мышечном сокращении, активном транспорте. Так, например, эритроциты на 90% обеспечивают свои энергетические потребности за счет анаэробного гликолиза.

Таблица 2.2.1.1 – Энергетический баланс анаэробного гликолиза

Реакция	Изменение количества АТФ в расчете на 1 молекулу глюкозы
Глюкоза \longrightarrow Г-6-Ф	- 1
Ф-6-Ф \longrightarrow Ф-1,6-Ф	- 1
2 1,3-ДФГ \longrightarrow 2 3-ФГ	+ 2 АТФ (субстратное фосфорилирование)
2 ФЕП \longrightarrow 2 пируват	+ 2 АТФ (субстратное фосфорилирование)
Итого:	4 – 2 = 2 молекулы АТФ

Необходимо отметить, что эффективность использования энергии при анаэробном окислении составляет не более 35–40%. Остальные 60–65% рассеиваются в виде тепла.

Анаболическая функция гликолиза заключается в том, что он поставляет ряд промежуточных продуктов, которые могут использоваться

в биосинтетических процессах. Например, дигидроксиацетонфосфат может вовлекаться в синтез липидов, 3-фосфоглицерат – идет на синтез глицина, серина и цистеина, а пировиноградная кислота – на образование аминокислоты α -аланина. Фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат могут вовлекаться в неокислительную ветвь пентозофосфатного пути, являясь источником рибозо-5-фосфата, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот.

Регуляторная функция гликолиза обеспечивает аллостерическую регуляцию сродства гемоглобина к кислороду в эритроцитах крови. Промежуточный метаболит гликолиза 1,3-дифосфоглицерат под действием дифосфоглицератмутазы в эритроцитах превращается в 2,3-дифосфоглицерат, концентрация которого в среднем составляет около 4 ммоль/л. Повышение уровня 2,3-ДФГ в капиллярах тканей приводит к связыванию его с гемоглобином. При этом снижается сродство гемоглобина к кислороду, что способствует диссоциации оксигемоглобина и происходит отдача кислорода в ткани. В капиллярах альвеол легких происходит обратная картина, т. е. снижение концентрации 2,3-ДФГ и связывание Hb с O₂.

Регуляция анаэробного гликолиза

Так как основная роль гликолиза заключается в продуцировании АТФ, то его скорость должна быть сопряжена с затратами энергии в организме. Потребление клетками органов и тканей АТФ сопровождается образованием АМФ и АДФ, что приводит к снижению энергетического заряда клетки (АТФ/АДФ+АМФ). В таких условиях АМФ и АДФ выступают в качестве активаторов ключевых ферментов гликолиза (*гексокиназы, пируваткиназы* и, особенно, *фосфофруктокиназы*). Наоборот, высокий уровень АТФ в клетках ингибирует регуляторные ферменты гликолиза.

2.2.2. Гликогенолиз

Распад гликогена (гликогенолиз) осуществляется путем последовательного отщепления остатков глюкозы и переноса их на фосфорную кислоту с образованием глюкозо-1-фосфата (Г-1-Ф). Это происходит при участии фермента гликогенфосфорилазы (рисунок 2.2.2.1). Данный процесс называется *фосфороллизом*. Гликогенфосфорилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные связи и действует до тех пор, пока до ближайшей точки разветвления не останется 4 глюкозных остатка. Далее в работу вступает олигосахаридтрансфераза, которая переносит фрагмент из трех глюкозных остатков на соседнюю ветвь.

Оставшийся в точке ветвления один глюкозный остаток отщепляется гидролитическим путем с помощью фермента α -1,6-гликозидазы, который также называют девятнадцатым ферментом (от англ. debranching enzyme). После этого линейный участок гликогена вновь может подвергаться действию фосфорилазы с образованием Г-1-Ф.

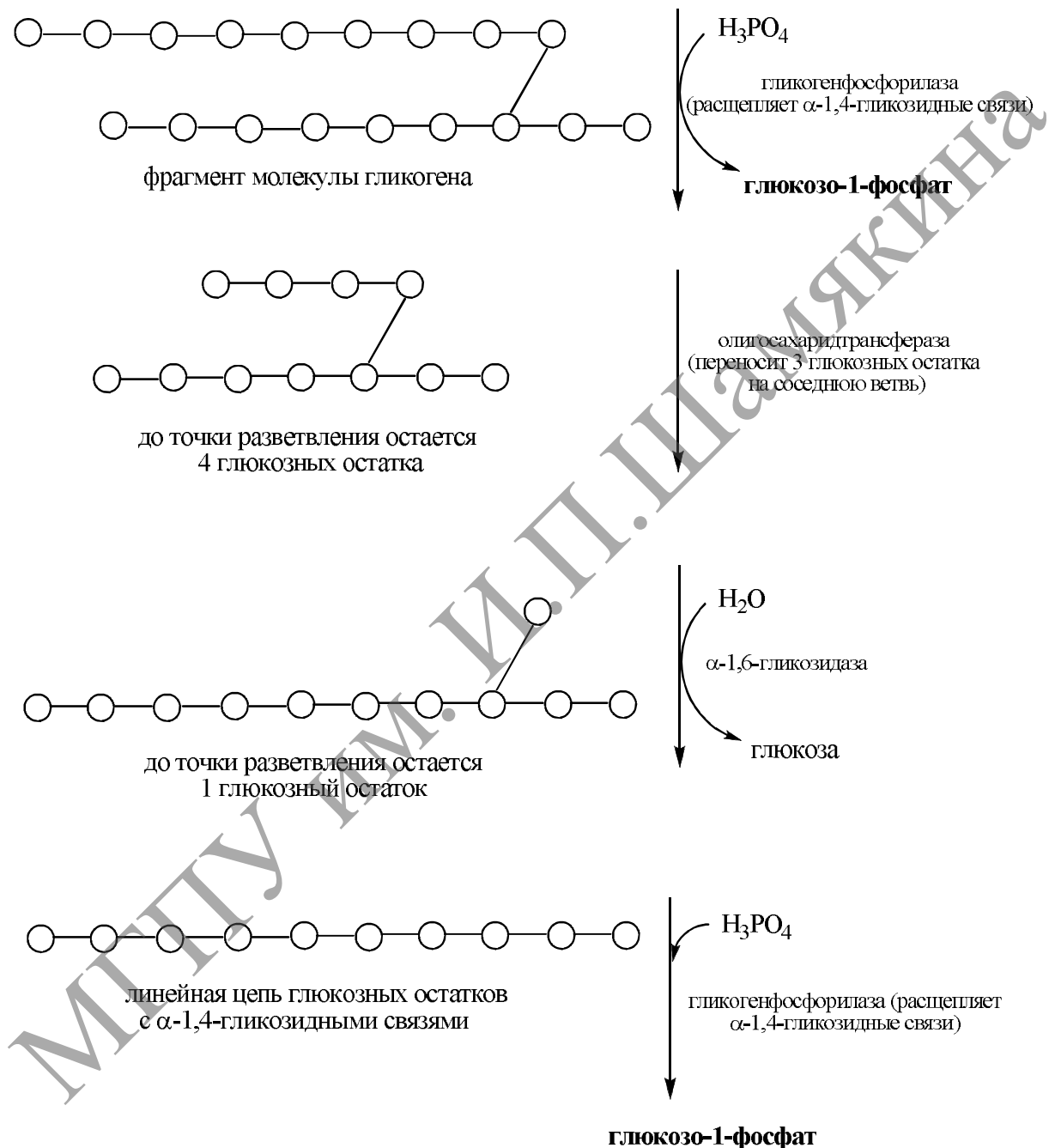


Рисунок 2.2.2.1 – Схема начальных этапов расщепления гликогена

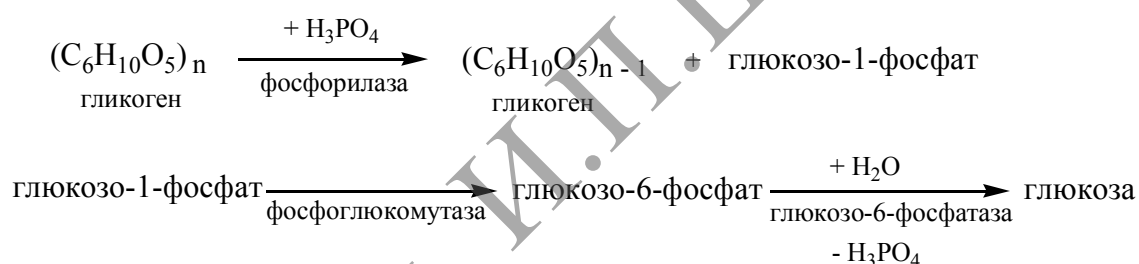
Глюкозо-1-фосфат далее изомеризуется в глюкозо-6-фосфат при участии фосфоглюкомутазы. Далее пути метаболизма Г-6-Ф в мышечной ткани и печени различаются. В мышечной ткани Г-6-Ф далее вовлекается

в анаэробный гликолиз и превращается в молочную кислоту, являясь источником 3-х молекул АТФ (в расчете на один глюкозный остаток, таблица 2.2.2.1). Следовательно, мышечный гликоген является источником АТФ для работы мышц.

Таблица 2.2.2.1 – Энергетический баланс анаэробного гликогенолиза

Реакция	Изменение количества АТФ в расчете на 1 глюкозный остаток
$\Phi\text{-}6\text{-}\Phi \longrightarrow \Phi\text{-}1,6\text{-}\Phi$	- 1
$2 \text{ 1,3-ДФГ} \longrightarrow 2 \text{ 3-ФГ}$	+ 2 АТФ (субстратное фосфорилирование)
$2 \text{ ФЕП} \longrightarrow 2 \text{ пируват}$	+ 2 АТФ (субстратное фосфорилирование)
Итого:	$4 - 1 = 3$ молекулы АТФ

В печени гликогенолиз протекает по следующей схеме:



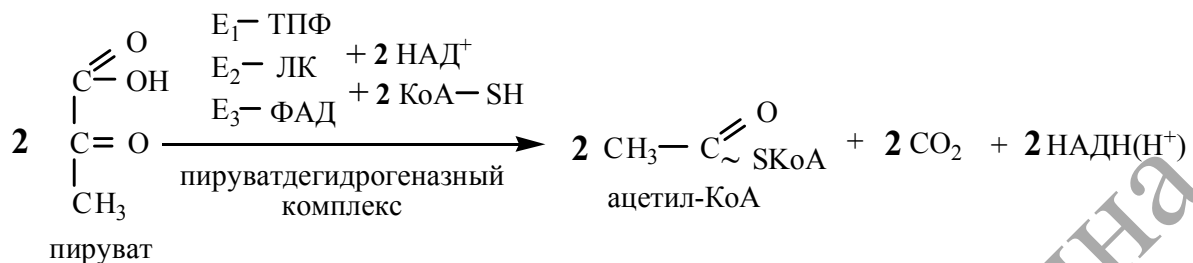
Глюкозо-6-фосфатаза, помимо печени, имеется также в почках и клетках эпителия кишечника. Свободная глюкоза может диффундировать из этих органов в кровь. В других тканях глюкозо-6-фосфатазы нет, поэтому дефосфорилирование Г-6-Ф в них невозможно. Использование в дальнейшем Г-6-Ф здесь зависит от потребностей клеток. Он может вовлекаться в гликолиз, синтез пентоз, гликогена и других углеводов, образование липидов.

Таким образом, гликоген в печени распадается при повышении потребности организма в глюкозе. Это наблюдается в основном в период между приемами пищи.

2.3. Аэробное окисление углеводов

Аэробный гликолиз совпадает с анаэробным до образования пировиноградной кислоты. В дальнейшем пировиноградная кислота в митохондриях подвергается окислительному декарбоксилированию под действием мультиферментного пируватдегидрогеназного комплекса,

включающего 3 фермента: E_1 – пируватдегидрогеназа, E_2 – дигидролипоилдегидрогеназа, E_3 – дигидролипоилтрансацилаза и 5 коферментов: тиаминпирофосфат (ТПФ, связанный с E_1); липоевая кислота (соединена с E_2); ФАД (связан с E_3), НАД и КоА-SH.



Ацетил-КоА поступает в ЦТК, а НАДН(H^+) – в дыхательную цепь. Таким образом, конечными продуктами аэробного окисления глюкозы являются CO_2 , H_2O и АТФ. Суммарный выход АТФ при аэробном гликолизе составляет 38 молекул АТФ (таблица 2.3.1).

Таблица 2.3.1 – Энергетический баланс аэробного окисления глюкозы

Реакция	Изменение количества АТФ в расчете на 1 молекулу глюкозы
Глюкоза \longrightarrow Г-6-Ф	- 1
Ф-6-Ф \longrightarrow Ф-1,6-Ф	- 1
2 ГА-3-Ф \longrightarrow 2 1,3-ДФГ + + 2 НАДН (H^+)	2 НАДН(H^+) \longrightarrow + 6 АТФ в дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование)
2 1,3-ДФГ \longrightarrow 2 3-ФГ	+ 2 АТФ (субстратное фосфорилирование)
2 ФЕП \longrightarrow 2 пируват	+ 2 АТФ (субстратное фосфорилирование)
2 пируват \longrightarrow 2 ацетил-КоА + + 2 НАДН(H^+)	2 ацетил-КоА \longrightarrow +24 АТФ (ЦТК+дыхательная цепь) 2 НАДН(H^+) \longrightarrow + 6 АТФ в дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование)
Итого:	40 - 2 = 38 молекул АТФ

Энергия, выделяющаяся при полном окислении глюкозы до CO_2 и H_2O , составляет около 2880 кДж/моль. В то же время при гидролизе 38 моль АТФ выделяется (1 моль дает 50 кДж) – 1900 кДж. Следовательно, эффективность аэробного гликолиза составляет 65%. Остальная энергия (35%) рассеивается в виде тепла.

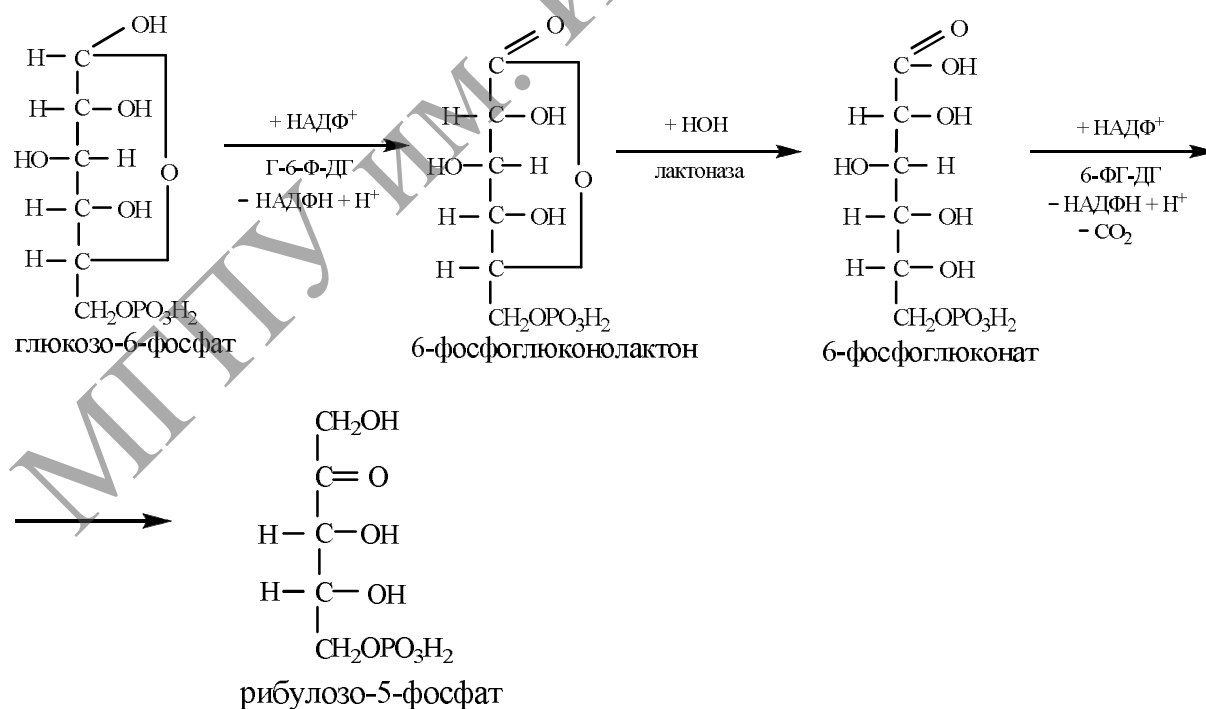
Регуляция аэробного окисления углеводов

Ключевой стадией данного процесса является окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Активность пируватдегидрогеназного комплекса зависит от потребности клеток в АТФ. Высокий уровень ацетил-КоА, НАДН(Н⁺) и АТФ подавляют функционирование данного комплекса.

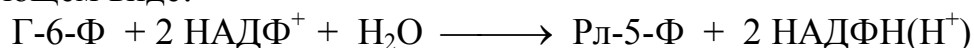
2.4. Пентозофосфатный путь превращения углеводов

Пентозофосфатный путь (ПФП), называемый также гексозомонофосфатным шунтом, является альтернативным процессом окисления глюкозо-6-фосфата. Реакции данного пути протекают в цитоплазме клетки. ПФП включает две ветви: окислительную и неокислительную.

Окислительная ветвь начинается с превращения глюкозо-6-фосфата в глюконолактон-6-фосфат (6-фосфоглюконолактон). Данную реакцию катализирует глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-Ф-ДГ) в присутствии кофермента НАДФ⁺. На следующем этапе к глюконолактон-6-фосфату под действием глюконолактонгидратазы (лактоназы) происходит присоединение воды с образованием 6-фосфоглюконата. Последняя реакция окислительной ветви ПФП завершается окислительным декарбоксилированием 6-фосфоглюконата. Катализ данной реакции обеспечивает 6-фосфоглюконатдегидрогеназа (6-ФГ-ДГ). При этом образуются рибулозо-5-фосфат, СО₂ и НАДФН(Н⁺).



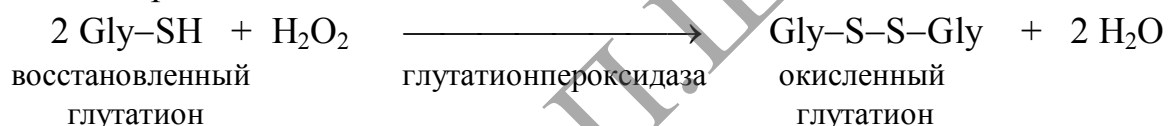
Суммарное уравнение окислительной ветви ПФП можно выразить в следующем виде:



Биологическая роль окислительной ветви ПФП

Окислительная ветвь ПФП интенсивно протекает в печени, жировой ткани, эритроцитах, коре надпочечников, половых железах и в молочной железе (в период лактации). Главным продуктом окислительной ветви является НАДФН(Н⁺). Данный кофермент используется в печени для синтеза холестерина и желчных кислот. В жировой ткани и молочной железе он необходим для образования жирных кислот. В коре надпочечников и половых железах он принимает участие в синтезе стероидных гормонов.

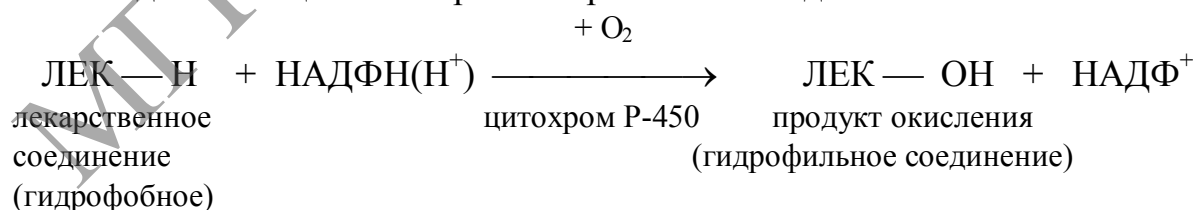
В эритроцитах НАДФН(Н⁺) обеспечивает поддержание нормальной концентрации одного из важнейших антиоксидантов – восстановленного глутатиона (Gly-SH). Данное соединение необходимо для нейтрализации одной из активных форм кислорода – пероксида водорода, являющегося в высоких концентрациях токсическим соединением, способным активировать процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах. Нейтрализация H₂O₂ происходит в присутствии фермента глутатионпероксидазы:



Для перехода окисленной формы глутатиона в восстановленную необходим фермент глутатионредуктаза, работающий в присутствии НАДФН(Н⁺):



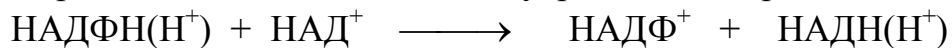
В микросомах НАДФН(Н⁺) может использоваться в монооксигеназной цепи окисления, протекающей при участии цитохрома Р450. Данный процесс важен в детоксикации некоторых лекарственных соединений и ксенобиотиков:



Окисление гидрофобного лекарственного соединения (ксенобиотика) приводит к образованию менее токсичного гидрофильного продукта, который далее выводится из организма.

Если клеткам нет необходимости потреблять НАДФН(Н⁺) для биосинтетических процессов, а нужна энергия, то данный кофермент

может передавать свои электроны на НАД в присутствии фермента трансгидрогеназы, находящейся во внутренней мембране митохондрий:



НАДН(H^+) в дальнейшем поступает в дыхательную цепь, являясь источником энергии для образования АТФ.

Регуляция окислительной ветви ПФП осуществляется на уровне ключевого фермента данного процесса – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Активность данного фермента зависит от соотношения в клетке $\text{НАДФ}^+/\text{НАДФН}(\text{H}^+)$. При увеличении данного показателя, т. е. когда организм нуждается в $\text{НАДФН}(\text{H}^+)$, активность Г-6-Ф-ДГ повышается.

Неокислительная ветвь ПФП начинается с превращения рибулозо-5-фосфата (рисунок 2.4.1).

В присутствии рибулозофосфатизомеразы данное соединение превращается в рибозо-5-фосфат (Р-5-Ф), а при участии рибулофосфатэпимеразы – в ксилулозо-5-фосфат (Кс-5-Ф).

На следующем этапе Р-5-Ф реагирует с Кс-5-Ф. Данную реакцию катализирует транскетолаза, коферментом которой является ТПФ (ТДФ). Транскетолаза осуществляет перенос двухуглеродного фрагмента с кетозы (ксилулозо-5-фосфата) на альдозу (рибозо-5-фосфат). В результате данного взаимодействия образуются седогепулозо-7-фосфат (С-7-Ф) и ГА-3-Ф, которые в следующей реакции дают Ф-6-Ф и эритрозо-4-фосфат (Э-4-Ф). Реакцию катализирует трансальдолаза. Этот фермент переносит трехуглеродный фрагмент с кетозы (С-7-Ф) на альдозу (ГА-3-Ф).

Завершается неокислительная ветвь ПФП взаимодействием Кс-5-Ф и Э-4-Ф в присутствии транскетолазы и ТПФ. Образуются Ф-6-Ф и ГА-3-Ф. Данные метаболиты могут вовлекаться в гликолиз (когда клетке нужна энергия) или в глюконеогенез (если организму нужна глюкоза).

Все реакции неокислительной ветви ПФП обратимы. Поэтому при потребности клеток, органов и тканей в рибозо-5-фосфате, как необходимом компоненте для синтеза соединений нуклеотидной природы, неокислительная ветвь ПФП протекает в обратном направлении, т. е. начинается с взаимодействия Ф-6-Ф и ГА-3-Ф, а в конечном итоге образуются Кс-5-Ф и Р-5-Ф. Необходимо также отметить, что неокислительная ветвь является основным поставщиком (около 80%) пентозофосфатов для синтеза РНК и ДНК и интенсивно протекает в эндокринных железах, синтезирующих гормоны белковой и пептидной природы (гипоталамус, гипофиз, парашитовидные железы, поджелудочная железа).

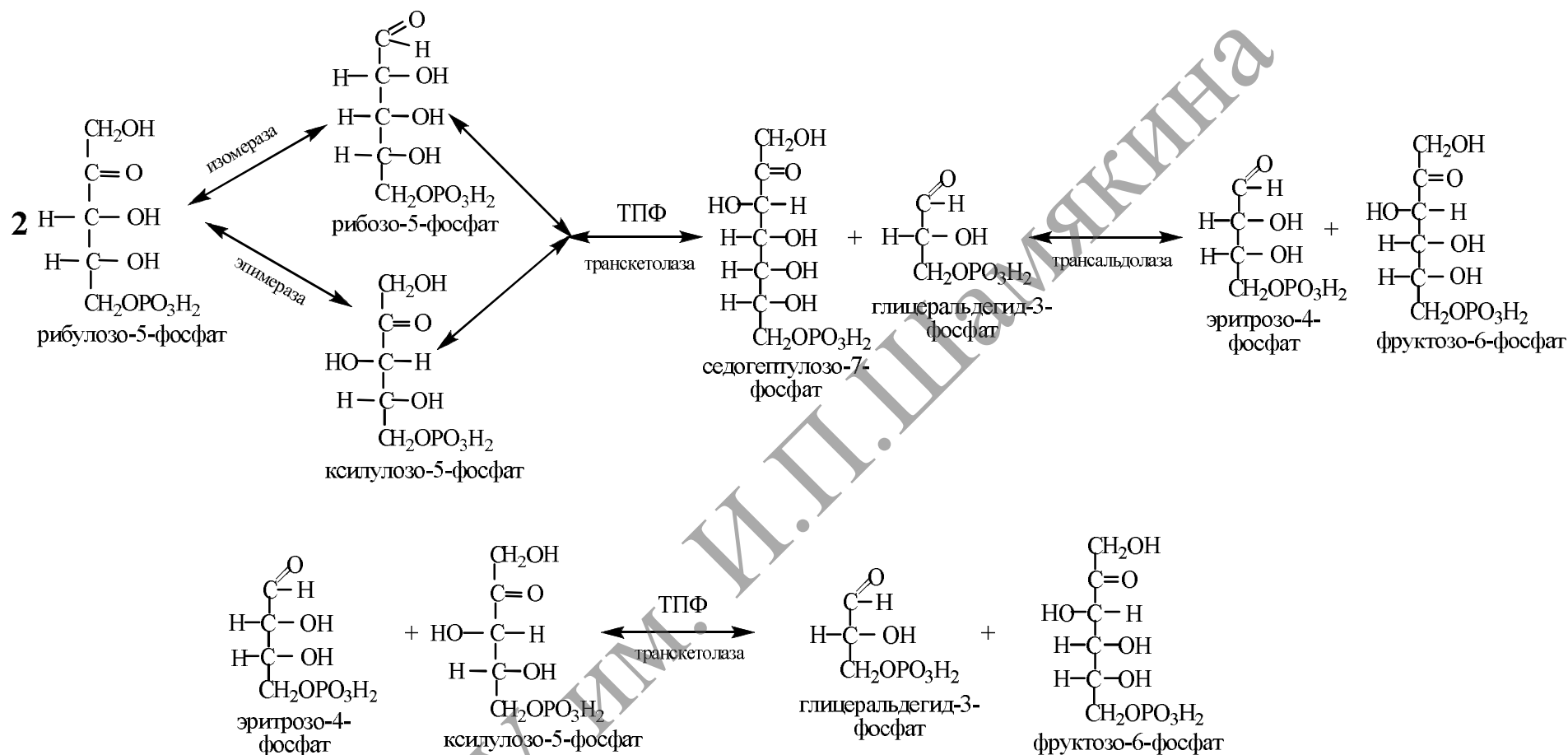


Рисунок 2.4.1 – Химизм реакций неокислительной ветви ПФП

В том случае, если организму нужен только НАДФН(H^+), Ф-6-Ф и ГА-3-Ф превращаются в Г-6-Ф и ПФП приобретает циклический характер (рисунок 2.4.2).

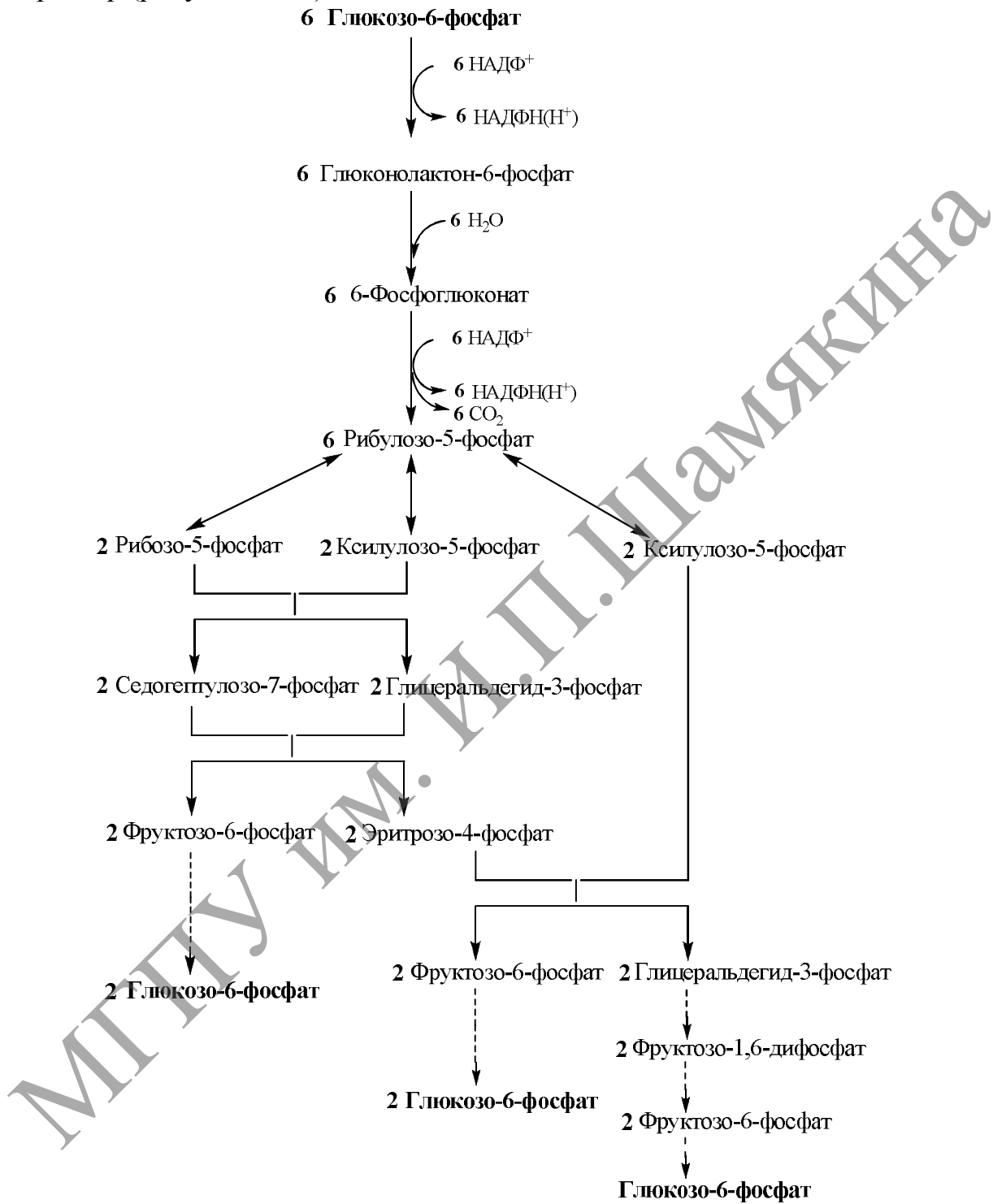
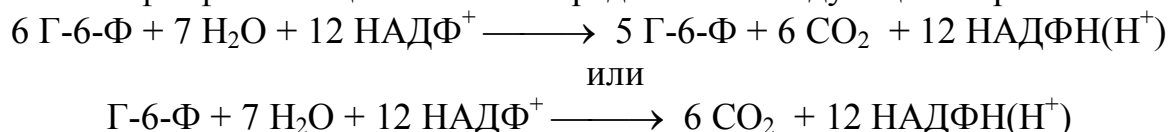


Рисунок 2.4.2 – Пентозофосфатный цикл

Такой процесс может иметь место в жировой ткани, в печени и надпочечниках.

Суммарное уравнение окислительной и неокислительной ветвей пентозофосфатного цикла можно представить следующим образом:



2.5. Биосинтез углеводов

2.5.1. Глюконеогенез

Некоторые ткани (например, мозг) нуждаются в постоянном поступлении глюкозы. Когда содержание углеводов в рационе недостаточное, то уровень глюкозы в крови определенное время поддерживается за счет расщепления печеночного гликогена. Однако его запасов хватает на 6–12 часов голодания и практически исчерпываются через сутки. В этом случае в печени начинается *синтез глюкозы* из веществ *неуглеводной природы*, т.е. *глюконеогенез*.

Первичными субстратами для глюконеогенеза являются L-лактат, глюкогенные аминокислоты и глицерин. Включение их в глюконеогенез зависит от физиологического состояния организма. Так, L-лактат используется в глюконеогенезе постоянно, а аминокислоты и глицерин в период голодания и при длительной физической нагрузке.

При нормальной жизнедеятельности организма в мышечной ткани в результате анаэробного окисления углеводов образуется L-лактат, который переносится в печень, где превращается в пируват, а затем в глюкозу и далее в гликоген. Данные превращения, происходящие в мышцах и печени, называют циклом Кори, или глюкозо-лактатным циклом (рисунок 2.5.1.1).

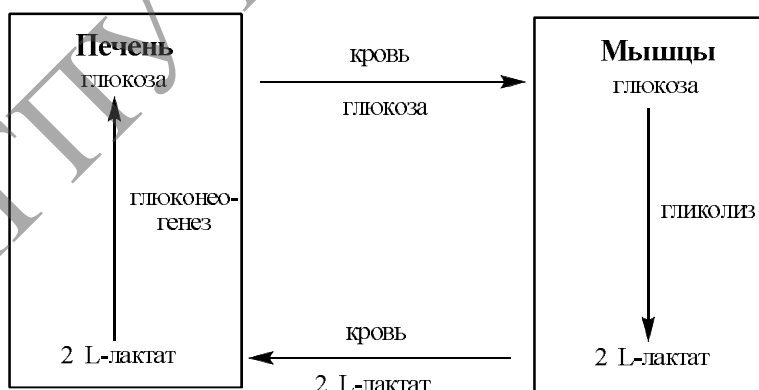


Рисунок 2.5.1.1 – Цикл Кори

Химизм реакций глюконеогенеза из лактата представлен на рисунке 2.5.1.3.

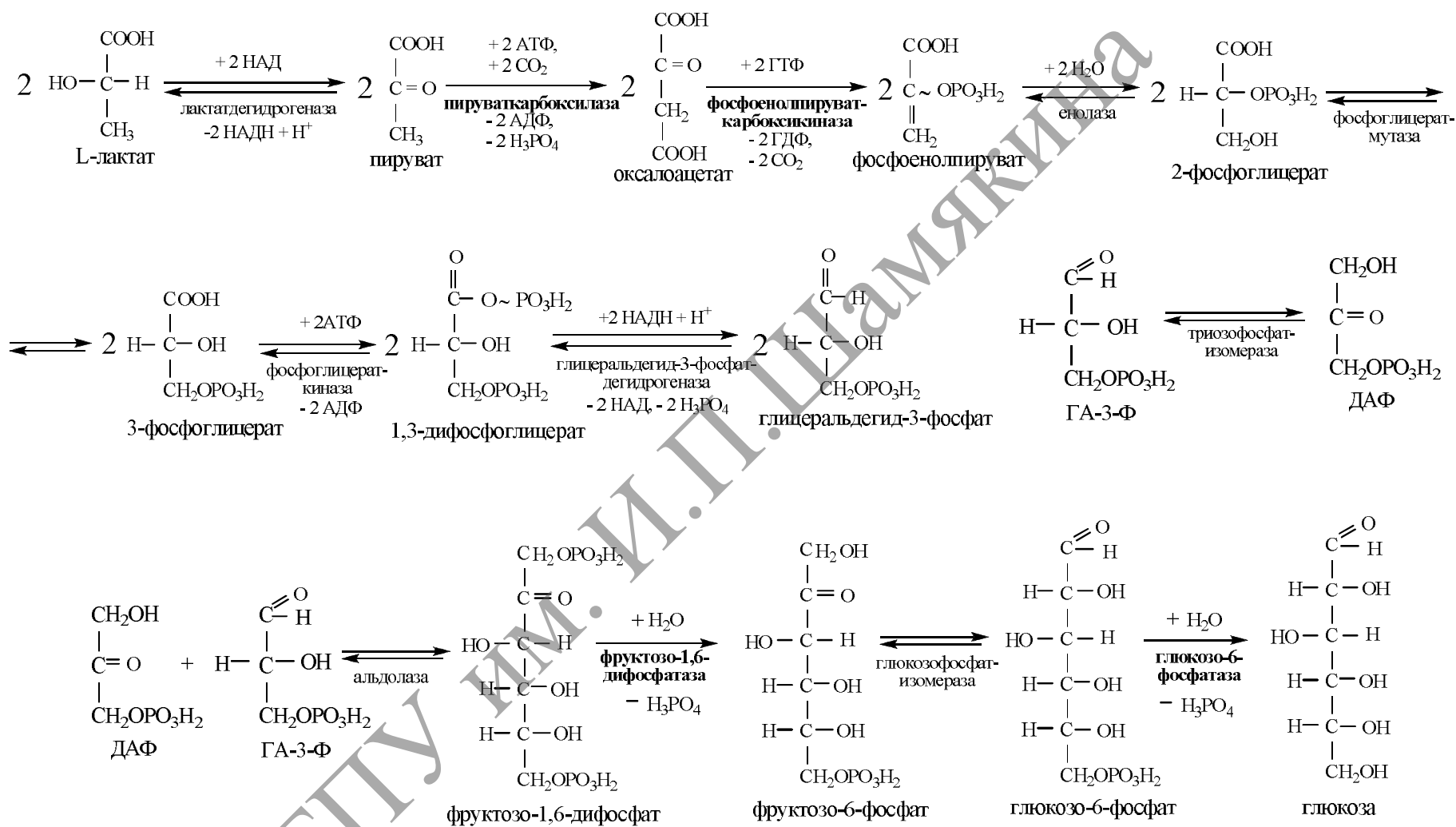


Рисунок 2.5.1.3 – Химизм реакций глюконеогенеза из L-лактата

Большинство реакций глюконеогенеза представляют собой обратимые реакции гликолиза и они катализируются теми же ферментами. Однако три гликолитические реакции необратимы: гексокиназная, фосфофруктокиназная и пируваткиназная. В глюконеогенезе они заменяются обходными этапами. Вместо пируваткиназной последовательно осуществляются 2 реакции: а) пируваткарбоксилазная и б) фосфоенолпируваткарбоксикиназная. Фосфофруктокиназную реакцию заменяет фруктозо-1,6-дифосфатазная, а гексокиназную – глюкозо-6-фосфатазная.

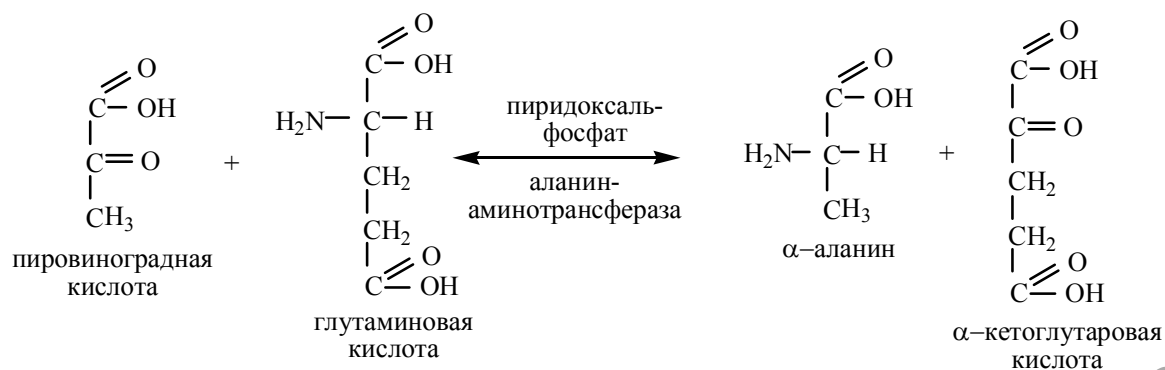
Регуляция глюконеогенеза осуществляется на уровне двух реакций: 1) пируваткарбоксилазной, активаторами которой являются ацетил-КоА и АТФ и 2) фруктозо-1,6-дифосфатазной (активаторы – цитрат и АТФ, ингибиторы – АМФ и АДФ).

Для синтеза 1 молекулы глюкозы из двух молекул L-лактата используется 6 макроэргических фосфатных связей – 4 молекулы АТФ и 2 ГТФ (таблица 2.5.1.1).

Таблица 2.5.1.1 – Энергетические затраты в процессе глюконеогенеза

Реакция	Затраты энергии в расчете на 1 молекулу глюкозы
2 пируват \longrightarrow 2 оксалоацетат	+ 2 АТФ
2 оксалоацетат \longrightarrow 2 ФЕП	+ 2 ГТФ
2 3 ФГ \longrightarrow 2 1,3-ДФГ	+ 2 АТФ
Итого:	4 молекулы АТФ и 2 молекулы ГТФ

При длительном голодании истощается запас гликогена. В этих условиях главным источником пирувата является гидролитическое расщепление мышечных белков, в ходе которого образуются все 20 протеиногенных аминокислот, 14 из которых являются также *глюкогенными*, т.е. потенциальными источниками глюкозы. На получение 1 г глюкозы расходуется 2 г мышечных белков. В результате катаболизма аминокислот и включения их в ЦТК образуется оксалоацетат, который через L-малат превращается в пируват. Последний в реакции трансаминирования при участии фермента аланинаминотрансферазы и кофермента пиридоксальфосфата превращается в α -аланин:



Считается что около 30% от всех аминокислот, поступающих в печень, приходится на α -аланин. Данная аминокислота образуется в мышцах, а затем в печени включается в глюконеогенез через пируват по глюкозо-аланиновому циклу (рисунок 2.5.1.2).

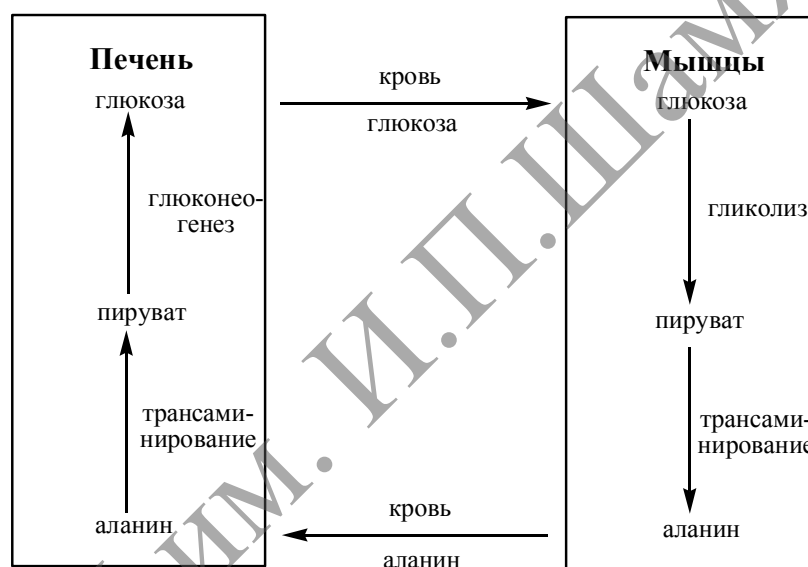
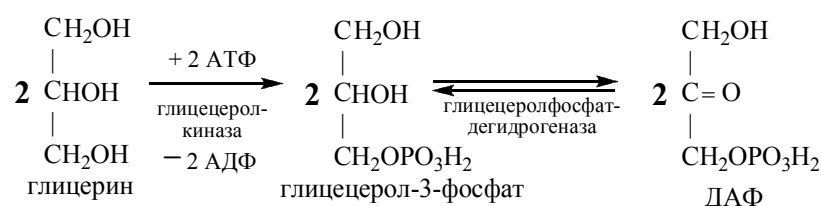
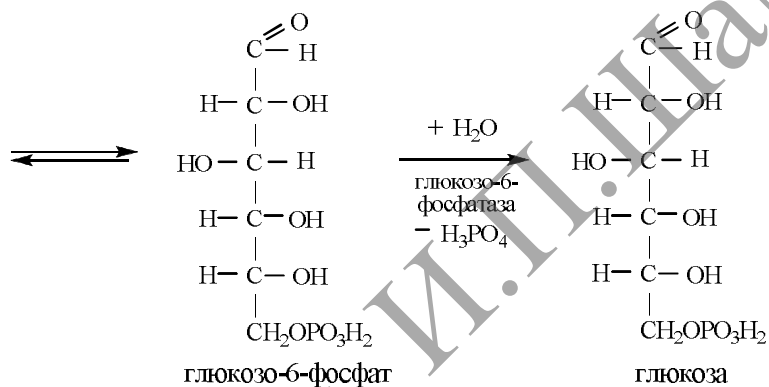
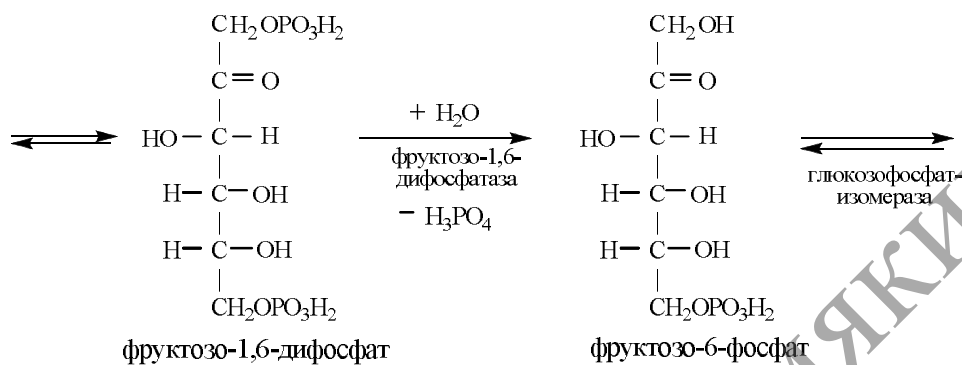
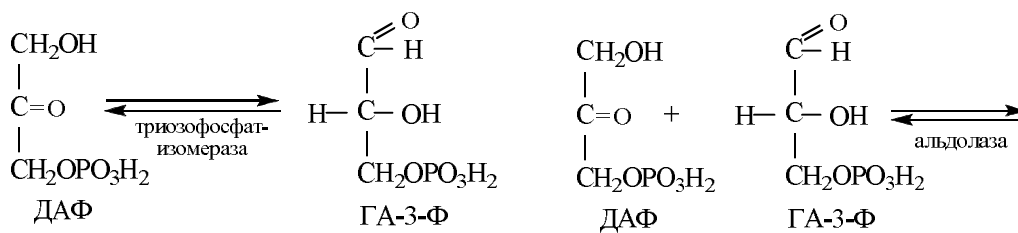


Рисунок 2.5.1.2 – Глюкозо-аланиновый цикл

Некоторые аминокислоты (аспарагиновая кислота, аспарагин) вовлекаются в глюконеогенез через оксалоацетат.

Еще одним источником глюкозы является глицерин, образующийся при гидролизе триацилглицеринов в жировой ткани в период голодания или длительной физической нагрузки. Далее с током крови глицерин поступает в печень и вовлекается в глюконеогенез. Таким образом, предотвращается избыточное накопление глицерина в организме.





2.5.2. Гликогеногенез

Гликоген синтезируется в период пищеварения (через 1–2 часа после приёма богатой углеводами пищи), и его запас может составлять примерно 5% от массы печени. В мышцах запасается около 1–2% гликогена. Однако масса мышечной ткани значительно больше, и поэтому общее количество гликогена в мышцах примерно в 2 раза выше, чем в печени. Незначительное количество гликогена образуется в нейронах, макрофагах, клетках жировой ткани.

Гликогеногенез, как любой биосинтетический путь, является эндергоническим процессом, т. е. требует затраты энергии.

Первой реакцией в процессе синтеза гликогена является превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат при участии АТФ (рисунок 2.5.2.1). В условиях высокой концентрации глюкозы данную реакцию катализирует глюкокиназа (в печени), а при низких концентрациях глюкозы – гексокиназа (в мышцах).

Далее Г-6-Ф превращается в Г-1-Ф под действием фосфоглюкомутазы.

Г-1-Ф на третьем этапе вступает во взаимодействие с уридинтрифосфатом (УТФ). В результате образуется УДФ-глюкоза. Данную реакцию катализирует фермент УДФ-глюкопирофосфорилаза. Образование УДФ-глюкозы обуславливает необратимость всех реакций, происходящих при синтезе гликогена.

Поскольку гликоген в клетке никогда не расщепляется полностью, его синтез осуществляется путем удлинения уже имеющейся молекулы, насчитывающей не менее 4-х глюкозных остатков. Такая молекула называется «затравкой» (или «праймером»). Данная молекула реагирует с УДФ-глюкозой в присутствии фермента гликогенсинтазы. В результате молекула гликогена увеличивается на 1 глюкозный остаток. Необходимо также отметить, что гликогенсинтаза, в отличие от гликогенфосфорилазы, активна только в дефосфорилированной форме.

Гликогенсинтаза обеспечивает образование только линейных участков молекулы гликогена, в которых присутствуют α -1,4-гликозид-гликозные связи.

Нуклеотидная часть УДФ-глюкозы играет важную роль в функционировании гликогенсинтазы, выполняя роль «рукоятки», при помощи которой фермент располагает глюкозу в полисахаридной цепи строящейся молекулы гликогена в нужном направлении. На включение одного глюкозного остатка в растущую гликозидную цепь молекулы гликогена затрачивается одна молекула АТФ (для регенерации новой молекулы УТФ).

Разветвленная структура гликогена образуется благодаря амило- α -1,4 \rightarrow 1,6-гликозилтрансферазе или ферменту ветвления (от англ. branching enzyme). Как только длина линейного участка цепи после действия гликогенсинтазы достигнет 11 глюкозных остатков, фермент ветвления переносит концевой блок, включающий 6–7 глюкозных единиц на внутренний остаток глюкозы данной или соседней цепи.

В точке ветвления образуется α -1,6-гликозидная связь. При этом новая точка разветвления располагается не ближе чем на 4 глюкозных остатка к уже существующей. По мере синтеза гликогена число разветвлений возрастает. Концы гликозидных цепей служат точками роста молекулы гликогена при ее синтезе и начальным звеном при ее распаде.

Гликоген хранится в цитозоле клетки в форме гранул диаметром 10–40 нм. С гранулами связан и ряд ферментов, участвующих в метаболизме данного полисахарида.

Полимеризация глюкозы в процессе синтеза гликогена снижает его растворимость, а следовательно, и влияние на осмотическое давление в клетке. Этим обстоятельством и объясняется тот факт, почему в клетке депонируется не глюкоза, а гликоген.

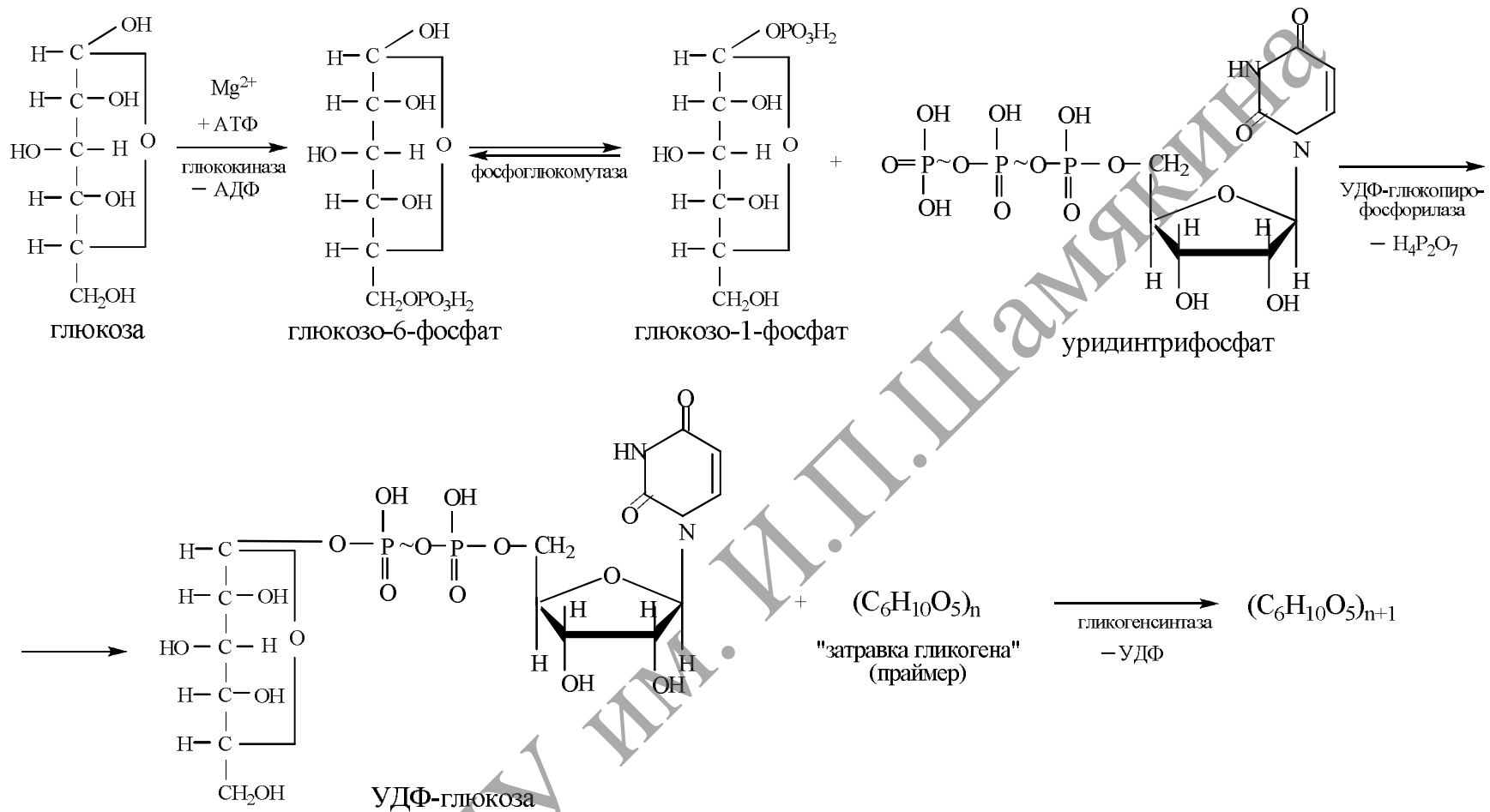


Рисунок 2.5.2.1 – Химизм реакций гликогеногенеза

2.6. Регуляция углеводного обмена

Ключевая роль в поддержании постоянства концентрации глюкозы в крови принадлежит центральной нервной системе, эндокринным железам (таблица 2.6.1) и печени.

Таблица 2.6.1 – Гормоны, участвующие в регуляции уровня глюкозы в крови

Название гормона	Место синтеза гормона	Влияние на уровень глюкозы в крови	Место действия гормона	Характер действия гормона
Инсулин	Поджелудочная железа	Понижает	Печень, мышцы	↑ Синтез гликогена ↑ Гликолиз ↓ Гликогенолиз ↑ Синтез белка ↓ Протеолиз
			Печень	↓ Глюконеогенез ↓ Кетогенез
			Жировая ткань	↑ Липогенез ↓ Липолиз
Глюкагон	Поджелудочная железа	Повышает	Печень	↑ Гликогенолиз ↓ Синтез гликогена ↑ Глюконеогенез ↑ Кетогенез
			Печень, мышцы	↑ Протеолиз ↓ Синтез белка
			Жировая ткань	↑ Липолиз ↓ Липогенез
Адреналин	Мозговой слой надпочечников	Повышает	Печень, мышцы	↑ Гликогенолиз ↓ Синтез гликогена
			Печень	↑ Глюконеогенез ↑ Кетогенез
			Жировая ткань	↑ Липолиз ↓ Липогенез
Гидрокортизон	Корковый слой надпочечников	Повышает	Печень	↑ Глюконеогенез
			Мышцы	↑ Протеолиз
			Жировая ткань	↑ Липолиз
Гормон роста	Аденогипофиз	Повышает	Печень	↑ Гликогенолиз
			Мышцы	↑ Синтез белка
			Жировая ткань	↑ Липолиз

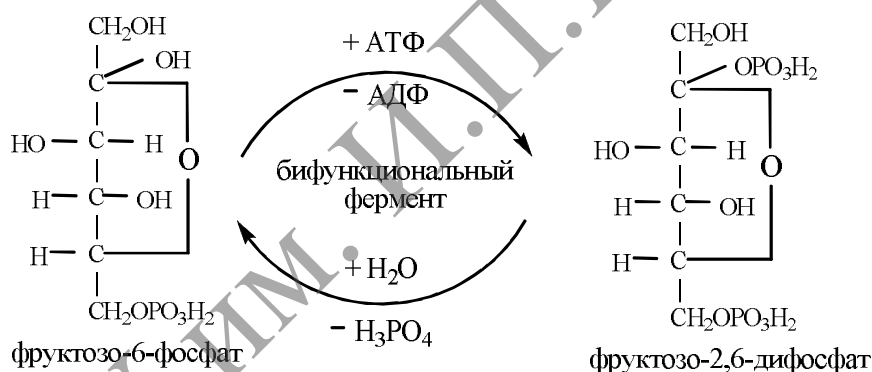
Примечание: ↑ – ускорение процесса; ↓ – ингибирование процесса.

Повышают уровень глюкозы в крови глюкагон, адреналин, соматотропный гормон (гормон роста) и глюкокортикоиды.

Глюкагон, адреналин и гормон роста стимулируют распад гликогена (гликогенолиз) до глюкозы в печени, а также активируют распад липидов (липолиз) в жировой ткани, в результате чего образуется глицерин – потенциальный источник глюкозы в процессе глюконеогенеза в печени. Гидрокортизон как представитель глюкокортикоидов стимулирует глюконеогенез в печени из глюкогенных аминокислот и глицерина.

Гормоном гипокликемического действия является инсулин. Он обеспечивает поступление глюкозы в клетки, активируя ее транспорт через мембрану и стимулируя синтез гликогена в печени и липидов (липогенез) в жировой ткани.

Важное регуляторное значение в углеводном обмене принадлежит и фруктозо-2,6-дифосфату (Ф-2,6-Ф). Данное соединение образуется из фруктозо-6-фосфата под действием бифункционального фермента в печени. Уровень Ф-2,6-Ф повышается в абсорбтивном периоде (прием пищи).



Ф-2,6-Ф на уровне аллостерической регуляции повышает активность фосфофруктокиназы, что приводит к ускорению гликолиза в печени и снижению содержания глюкозы в крови. В постабсорбтивном периоде происходит снижение концентрации Ф-2,6-Ф, замедление гликолиза и переключение его на глюконеогенез.

2.7. Нарушения углеводного обмена

Причины нарушения состояния углеводного обмена в организме человека можно разделить на 3 группы. *Первая* связана с нарушением питания. При несбалансированности рационов по углеводам, липидам и белкам наблюдается гипогликемия и кетозы.

Вторая группа причин обусловлена нарушением переваривания и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте. В основе патологии переваривания и всасывания углеводов лежат две группы причин:

- 1) дефекты ферментов, участвующих в расщеплении олиго- и полисахаридов в тонком кишечнике;
- 2) нарушение процессов всасывания моносахаридов при кишечных заболеваниях.

Известны наследственные и приобретенные формы недостаточной активности ферментов, участвующих в переваривании углеводов. При наследственной форме недостаточности лактазы после приема молока у новорожденных наблюдается рвота, диарея, метеоризм.

Дефицит лактазы у взрослых людей может иметь и другую причину. Возможно снижение экспрессии гена лактазы с возрастом. Снижение активности лактазы в этом случае относительно уже имеющегося низкого уровня может проявляться непереносимостью (интолерантностью) молока.

Приобретенные патологии могут наблюдаться при желудочно-кишечных заболеваниях (гастритах, колитах, энтеритах), в результате которых нарушается процесс расщепления ди- и полисахаридов.

Нарушения всасывания могут быть следствием дефекта какого-либо фермента или белка, участвующего в системе транспорта моносахаридов через мембрану кишечника.

Третья группа причин нарушения углеводного обмена опосредована нарушением метаболизма углеводов в органах и тканях (эндокринные заболевания, нарушение активности ферментов и др.).

Наиболее изученной патологией углеводного обмена является сахарный диабет. Недостаток инсулина, лежащий в основе данного заболевания, может возникать при нарушении его синтеза в поджелудочной железе (инсулинзависимый сахарный диабет – ИЗСД) или при нарушении механизмов его функционирования (инсулиннезависимый сахарный диабет – ИНСД). Основным клинико-биохимическим симптомом сахарного диабета является *гипергликемия* (повышение содержания глюкозы в крови), которая сопровождается *глюкозурией* (появление глюкозы в моче). На фоне гипергликемии и глюкозурии наблюдается повышенный распад липидов и отмечается ацидоз. Увеличивается содержание свободных жирных кислот и кетоновых тел. При сахарном диабете усиливается распад белков (протеолиз), что приводит к отрицательному азотистому балансу.

Кроме уровня глюкозы, состояние углеводного обмена также оценивается по содержанию в крови пировиноградной (ПВК) и молочной кислот. Повышение содержания ПВК отмечается при заболеваниях печени, недостатке витамина В₁, токсикозах, сахарном диабете, гиперфункции гипофиза и мозгового слоя надпочечников.

Уровень молочной кислоты в крови – результат равновесия между процессами ее образования и использования. Увеличение содержания молочной кислоты (*гиперлактатемия* или *лактоацидоз*) наблюдается при гипоксиях, связанных с нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы, при острых гепатитах, злокачественных новообразованиях, анемиях, кетозах, тетаниях, геморрагических шоках, острых отравлениях.

Нарушения углеводного обмена в тканях организма человека могут быть связаны также с дефектами ферментов и нарушением их биосинтеза. Так, например, недостаток пируваткиназы, катализирующей в гликолизе реакцию превращения ФЕП в пируват, сопровождается дефицитом АТФ. Это приводит к нарушению энергетики эритроцитов (срок их жизни сокращается в 2–3 раза) и гемолитической анемии.

При недостаточной активности фосфорилазы и глюкозо-6-фосфатазы в печени нарушается процесс образования глюкозы из гликогена. Наблюдается повышенное отложение гликогена в печени (гликогеноз), в крови снижается уровень глюкозы (гипогликемия), повышается содержание кетоновых тел, липидов, а в тяжелых случаях – и молочной кислоты.

Недостаток ключевых ферментов окислительной ветви ПФП – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы приводит к снижению образования НАДФН(Н⁺). Это в свою очередь отражается на нарушении биосинтеза восстановленного глутатиона (Gly-SH), являющегося одним из компонентов антиоксидантной системы организма человека и животных. При дефиците Gly-SH наблюдается анемия, происходит превращение гемоглобина в метгемоглобин, эритроциты подвергаются гемолизу.

Нарушения углеводного обмена отмечаются и при гипоксиях, возникающих при анемиях, бронхопневмониях, инфекциях, интоксикациях, гиповитаминозах. При дефиците кислорода активируется анаэробный гликолиз, что приводит к *гипогликемии* (снижение уровня глюкозы в крови) и накоплению пирувата, лактата и как следствие – к развитию ацидоза.

Контрольные вопросы и задания по теме «Обмен углеводов»

1. Охарактеризуйте процессы переваривания крахмала, мальтозы, сахарозы и лактозы в организме человека и назовите пищеварительные ферменты, принимающие в них участие.
2. Объясните, почему клетчатка не переваривается в организме человека, и укажите ее биологическое значение.
3. В каких органах и тканях происходит анаэробный гликолиз и в чем заключается его биологическая роль? Ответ аргументированно поясните.
4. Напишите химизм реакций подготовительной стадии анаэробного превращения глюкозы.
5. Приведите химизм реакций анаэробного гликолиза от глицеральдегид-3-фосфата до молочной кислоты.
6. Рассчитайте выход АТФ в ходе анаэробного распада глюкозы.
7. Объясните, как осуществляется распад гликогена в мышцах и печени. Рассчитайте энергетический баланс анаэробного гликогенолиза.
8. Приведите химизм реакции окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты.
9. Рассчитайте выход АТФ при аэробном окислении глюкозы. В каких тканях расщепление глюкозы осуществляется аэробным путем?
10. Напишите химизм окислительной ветви ПФП. В чем состоит ее биологическая роль?
11. Приведите химизм реакций неокислительной ветви ПФП. Укажите биологическое значение рибозо-5-фосфата.
12. Назовите основные неуглеводные предшественники глюкозы. Каково значение процесса глюконеогенеза для организма человека?
13. Охарактеризуйте основные этапы синтеза гликогена.
14. Назовите гормоны, участвующие в регуляции уровня глюкозы в крови и объясните механизм их действия.
15. Дайте пояснения терминам «гипергликемия», «гипогликемия», «гликогенозы». Охарактеризуйте основные причины нарушения углеводного обмена в организме человека.

Примерные тестовые задания по теме: «Обмен углеводов»

?1. В расщеплении крахмала участвуют ферменты:

- а) сахараза;
- б) α -амилаза;
- в) лактаза;
- г) α -1,6-гликозидаза;
- д) целлюлаза.

?2. Конечные продукты анаэробного гликолиза (в расчете на 1 молекулу глюкозы):

- а) 6 CO₂, 6 H₂O, 38 АТФ;
- б) 2 L-лактат, 2 АТФ;
- в) 3 L-лактат, 3 АТФ;
- г) 2 CO₂, 2 H₂O, 12 АТФ;
- д) 1 L-лактат, 2 АТФ.

?3. Конечные продукты аэробного гликолиза (в расчете на 1 молекулу глюкозы):

- а) 2 L-лактата, 2 АТФ;
- б) 1 CO₂, 1 H₂O, 12 АТФ ;
- в) 3 L-лактата, 3 АТФ;
- г) 6 CO₂, 6 H₂O, 38 АТФ;
- д) 1 L-лактата, 12 АТФ.

?4. Выход АТФ при окислении 1 глюкозного остатка в процессе анаэробного распада гликогена:

- а) 5 молекул АТФ;
- б) 3 молекулы АТФ;
- в) 1 молекула АТФ;
- г) 9 молекул АТФ;
- д) 12 молекул АТФ.

?5. НАДФН(Н⁺), поставляемый окислительной ветвью ПФП используется для синтеза:

- а) холестерина;
- б) желчных кислот;
- в) стероидных гормонов;
- г) глюкозы;
- д) восстановленного глутатиона.

?6. При отсутствии углеводов в рационе человека синтез глюкозы в его организме может происходить из:

- а) глицерина;
- б) аспарагиновой кислоты;
- в) α-аланина;
- г) холестерина;
- д) L-лактата.

?7. Основные этапы синтеза гликогена:

- а) глюкоза → Г-1-Ф → Г-6-Ф → УДФ-глюкоза → гликоген;
- б) глюкоза → Г-6-Ф → Ф-6-Ф → L-лактат → гликоген;
- в) фруктоза → Ф-6-Ф → L-лактат → гликоген;
- г) глюкоза → Г-6-Ф → Ф-6-Ф → Р-5-Ф → гликоген;
- д) глюкоза → Г-6-Ф → Г-1-Ф → УДФ-глюкоза → гликоген.

?8. Уровень глюкозы в плазме крови человека в норме составляет:

- а) 1,1–2,2 ммоль/л;
- б) 7,5–9,5 ммоль/л;
- в) 3,5–6,5 ммоль/л;
- г) 10,5–15,5 ммоль/л;
- д) 3,5–6,5 мкмоль/л.

?9. Гормоны, повышающие уровень глюкозы в крови:

- а) тироксин;
- б) гидрокортизон;
- в) инсулин;
- г) глюкагон;
- д) адреналин.

?10. Сахарный диабет I типа связан с недостатком:

- а) адреналина;
- б) глюкагона;
- в) тироксина;
- г) инсулина;
- д) гидрокортизона.

Тема 3

ОБМЕН ЛИПИДОВ

- 3.1. Переваривание и всасывание липидов в организме человека.
- 3.2. Пути метаболизма глицерина.
- 3.3. Катаболизм жирных кислот.
- 3.4. Метаболизм кетоновых тел.
- 3.5. Биосинтез липидов.
 - 3.5.1. Образование жирных кислот.
 - 3.5.2. Синтез триацилглицеринов.
 - 3.5.3. Образование фосфолипидов.
- 3.6. Обмен холестерина.
- 3.7. Перекисное окисление липидов, его физиологическая и патологическая роль. Антиоксидантная система организма.
- 3.8. Регуляция и нарушения липидного обмена.

3.1. Переваривание и всасывание липидов в организме человека

Диета жителей Республики Беларусь на 40% калорийности покрывается за счет липидов. Основную часть пищевых липидов составляют жиры (триацилглицерины – ТАГ), среднесуточная потребность в которых составляет 70–80 г. Для всасывания ТАГ необходимо расщепление их до β -моноацилглицеринов (МАГ) и свободных жирных кислот.

В ротовой полости пищевые жиры не подвергаются расщеплению, поскольку в слюне отсутствуют ферменты, действующие на триацилглицерины. У взрослых людей жиры проходят через желудок также без особых изменений, так как здесь нет оптимальных критериев для функционирования липазы. Это объясняется, с одной стороны тем, что рН желудочного сока составляет 1,5–2,5, а с другой – тем, что в желудке отсутствуют условия для эмульгирования жиров.

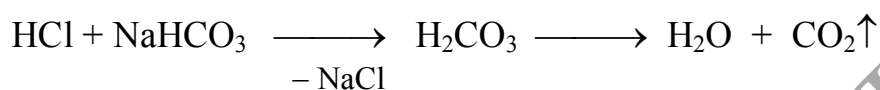
Основной процесс переваривания ТАГ происходит в тонком отделе кишечника в щелочной среде (рН \approx 7,6–7,8) при участии панкреатической липазы. Данный фермент синтезируется в поджелудочной железе в неактивной форме, называемой пролипазой. Выделение пролипазы стимулируется гормоном холецистокинином, секретиремым в кровь клетками слизистой оболочки тонкого кишечника.

Активация пролипазы осуществляется в тонком кишечнике в присутствии желчных кислот и белка панкреатического сока – колипазы.

Так как жиры нерастворимы в воде, то они могут подвергаться действию липазы только на границе раздела фаз вода/жир. Гидролизу ТАГ

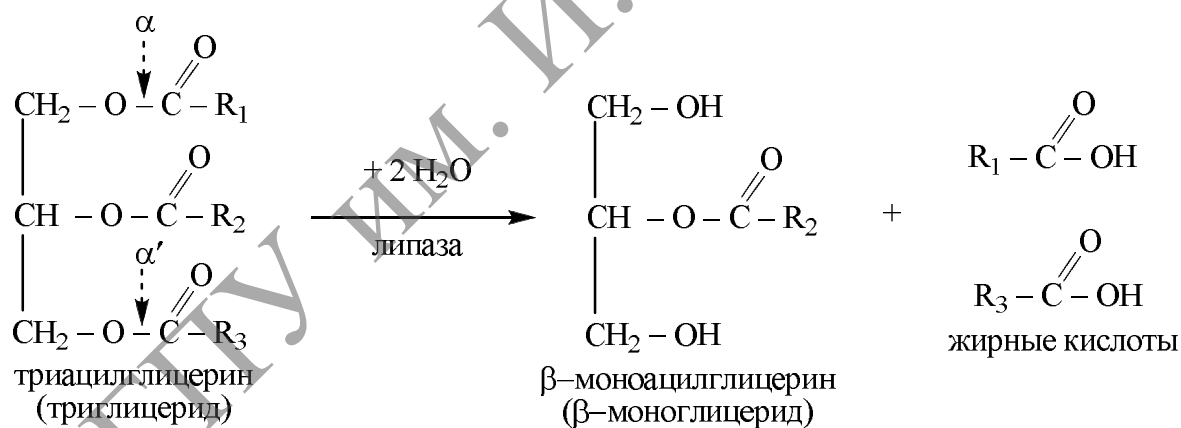
предшествует их эмульгирование, осуществляемое в тонком отделе кишечника под действием солей желчных кислот, которые действуют как детергенты, снижая поверхностное натяжение на границе раздела фаз вода/жир. В результате крупные капли жира распадаются на мелкие и происходит эмульгирование жира. Площадь поверхности раздела фаз вода/жир увеличивается, что ускоряет гидролиз ТАГ.

Эмульгированию жиров также способствует перистальтика кишечника и углекислый газ, который образуется при нейтрализации гидрокарбонатами кислого содержимого желудка, поступающего в кишечник:



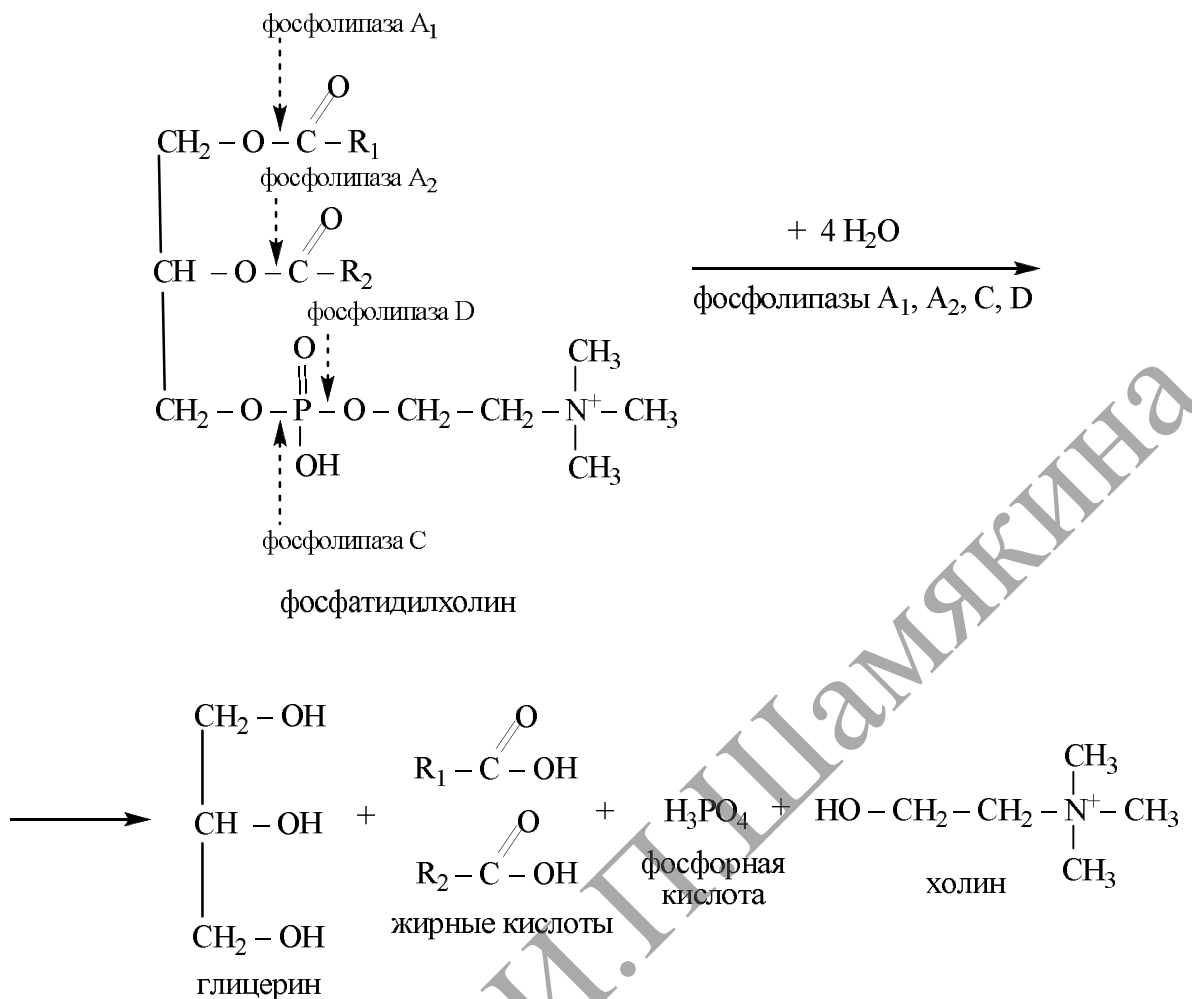
Выделение гидрокарбонатов в составе панкреатического сока активирует гормон секретин, образуемый клетками слизистой оболочки тонкого отдела кишечника.

Панкреатическая липаза расщепляет α - и α' -сложноэфирные связи в молекулах ТАГ с образованием β -моноацилглицеринов и жирных кислот.

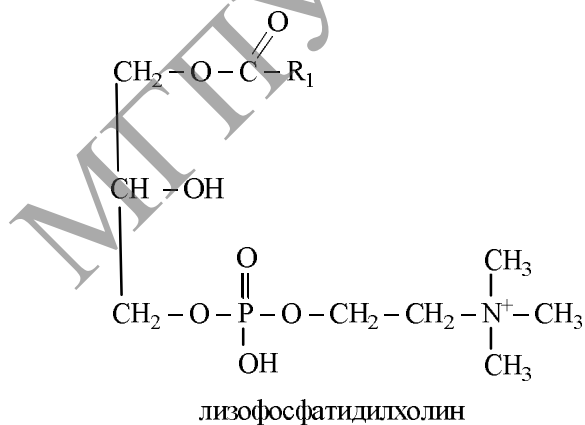


Расщепление фосфолипидов и стеридов

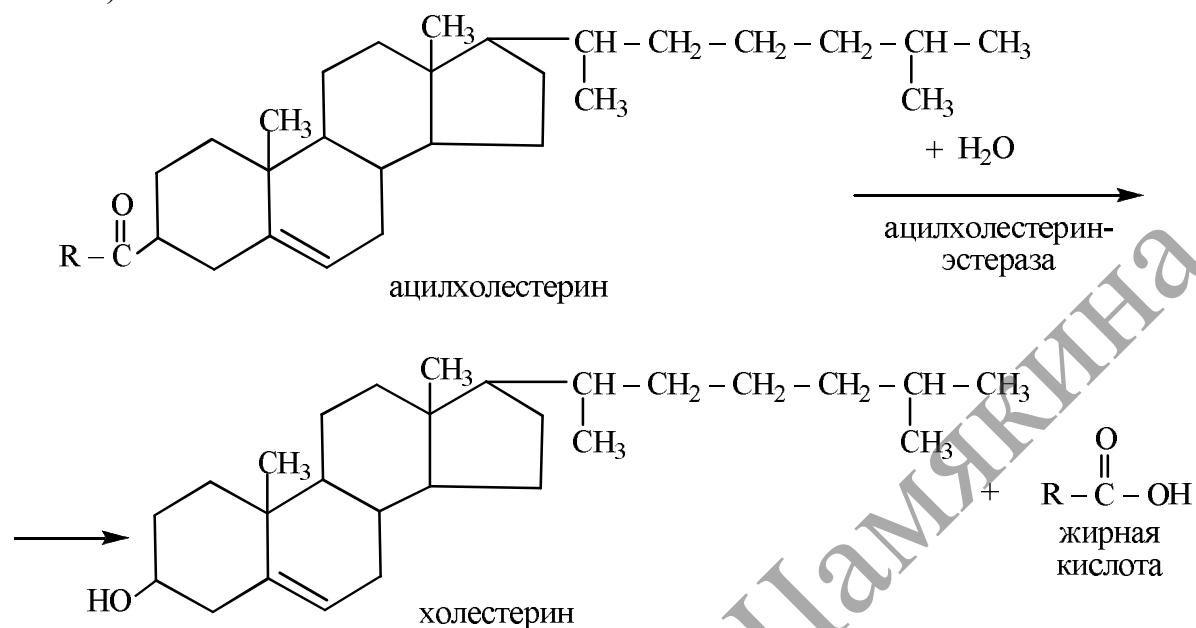
Переваривание фосфолипидов протекает при участии фосфолипаз, синтезируемых поджелудочной железой в неактивной форме. Активация проферментов осуществляется путем их частичного протеолиза в тонком отделе кишечника. Продуктами полного гидролиза глицерофосфолипидов под действием фосфолипаз являются глицерин, жирные кислоты, фосфорная кислота и азотистое основание (холин, этаноламин или серин).



Наибольшей активностью среди ферментов, действующих на ФЛ, обладает фосфолипаза A_2 , обеспечивающая образование лизофосфолипидов. Данные соединения служат эффективными эмульгаторами жиров и ускоряют их переваривание.



Гидролиз эфиров холестерина в тонком отделе кишечника осуществляет ацилхолестеринэстераза (образуется в поджелудочной железе).



Всасывание продуктов расщепления липидов. Данный процесс происходит в проксимальной части тонкого кишечника. Глицерин, а также жирные кислоты с короткой длиной цепи (менее 10 атомов углерода), будучи хорошо растворимыми в воде, свободно всасываются в кишечнике, поступают в кровь воротной вены и далее в печень.

Более сложные превращения происходят при всасывании β -моноацилглицеринов, жирных кислот с длинной углеродной цепью, холестерина и фосфолипидов. Эти соединения образуют с солями желчных кислот смешанные мицеллы, размеры которых в 100 раз меньше самых мелких эмульгированных жировых капель. Структура мицелл такова, что их гидрофобное ядро формируют жирные кислоты, β -моноацилмоноглицерины, холестерин, жирорастворимые витамины, а в состав гидрофильной оболочки входят соли желчных кислот и фосфолипиды. Мицеллы сближаются со щеточной каймой клеток слизистой оболочки тонкого кишечника, и липидные компоненты диффундируют внутрь клеток. Желчные кислоты проходят через барьер слизистой оболочки в связанном с липидами состоянии. В дальнейшем они отщепляются и по венам кишечника поступают в портальный кровоток, откуда извлекаются печенью и затем снова поступают с желчью в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, функционирование желчных кислот носит циклический характер.

В клетках слизистой кишечника из β -моноацилглицеринов и свободных жирных кислот (СЖК) образуются триацилглицерины,

а из холестерина и СЖК – эфиры холестерина. Новосинтезированные ТАГ и другие группы липидов участвуют в формировании липопротеиновых частиц – *хиломикронов* (ХМ). Липидный компонент ХМ составляет 98–99%, белковый – 1–2%, а диаметр – 0,1–1 мкм. ХМ из кишечника далее поступают в лимфу и через грудной лимфатический проток в кровеносное русло. Здесь ХМ подвергаются катаболизму на наружной поверхности эндотелиальных клеток под действием фермента липопротеинлипазы с образованием β -моноацилглицеринов и СЖК. Высвободившиеся жирные кислоты связываются с альбумином плазмы крови и в таком виде транспортируются к органам и тканям. Основными потребителями СЖК являются жировая и мышечная ткань (для синтеза липидов и на энергетические нужды).

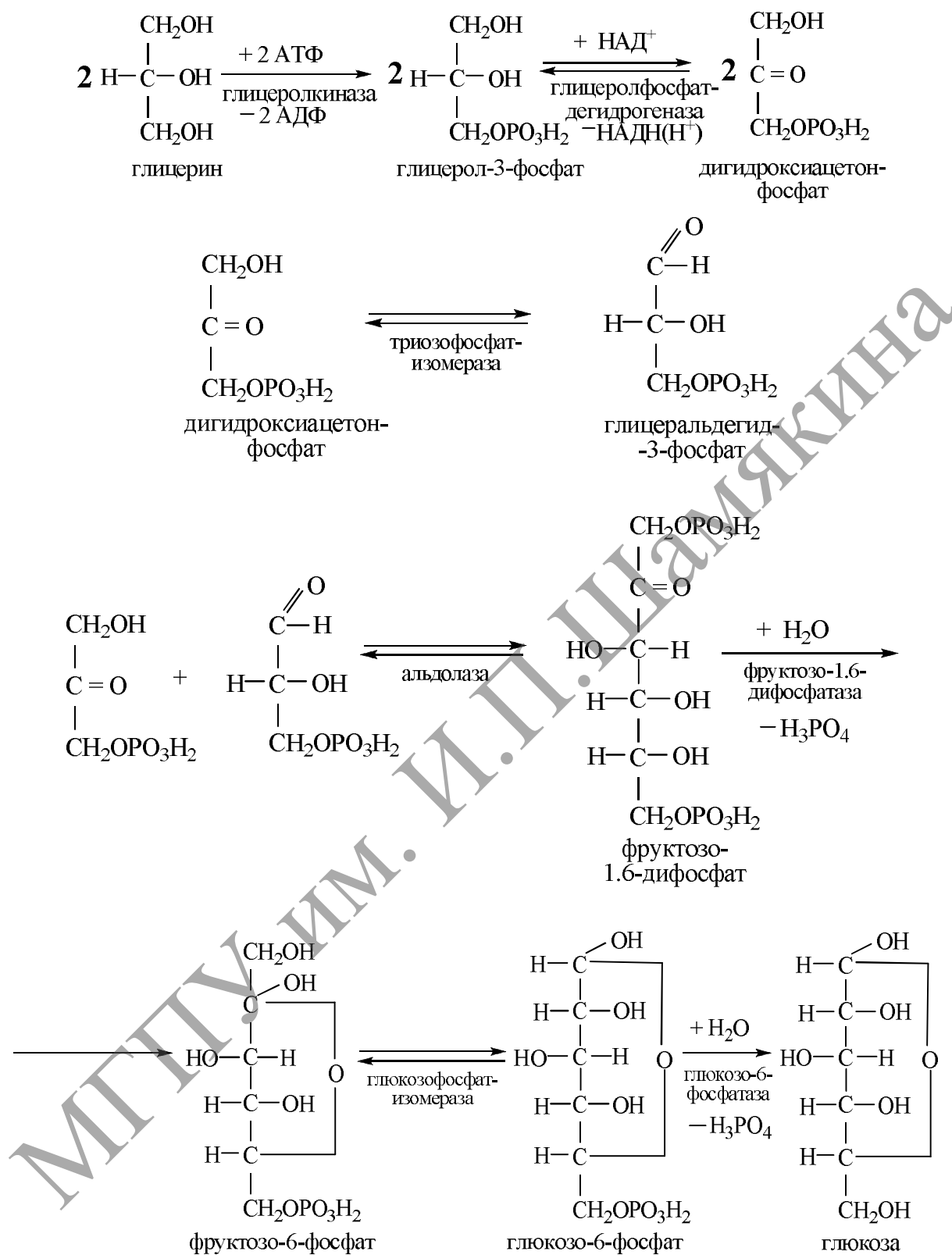
Особенности переваривания и всасывания липидов у новорожденных

Основной пищей новорожденных является молоко, жиры которого уже находятся в эмульгированном состоянии и доступны для действия липазы. Слизистая оболочка корня языка и примыкающей к нему области гортани в ответ на сосательные и глотательные движения (при кормлении) секретит лингвальную липазу, основным местом действия которой является желудок. Оптимальное значение рН для этой липазы находится в пределах 4,0–4,5, что близко к величине рН желудочного сока новорожденных. Лингвальная липаза наиболее активно расщепляет ТАГ, содержащие жирные кислоты с короткой и средней длиной углеродной цепи (C_4 – C_{12}). В желудке новорожденных и детей действует также и желудочная липаза, оптимум которой составляет 5,9–7,9. Она обеспечивает гидролиз α' -сложноэфирной связи в молекулах ТАГ молока. Дальнейшее расщепление диацилглицеринов происходит в тонком кишечнике в присутствии панкреатической липазы.

Высвободившиеся в ходе переваривания ТАГ молока жирные кислоты с короткой длиной углеродной цепи всасываются уже в желудке, а средне- и длинноцепочечные кислоты – в кишечнике.

3.2. Пути метаболизма глицерина

При недостатке углеводов в рационе глицерин из жировой ткани с током крови поступает в печень, где вовлекается в глюконеогенез. Данный процесс активируется гормонами глюкокортикоидами.



Если глицерин не вовлекается в биосинтетические процессы, он используется как энергетическое топливо, включаясь через ДАФ в гликолиз. Анаэробный путь окисления при этом заканчивается образованием 1 молекулы L-молочной кислоты в расчете на 1 молекулу глицерина (рисунок 3.2.1).

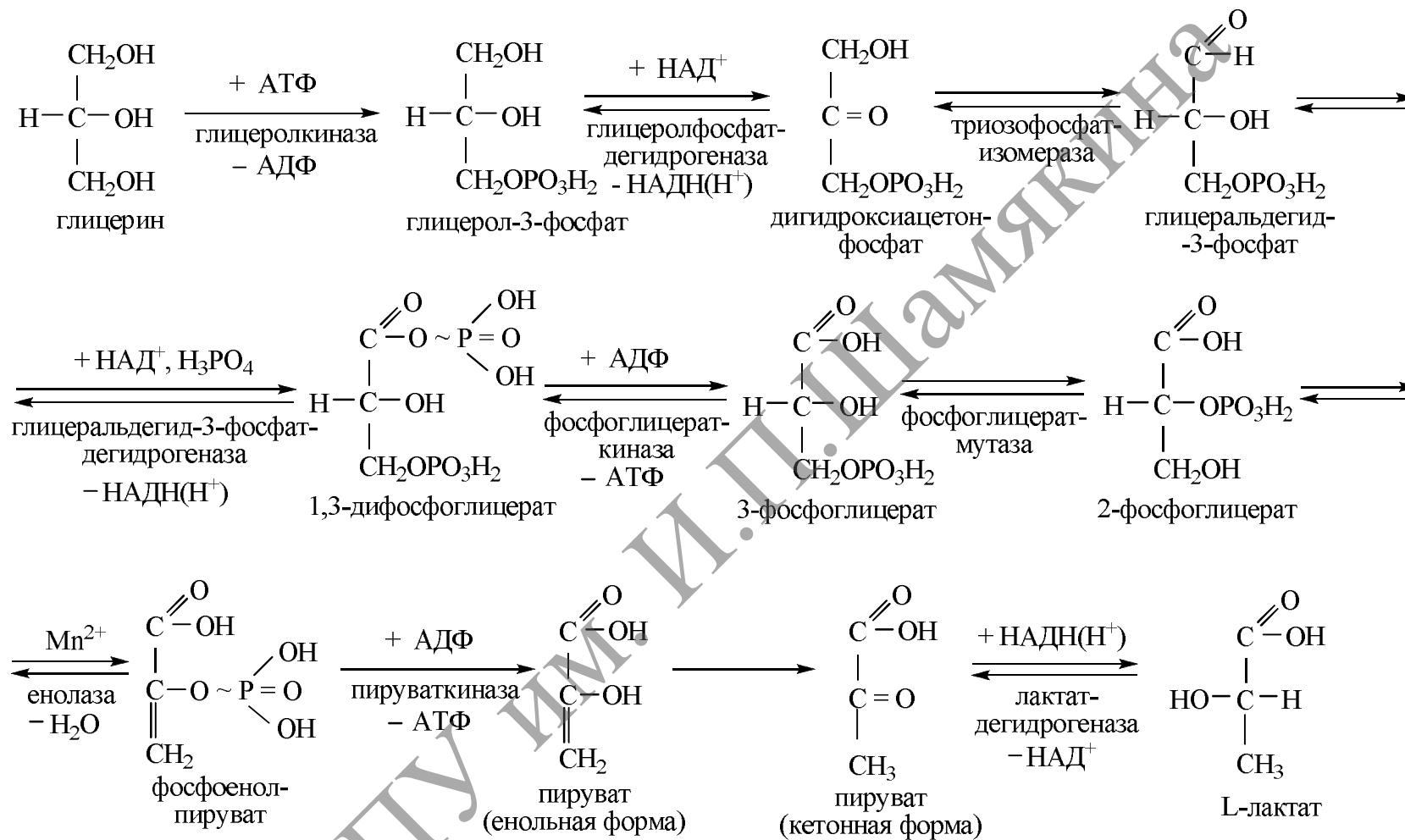


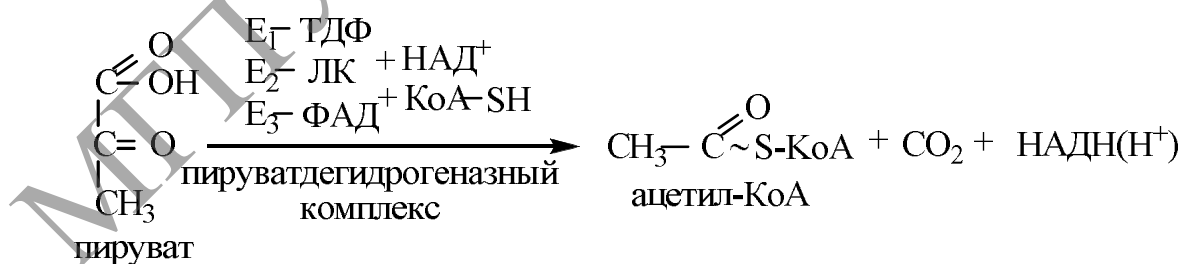
Рисунок 3.2.1 – Включение глицерина в анаэробный гликолиз

Энергетический баланс анаэробного окисления глицерина составляет 1 молекулу АТФ (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Выход АТФ при окислении глицерина в анаэробных условиях

Реакция	Изменение количества АТФ в расчете на 1 молекулу глицерина
Глицерин \longrightarrow глицерол-3-фосфат	- 1 АТФ
1,3-Дифосфоглицерат \longrightarrow \longrightarrow 3-фосфоглицерат	+ 1 АТФ (субстратное фосфорилирование)
Фосфоенолпируват \longrightarrow пируват	+ 1 АТФ (субстратное фосфорилирование)
Энергетический баланс:	+ 1 АТФ

Аэробное окисление глицерина совпадает с анаэробным до образования пировиноградной кислоты, которая в дальнейшем в матриксе митохондрий подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием активной уксусной кислоты. В состав пируватдегидрогеназного комплекса, катализирующего данное превращение, входят 3 фермента – E₁-пируватдегидрогеназа, E₂-дигидролипоилтрансфераза, E₃-дигидролипоилдегидрогеназа и 5 коферментов – тиаминдифосфат (ТДФ), липоевая кислота (ЛК), КоА-SH, НАД⁺, ФАД.



Конечными продуктами аэробного окисления глицерина являются 3 молекулы CO₂, 3 молекулы H₂O и 22 молекулы АТФ (расчет энергетического баланса приведен в таблице 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Выход АТФ при окислении глицерина в аэробных условиях

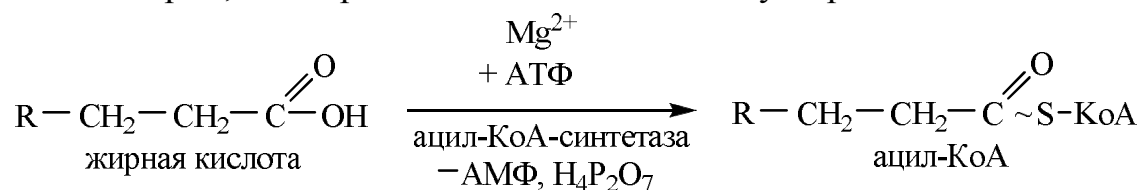
Реакция	Изменение количества АТФ в расчете на 1 молекулу глицерина
Глицерин \longrightarrow глицерол-3-фосфат	- 1 АТФ
Глицерол-3-фосфат \longrightarrow \longrightarrow дигидроксиацетонфосфат	1 НАДН (H ⁺) \rightarrow + 3 АТФ (окислительное фосфорилирование)
Глицеральдегид-3-фосфат \longrightarrow \longrightarrow 1,3-дифосфоглицерат	1 НАДН (H ⁺) \rightarrow + 3 АТФ (окислительное фосфорилирование)
1,3-Дифосфоглицерат \longrightarrow \longrightarrow 3-фосфоглицерат	+ 1 АТФ (субстратное фосфорилирование)
Фосфоенолпируват \longrightarrow пируват	+ 1 АТФ (субстратное фосфорилирование)
Пируват \longrightarrow ацетил-КоА	1 НАДН (H ⁺) \rightarrow + 3 АТФ (окислительное фосфорилирование)
Окисление ацетил-КоА в ЦТК	+ 1 ГТФ (= 1 АТФ) (субстратное фосфорилирование)
Окисление в дыхательной цепи НАДН(H ⁺) и ФАДН ₂ , образовавшихся в ЦТК	3 НАДН (H ⁺) \rightarrow + 9 АТФ 1 ФАДН ₂ \rightarrow + 2 АТФ (окислительное фосфорилирование)
Энергетический баланс:	+ 22 АТФ

3.3. Катаболизм жирных кислот

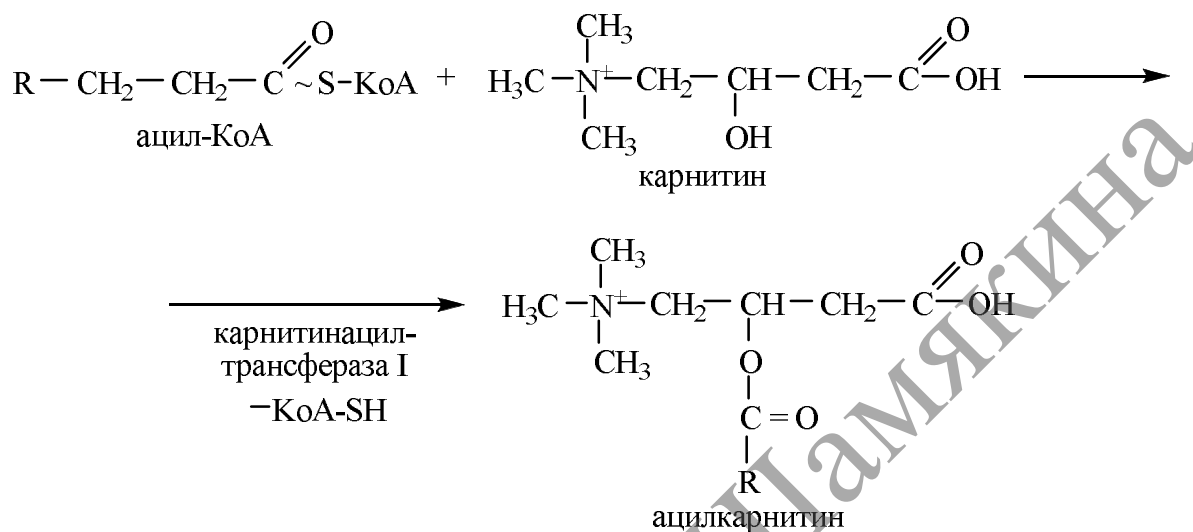
β -Окисление насыщенных жирных кислот с четным числом атомов углерода

β -Окисление жирных кислот происходит в матриксе митохондрий только в аэробных условиях.

Перед тем, как вступить в различные химические реакции, жирные кислоты должны быть активированы. Это происходит при участии ацил-КоА-синтетаз. Данные ферменты локализованы в цитоплазме клетки и в митохондриях. Они отличаются специфичностью к жирным кислотам с различной длиной углеродной цепи. Активация жирных кислот, имеющих от 4 до 12 углеродных атомов, происходит в матриксе митохондрий, а содержащих свыше 12 атомов углерода – в цитоплазме.



Если активация жирных кислот происходила в цитоплазме, то активированные кислоты должны транспортироваться в матрикс митохондрий. Это осуществляется с помощью карнитина. При участии карнитинацилтрансферазы I осуществляется взаимодействие карнитина с активированной жирной кислотой с образованием ацилкарнитина.



Ацилкарнитин с помощью специального мембранного переносчика транспортируется в митохондриальный матрикс, где под действием карнитинацилтрансферазы II и в присутствии CoA-SH распадается на карнитин и активированную жирную кислоту. Свободный карнитин с помощью транслоказы возвращается в цитоплазму клетки. Активированная жирная кислота (ацил-CoA) включается в процесс β -окисления, каждый цикл которого состоит из 4 этапов: 1) окисление с участием ФАД-зависимых дегидрогеназ; 2) присоединение воды (гидратация); 3) окисление с помощью НАД-зависимых дегидрогеназ; 4) тиолазное расщепление (рисунок 2).

Углеродная цепь жирной кислоты укорачивается в каждом цикле на двууглеродный фрагмент, выделяющийся в виде ацетил-CoA, который поступает в дальнейшем в ЦТК. Кроме того, в каждом цикле образуется по одной молекуле ФАДН₂ и НАДН(Н⁺), окисляющихся далее в дыхательной цепи.

В последний цикл β -окисления вовлекается активная масляная кислота (бутирил-CoA), дающая в конечном итоге 2 молекулы ацетил-CoA.

Конечными продуктами расщепления жирных кислот являются CO₂, H₂O и АТФ.

Для тканей с высокой скоростью аэробного метаболизма (сердечная мышца, красные скелетные мышцы, почки, печень и др.), а также при голодании и интенсивной физической нагрузке β -окисление жирных

кислот служит важным источником энергии. В тоже время в нервной ткани жирные кислоты не используются как энергетический субстрат, так как в силу своей гидрофобности они не могут пройти через гематоэнцефалический барьер. Эритроциты, лишённые митохондрий и соответственно аэробного метаболизма, также не могут использовать жирные кислоты в качестве энергетического материала.

Рассчитать выход АТФ при окислении насыщенных жирных кислот с четным числом атомов углерода можно по следующей формуле:

$$X = [12 \times n/2 + 5 \times (n/2 - 1)] - 1,$$

где n – число атомов углерода в жирной кислоте;

$n/2$ – количество молекул ацетил-КоА, образующихся в процессе β -окисления;

$(n/2 - 1)$ – количество циклов β -окисления;

5 – количество молекул АТФ, образующихся в дыхательной цепи при окислении 1 молекулы ФАДН₂ и 1 молекулы НАДН(Н⁺);

1 – количество молекул АТФ, затраченных на активацию жирной кислоты в цитоплазме клетки.

Окисление стеариновой кислоты даёт 147 молекул АТФ (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Выход АТФ при полном окислении стеариновой кислоты

Реакция (процесс)	Изменение количества АТФ в расчете на 1 молекулу стеариновой кислоты
Стеариновая кислота \longrightarrow \longrightarrow стеароил-КоА	- 1 АТФ
β -Окисление стеароил-КоА с образованием 9 молекул ацетил-КоА	Окисление 9 молекул ацетил-КоА ($\times 12$ АТФ) \longrightarrow + 108 АТФ
8 циклов β -окисления с образованием 8 ФАДН ₂ и 8 НАДН(Н ⁺)	Окисление 8 ФАДН ₂ $\times 2$ АТФ \longrightarrow \longrightarrow + 16 АТФ (окислительное фосфорилирование) Окисление 8 НАДН(Н ⁺) $\times 3$ АТФ \longrightarrow \longrightarrow + 24 АТФ (окислительное фосфорилирование)
Энергетический баланс:	+ 147 АТФ

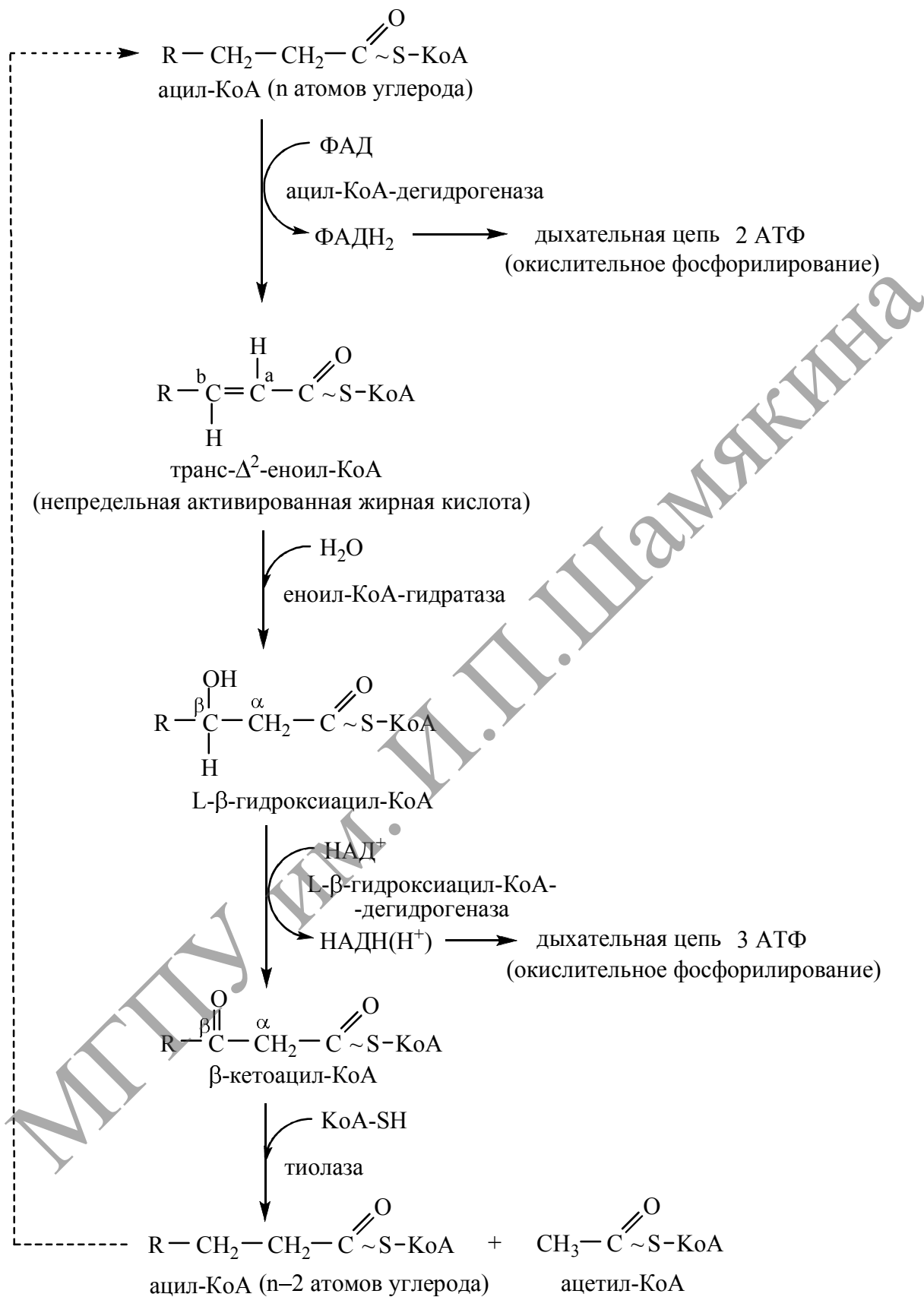


Рисунок 3.3.1 – Схема β-окисления жирных кислот

Регуляция β -окисления жирных кислот

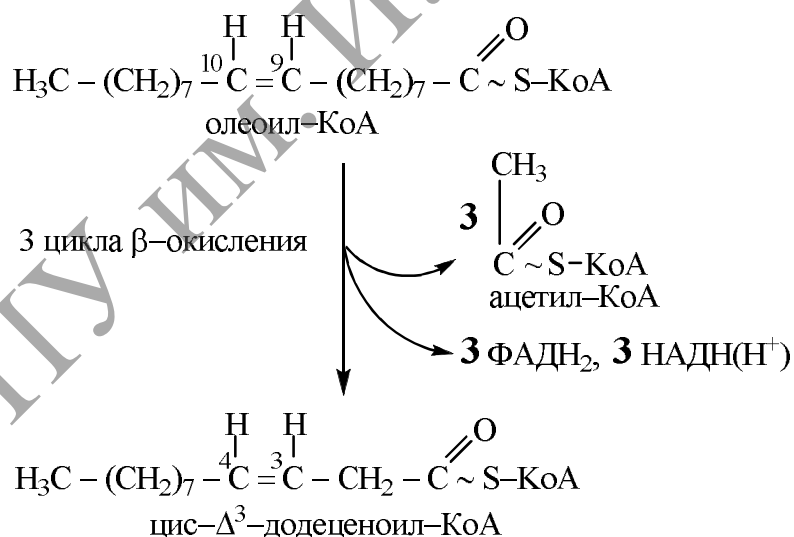
Поскольку β -окисление жирных кислот связано с функционированием ЦТК и дыхательной цепи, то его скорость регулируется потребностью клеток в энергии, т. е. соотношением АТФ/АДФ и НАДН(H^+)/НАД $^+$. Чем ниже эти соотношения (при голодании, физической нагрузке, стрессах), тем больше потребность клеток в АТФ и, следовательно, выше скорость β -окисления жирных кислот.

Высокая активность ацетил-КоА-карбоксилазы, превращающей ацетил-КоА в малонил-КоА в ходе биосинтеза жирных кислот, ингибирует процесс их окисления.

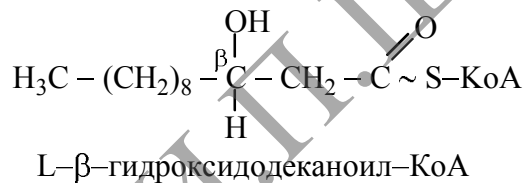
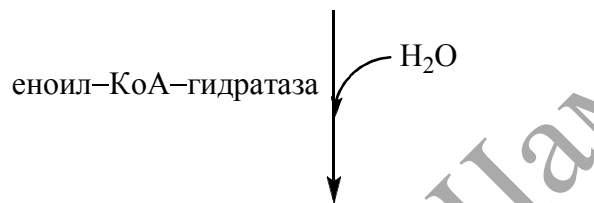
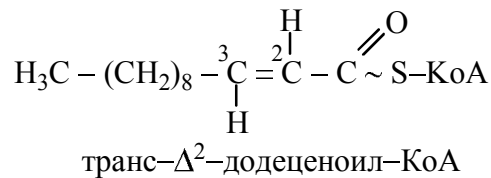
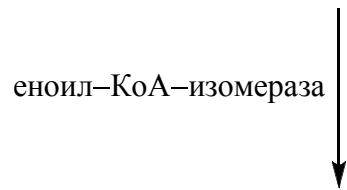
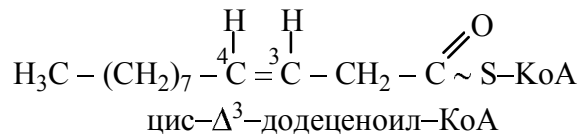
Особенности β -окисления моно- и полиненасыщенных жирных кислот

При расщеплении олеиновой ($C_{18:1}$; Δ^9) и линолевой ($C_{18:2}$; $\Delta^{9,12}$) кислот в ходе β -окисления образуются по 9 молекул ацетил-КоА и по 8 молекул восстановленных коферментов ФАДН $_2$ и НАДН(H^+). Однако катаболизм данных жирных кислот имеет ряд особенностей.

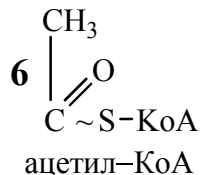
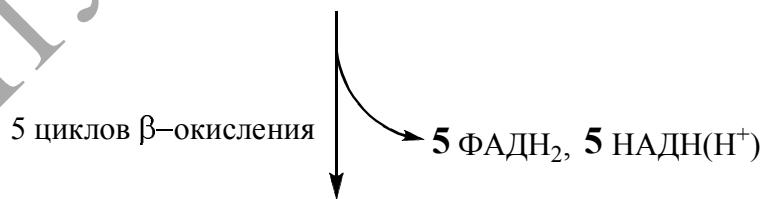
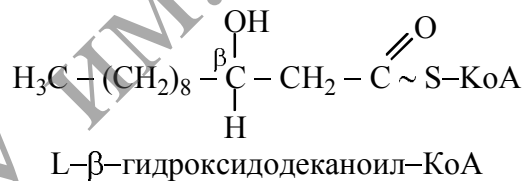
Первые 3 цикла β -окисления при распаде олеиновой кислоты протекают обычным путем пока не образуется цис- Δ^3 -додеценоил-КоА.



Далее фермент еноил-КоА-измераза перемещает двойную связь из положения 3 в положение 2 и меняет цис-конфигурацию на транс-, необходимую для дальнейшего β -окисления.

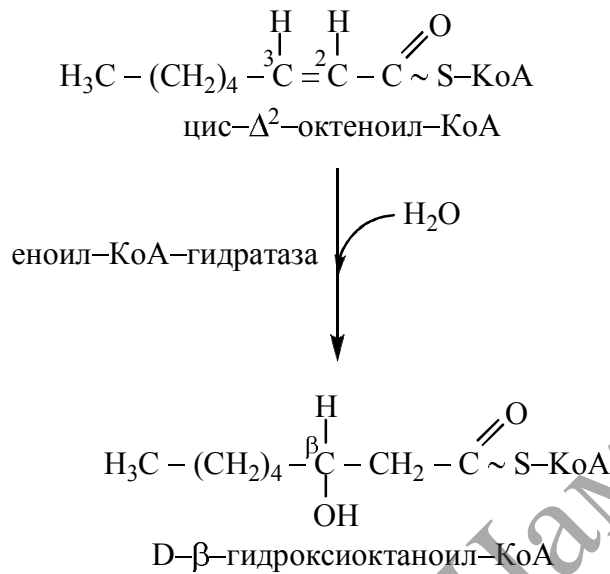


Дальнейшие циклы β -окисления протекают обычным путем.

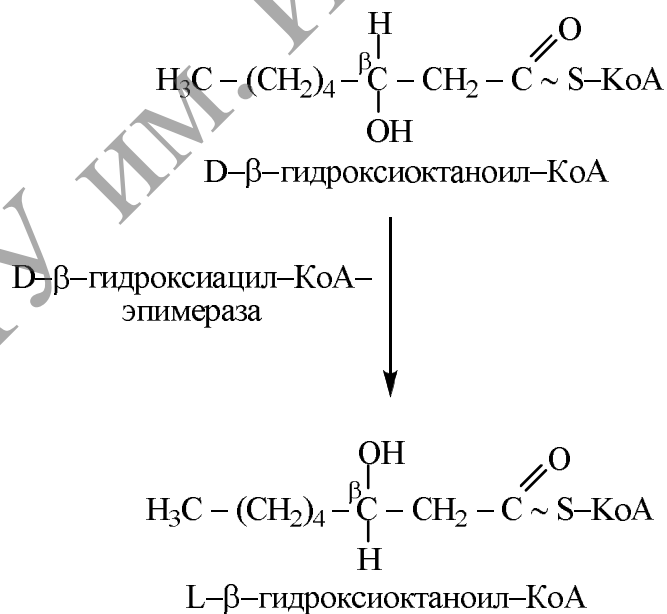


При окислении линолевой кислоты первые 5 циклов β -окисления по своему механизму близки к распаду олеиновой кислоты, пока не образуется цис- Δ^2 -октеноил-КоА. Присоединение молекулы воды

к данному метаболиту дает D-β-гидроксиоктаноил-КоА, который не может вовлекаться в дальнейшие реакции β-окисления.



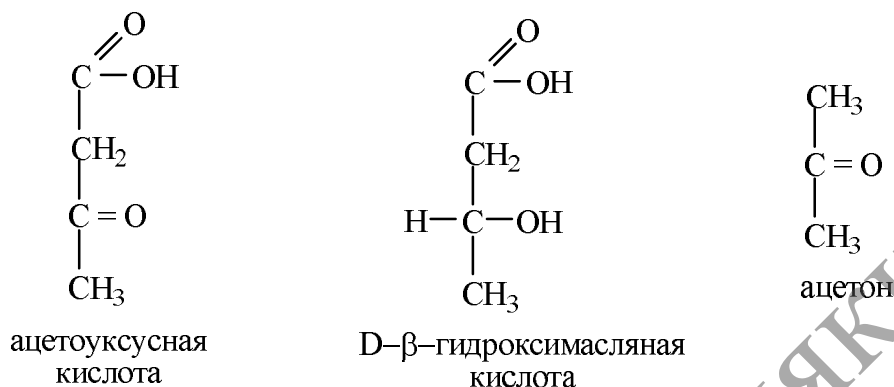
D-β-гидроксиоктаноил-КоА не может включаться в дальнейшие реакции β-окисления, поэтому при участии фермента β-гидроксиацилэпимеразы он превращается в L-изомер.



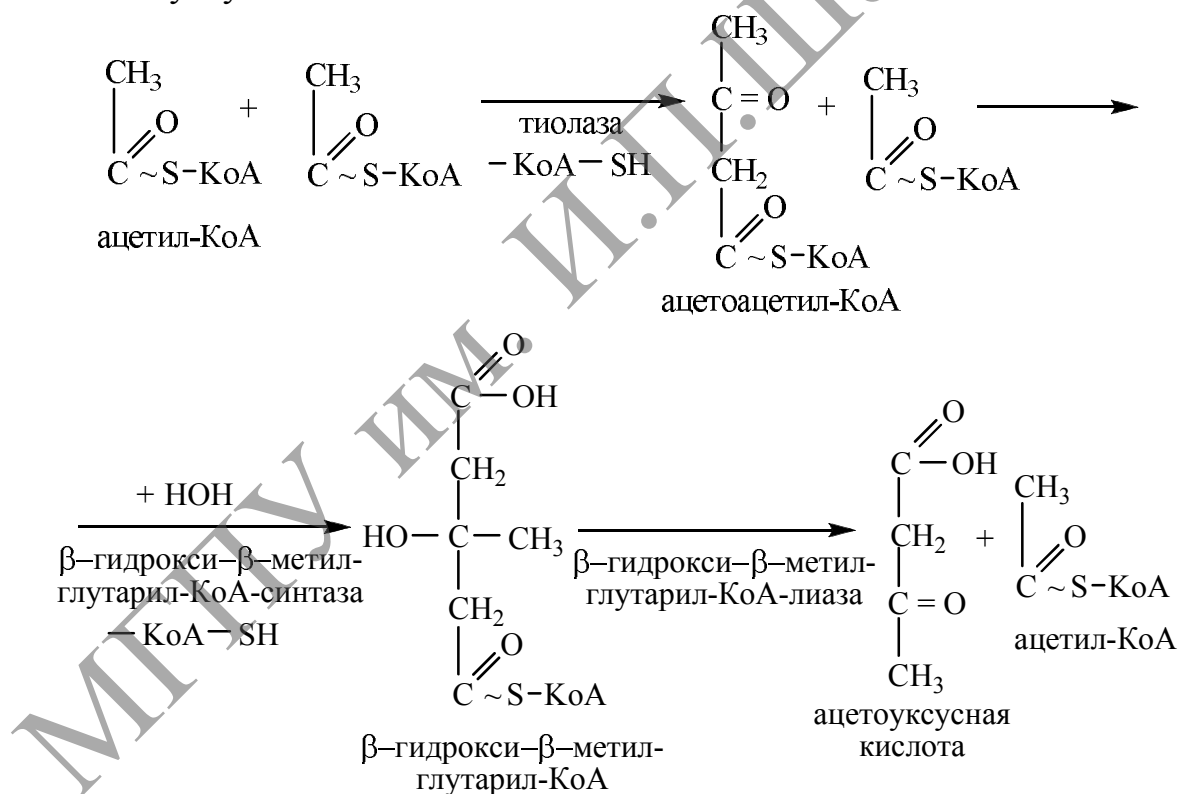
Дальнейшие 3 цикла β-окисления продолжаются обычным путем.

3.4. Метаболизм кетоновых тел

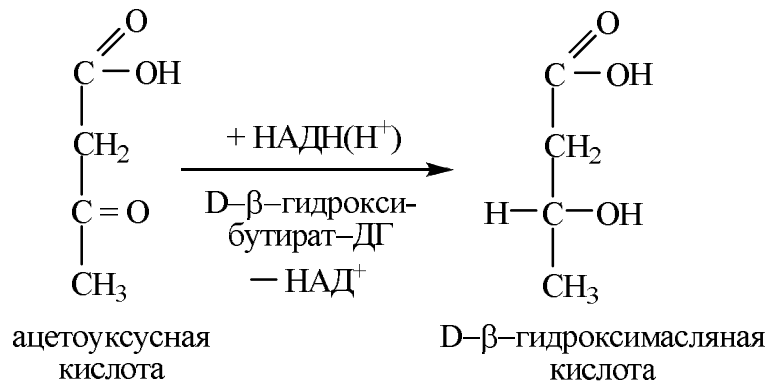
К *кетонovým телам* относят ацетоуксусную кислоту (ацетоацетат), D-β-гидроксимасляную кислоту (D-β-гидроксибутират) и ацетон.



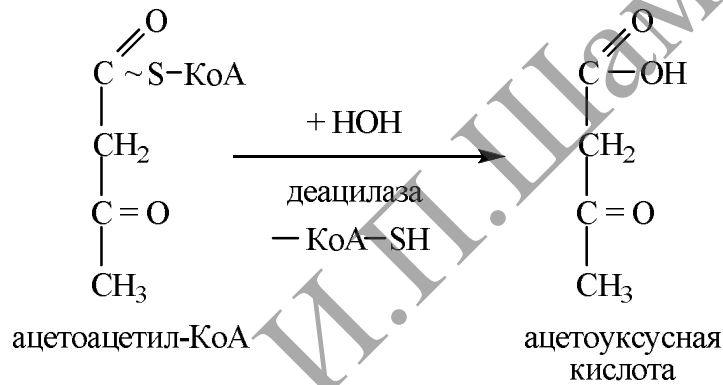
Синтез кетоновых тел осуществляется в митохондриях печени из активной уксусной кислоты.



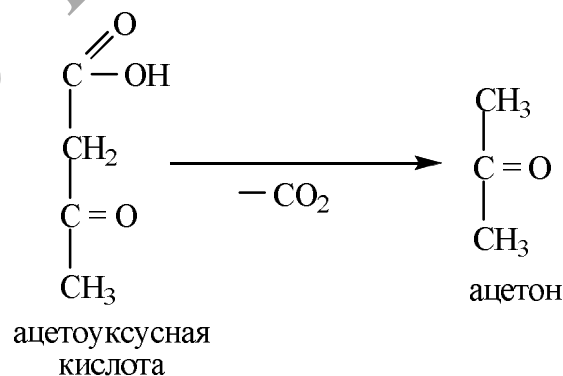
Ацетоуксусная кислота может восстанавливаться далее до D-β-гидроксимасляной кислоты.



В печени может также осуществляться прямое деацилирование ацетоацетил-КоА с образованием ацетоуксусной кислоты. Однако деацилазная активность невелика и составляет лишь 20% от скорости кетогенеза.



При высокой концентрации ацетоуксусная кислота неферментативным путем превращается в ацетон.



Ацетон не используется тканями, а выделяется с выдыхаемым воздухом и мочой.

Регуляция биосинтеза кетоновых тел

β -Гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтаза является ключевым ферментом кетогенеза. Его количество повышается при увеличении поступления в печень из крови жирных кислот, образовавшихся в жировой ткани при расщеплении ТАГ под действием глюкагона, адреналина, при голодании и физической нагрузке.

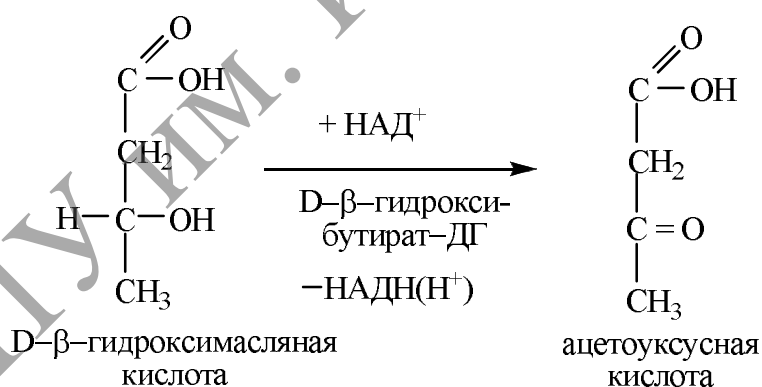
Поскольку жирные кислоты в высоких концентрациях токсичны, то кетоновые тела являются частью регуляторного механизма (по принципу обратной связи), предотвращающего мобилизацию жирных кислот из жировых депо.

Биологическая роль кетоновых тел

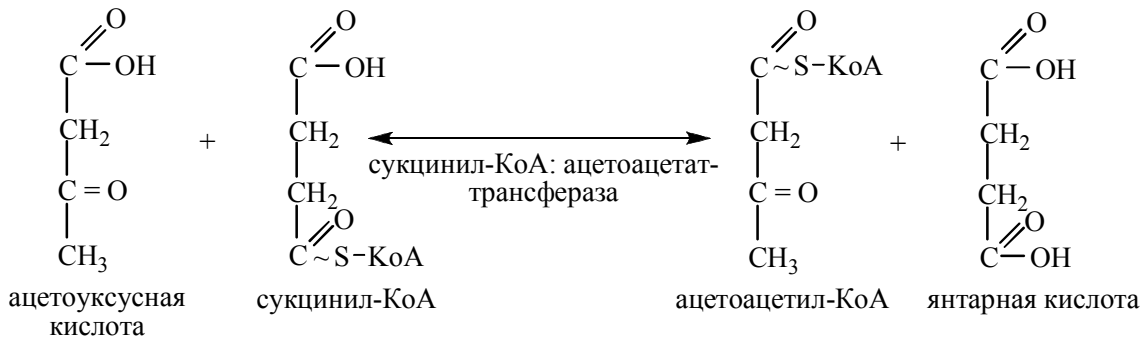
При длительном голодании кетоновые тела являются основным энергетическим материалом для мозга, скелетных и сердечной мышц, почек. *Печень кетоновые тела не использует.*

Через 2–3 дня голодания уровень кетоновых тел в крови уже достаточен для прохождения в клетки мозга и снижения его потребности в глюкозе.

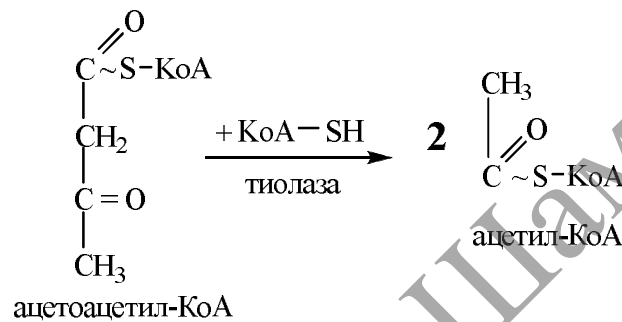
В периферических тканях D- β -гидроксимасляная кислота окисляется в ацетоуксусную кислоту.



НАДН(H^+) включается в дыхательную цепь, а ацетоуксусная кислота взаимодействует с активной янтарной кислотой (сукцинил-КоА) с образованием ацетоацетил-КоА и янтарной кислоты. Данную реакцию катализирует фермент сукцинил-КоА: ацетоацетат-трансфераза, отсутствующий в печени. Поэтому печень не использует кетоновые тела, а «экспортирует» их для других органов и тканей.



Ацетоацетил-КоА при участии тиолазы распадается на 2 молекулы активной уксусной кислоты, которая затем поступает в ЦТК.



При окислении D-β-гидроксимасляной кислоты образуется 27 молекул АТФ (3 АТФ за счет окисления НАДН(H⁺) и 24 АТФ за счет окисления 2-х молекул ацетил-КоА). Окисление одной молекулы ацетоуксусной кислоты приводит к образованию 24 молекул АТФ.

Биохимические механизмы возникновения кетозов

В норме содержание кетоновых тел в плазме крови человека составляет 0,2–0,6 ммоль/л, в моче – до 1 ммоль/л. Однако, при недостатке в рационе углеводов, избытке липидов и протеинов наблюдается повышенное содержание кетоновых тел в крови (кетонемия) и моче (кетонурия), т. е. кетоз. Поскольку интенсивность образования ацетил-КоА при распаде липидов превышает способность ЦТК его окислять (по причине недостатка ЩУК, основным источником которой являются углеводы), то избыток активной кислоты вовлекается в кетогенез. При физиологическом кетозе, наблюдающемся при голодании, уровень кетоновых тел в крови и моче составляет 2–3 ммоль/л. При патологическом кетозе, имеющем место при сахарном диабете, концентрация кетоновых тел достигает 20–30 ммоль/л.

3.5. Биосинтез липидов

3.5.1. Образование жирных кислот

Биосинтез жирных кислот интенсивно протекает в печени, в меньшей степени – в жировой ткани и в молочной железе в период лактации. Процесс образования жирных кислот не является обратным пути их окисления. Он представляет собой новую последовательность реакций и имеет ряд особенностей.

1. Синтез жирных кислот происходит в цитоплазме клетки, а их распад – в матриксе митохондрий.

2. Промежуточные продукты в ходе биосинтеза жирных кислот связаны с сульфгидрильными группами ацилпереносящего белка (АПБ-SH), тогда как при β -окислении жирных кислот – с сульфгидрильными группами кофермента ацилирования (КоА-SH).

3. Ферменты, участвующие в синтезе жирных кислот ассоциированы в мультиферментный комплекс (синтаза жирных кислот).

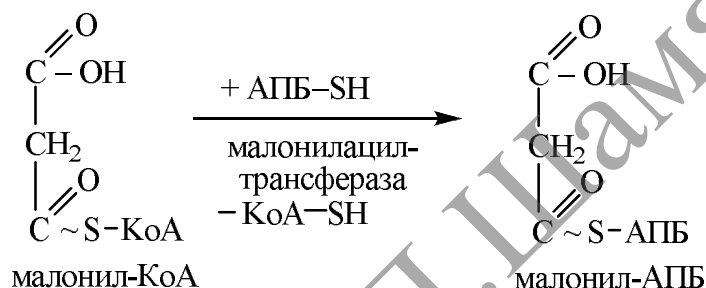
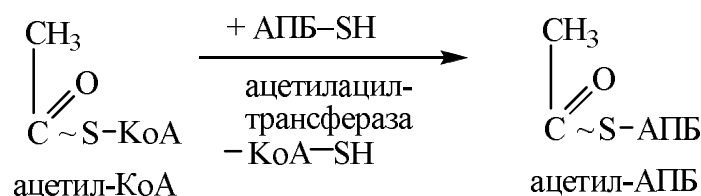
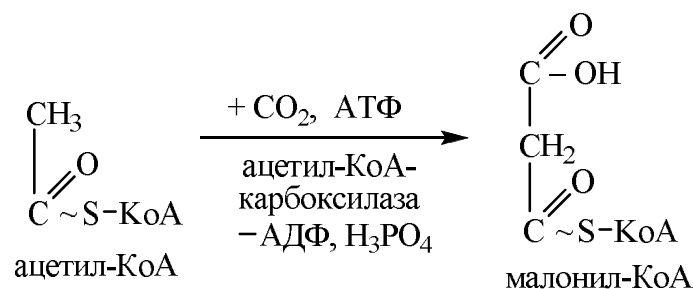
4. Удлинение цепи (элонгация) синтезируемой жирной кислоты происходит путем последовательного присоединения двууглеродных фрагментов, источником которых является ацетил-КоА, а непосредственным донором – малонил-АПБ.

5. В качестве восстановителя в реакциях синтеза жирных кислот используется НАДФН(H^+). Источниками данного кофермента являются: а) дегидрогеназные реакции окислительной ветви пентозофосфатного пути (ПФП) превращения углеводов; б) НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназная реакция ЦТК; в) НАДФ-зависимая малатдегидрогеназная реакция (превращение L-малата в пируват в цитоплазме клетки при участии малатдегидрогеназы).

6. В цитоплазме клетки элонгация происходит до образования пальмитиновой кислоты (C_{16}). Дальнейшее удлинение углеродной цепи (при необходимости) и введение двойных связей происходит в митохондриях и микросомах с участием других ферментных систем.

Процесс биосинтеза жирных кислот можно условно разделить на 2 стадии – подготовительную и собственно биосинтез (элонгацию).

В ходе подготовительной стадии, включающей 3 реакции, осуществляется образование ацетил-АПБ и малонил-АПБ, источником которых является активная уксусная кислота.

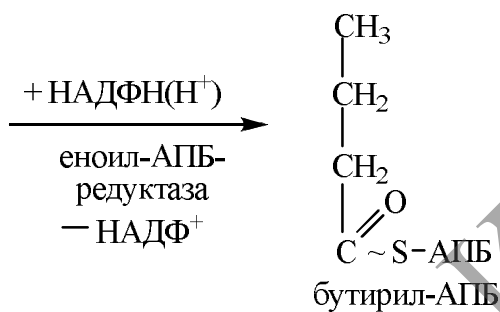
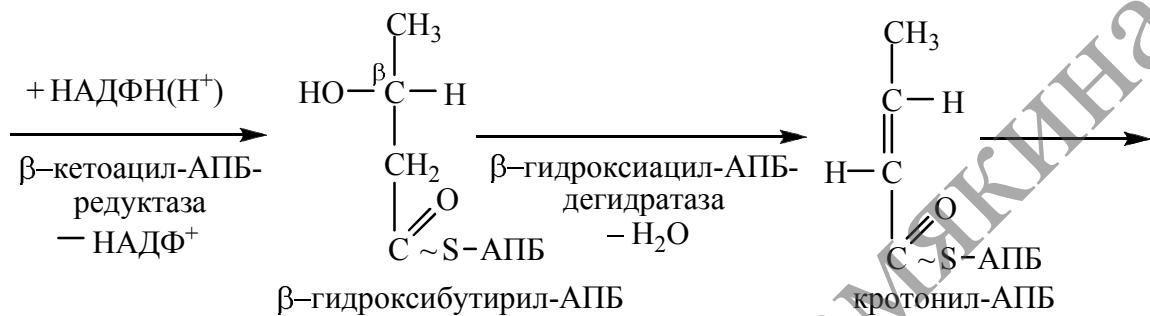
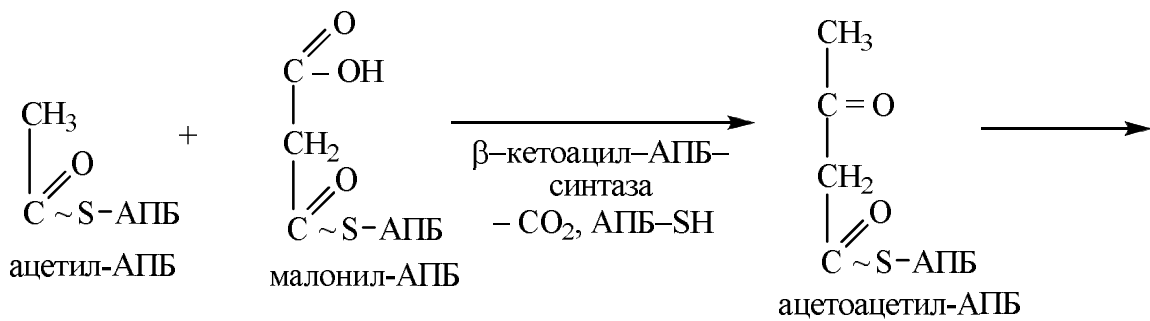


Ацетил-КоА-карбоксилаза представляет собой биотинсодержащий фермент. Его коферментом является биологически активная форма витамина Н – *карбоксибиотин*.

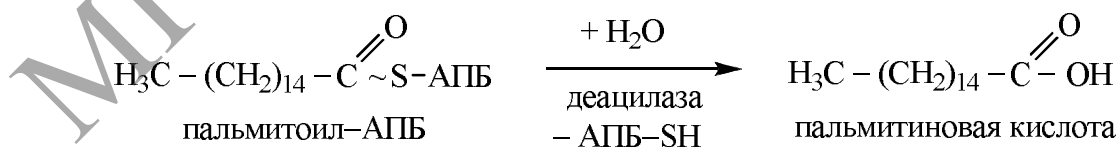
Каждый цикл элонгации в процессе биосинтеза жирных кислот включает 4 этапа: 1) конденсация; 2) восстановление (редукция); 3) дегидратация; 4) восстановление (редукция).

В ходе этапа конденсации первого цикла элонгации при участии β -кетоацил-АПБ-синтазы осуществляется взаимодействие ацетил-АПБ и малонил-АПБ с образованием ацетоацетил-АПБ, который далее восстанавливается до β -гид-роксibuтирил-АПБ в присутствии β -кетоацил-АПБ-редуктазы. На третьем этапе от β -гидроксибутирил-АПБ отщепляется молекула воды и образуется кротолил-АПБ. Данную реакцию катализирует β -гидроксиацил-АПБ-дегидратаза.

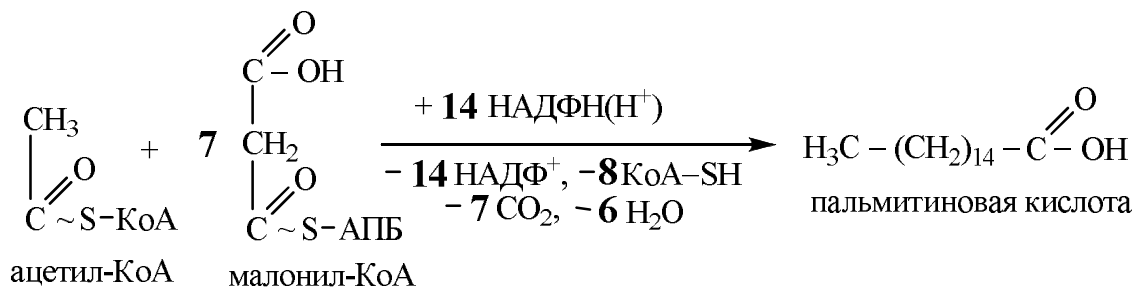
Заключительный этап цикла элонгации заключается в восстановлении кротолил-АПБ до бутирил-АПБ под действием еноил-АПБ-редуктазы. Таким образом, углеродная цепь исходного соединения (ацетил-АПБ) возросла на 2 атома углерода (бутирил-АПБ).



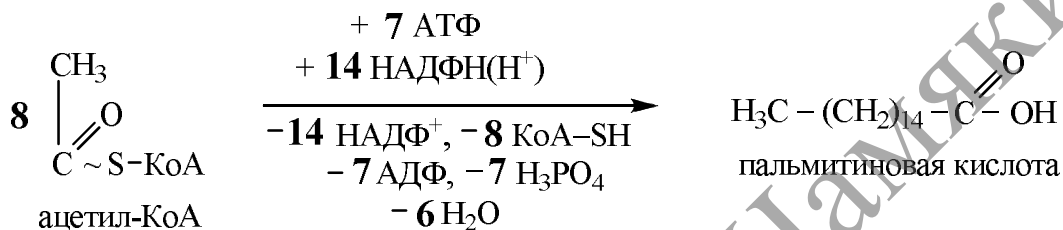
Во втором цикле элонгации бутирил-АПБ взаимодействует с малонил-АПБ с образованием β-кетокaproнил-АПБ (C₆) и все этапы повторяются. Так происходит до тех пор, пока в конце седьмого цикла элонгации не образуется пальмитоил-АПБ (C₁₆). От данного соединения в присутствии фермента деацилазы отщепляется ацилпереносящий белок и образуется свободная пальмитиновая кислота.



Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты из ацетил-КоА и малонил-КоА будет иметь следующий вид:



С учетом того, что на образование одной молекулы малонил-КоА из ацетил-КоА затрачивается по одной молекуле АТФ и CO_2 , суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты можно преобразовать:



Пальмитиновая кислота в дальнейшем в зависимости от потребности клетки может участвовать в биосинтезе липидов или использоваться в качестве энергетического субстрата.

Регуляция синтеза жирных кислот

Интенсивность биосинтеза жирных кислот зависит от активности ацетил-КоА-карбоксилазы, которая обеспечивается путем кратковременной и долговременной регуляции.

Активатором данного фермента на уровне *кратковременной регуляции* выступают лимонная кислота (цитрат) и АТФ. Высокий уровень данных соединений способствует ассоциации отдельных субъединиц в активную молекулу фермента. Ингибитором ацетил-КоА-карбоксилазы по принципу обратной связи выступает конечный продукт синтеза жирных кислот пальмитоил-КоА, высокая концентрация которого вызывает диссоциацию фермента на неактивные субъединицы.

Глюкагон или адреналин через аденилатциклазную систему стимулируют фосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы, что снижает активность фермента и останавливает процесс синтеза жирных кислот. Инсулин, наоборот, обеспечивает дефосфорилирование фермента и переход его в активную форму.

Долговременная регуляция определяется изменениями скорости синтеза и распада ферментов, участвующих в образовании жирных кислот. Такой тип регуляции известен как адаптивный контроль. Например, при длительном потреблении богатой углеводами и бедной липидами пищи

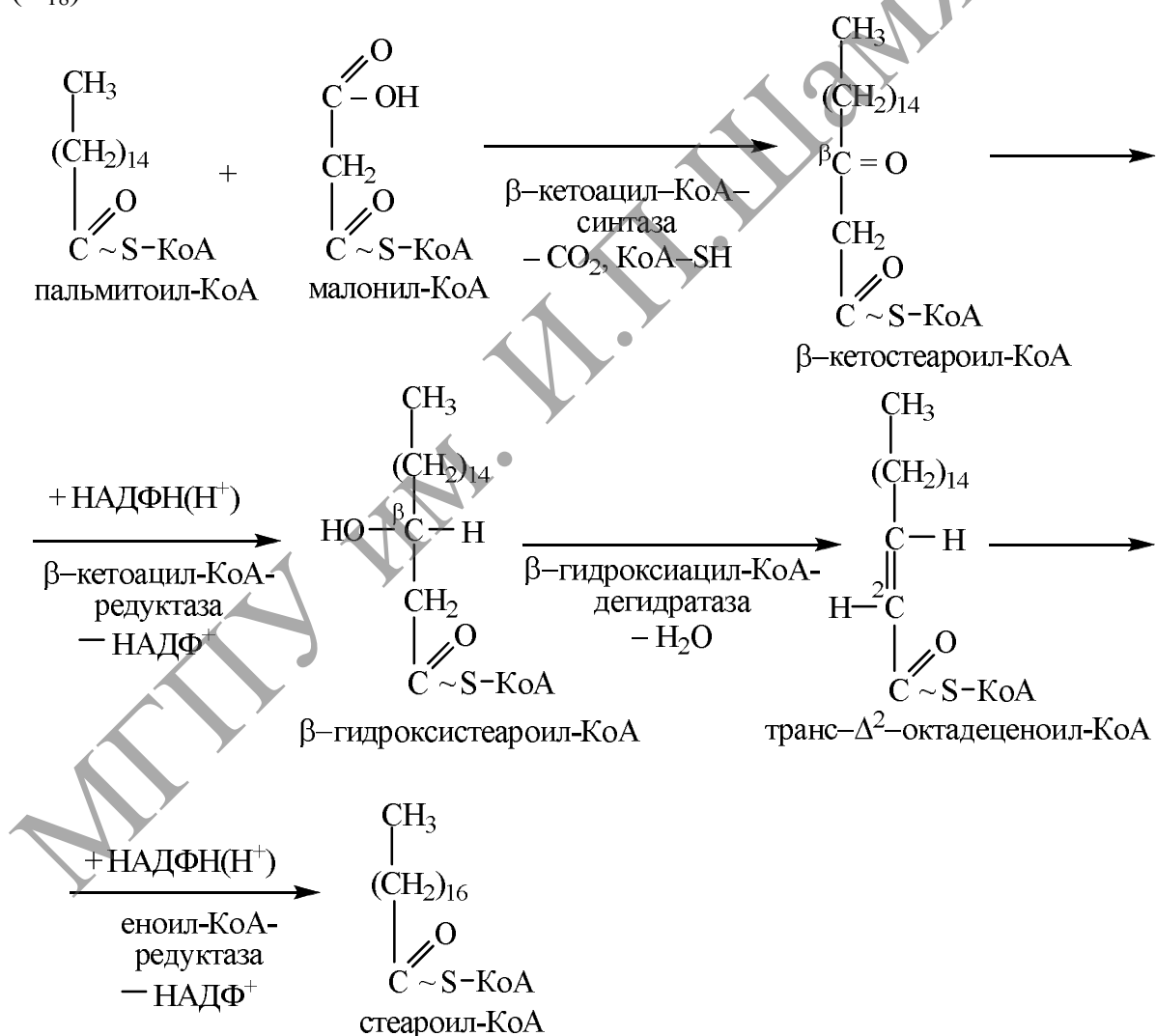
повышается секреция инсулина, который стимулирует индукцию (биосинтез) ацетил-КоА-карбоксилазы.

Таким образом, избыточное потребление углеводов способствует превращению их в жиры. Голодание или богатая жирами пища снижает интенсивность липогенеза.

Удлинение жирных кислот

В митохондриях происходит элонгация (удлинение) углеродной цепи пальмитиновой кислоты. Данный процесс также включает 4 этапа — конденсацию, редуцию (восстановление), дегидратацию и редуцию с той лишь разницей, что промежуточные продукты связаны с сульфгидрильными группами кофермента ацилирования.

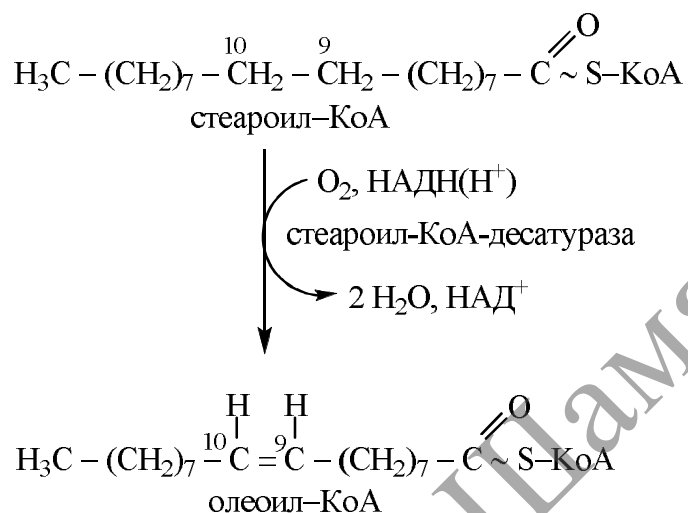
В печени из пальмитиновой кислоты образуется стеариновая кислота (C₁₈).



В тканях мозга образуются кислоты с более длинной углеродной цепью (от C₂₀ до C₂₄), входящие в состав гликолипидов.

Образование ненасыщенных жирных кислот

В микросомах печени из стеариновой кислоты путем введения двойной связи (десатурации) в 9 положение осуществляется синтез олеиновой кислоты. Данный процесс протекает при участии молекулярного кислорода, НАДН(Н⁺), цитохрома b₅ и фермента стеароил-КоА-десатуразы.

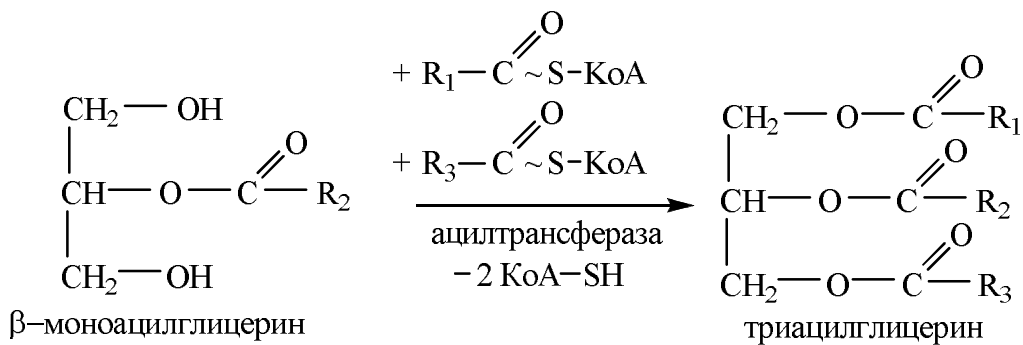


Десатуразы жирных кислот, имеющиеся в организме человека и животных, не могут образовывать двойные связи далее девятого углеродного атома. Поэтому линолевая (C_{18:2}; Δ^{9,12}) и линоленовая (C_{18:3}; Δ^{9,12,15}) кислоты не могут синтезироваться в организме. Они являются незаменимыми и должны поступать вместе с пищей. При наличии в организме линоленовой кислоты из нее может образовываться арахидоновая кислота (C_{20:4}; Δ^{5,8,11,14}) – предшественник эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов).

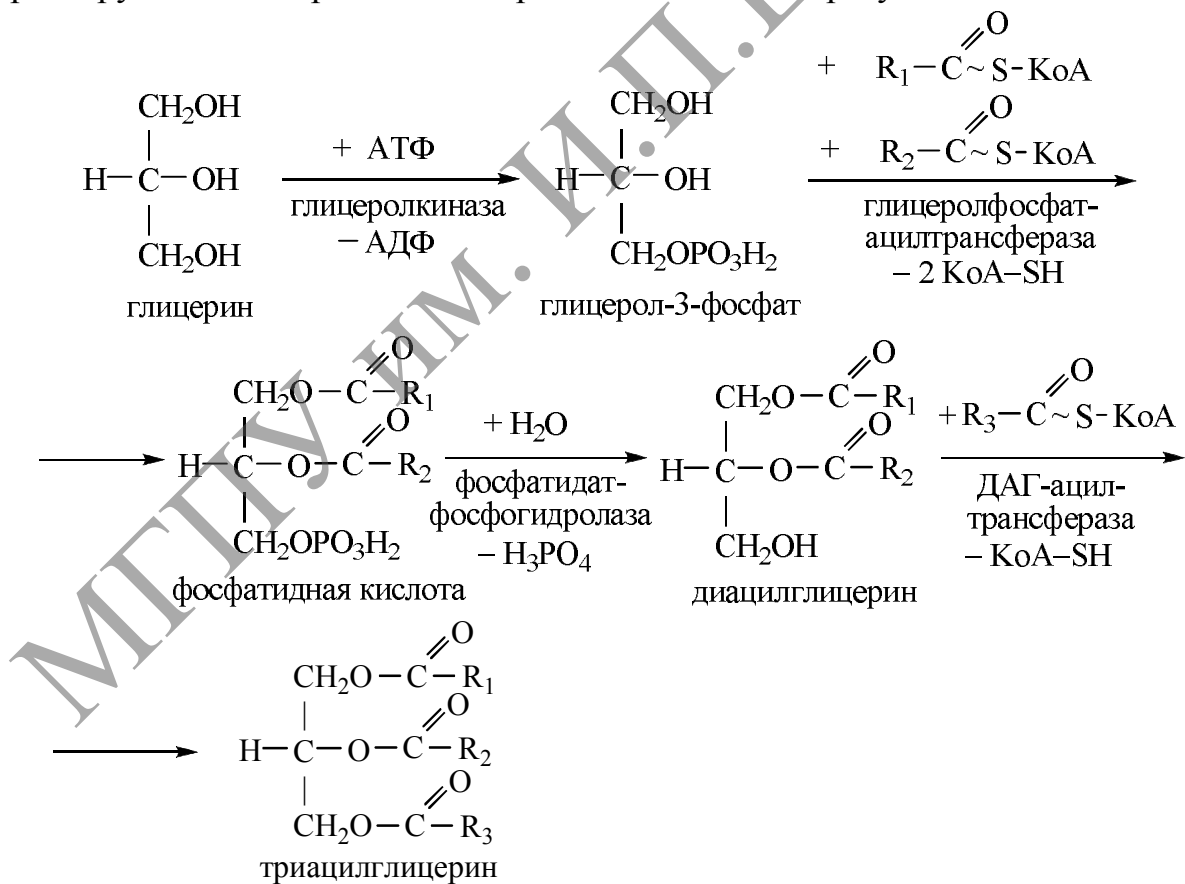
3.5.2. Синтез триацилглицеринов

Существуют 3 пути биосинтеза триацилглицеринов – моноглицеридный, глицеролфосфатный и дигидроксиацетонфосфатный.

Моноглицеридный путь протекает в стенке тонкого отдела кишечника в ходе ресинтеза ТАГ. Исходным субстратом для этого процесса являются β-моноацилглицерины (МАГ), образовавшиеся в тонком кишечнике в результате расщепления пищевых триацилглицеринов под действием панкреатической липазы. β-Моноацилглицерины при участии ацилтрансфераз взаимодействуют с активированными жирными кислотами, в результате чего образуются ТАГ.



Глицеролфосфатный путь образования триацилглицеринов протекает в большинстве органов и тканей. Первоначально глицерин в присутствии АТФ и фермента глицеролкиназы подвергается фосфорилированию с образованием глицерол-3-фосфата, который при взаимодействии с двумя молекулами активированных жирных кислот дает фосфатидную кислоту. От данного соединения при участии фосфатидатфосфогидролазы отщепляется фосфорная кислота и образуется диацилглицерин (ДАГ). На заключительном этапе, катализируемом ДАГ-ацилтрансферазой, ДАГ реагирует с активированной жирной кислотой и образуется ТАГ.



Глицеролкиназа отсутствует в жировой ткани, поэтому основным источником глицерол-3-фосфата здесь является *дигидроксиацетонфосфат* (ДАФ), который образуется при распаде глюкозы

по гликолитическому пути (рисунок 3.5.2.1). Таким образом, из углеводов синтезируются жиры. Данный процесс активируется инсулином.

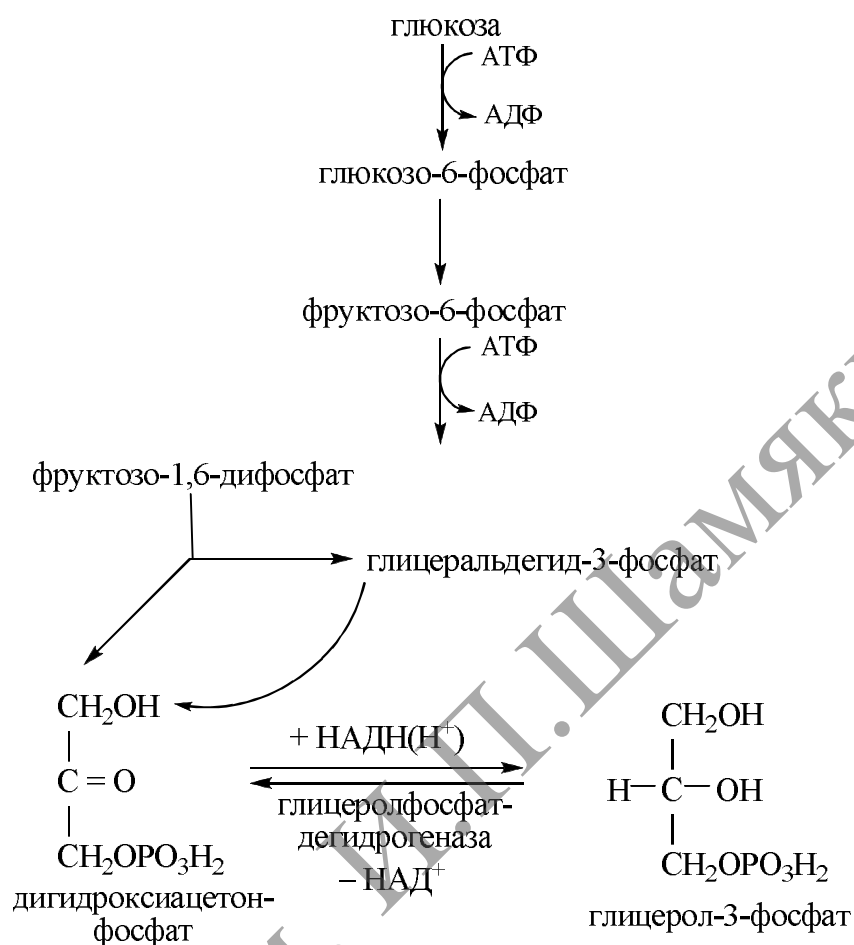


Рисунок 3.5.2.1 – Схема превращения глюкозы в глицерол-3-фосфат

Дальнейшее превращение глицерол-3-фосфата в ТАГ аналогично глицеролфосфатному пути. Жирные кислоты, используемые для образования ТАГ, поступают в адипоциты жировой ткани из крови после гидролиза жиров, входящих в состав ХМ и ЛПОНП (данный процесс осуществляется при участии фермента липопротеинлипазы на поверхности эндотелия сосудов). Жирные кислоты, необходимые для синтеза ТАГ, могут образовываться в адипоцитах из ацетил-КоА, являющегося промежуточным продуктом аэробного гликолиза.

Молекулы ТАГ в адипоцитах объединяются в крупные жировые капли, не содержащие воды, и представляют собой компактную форму хранения энергетического топлива.

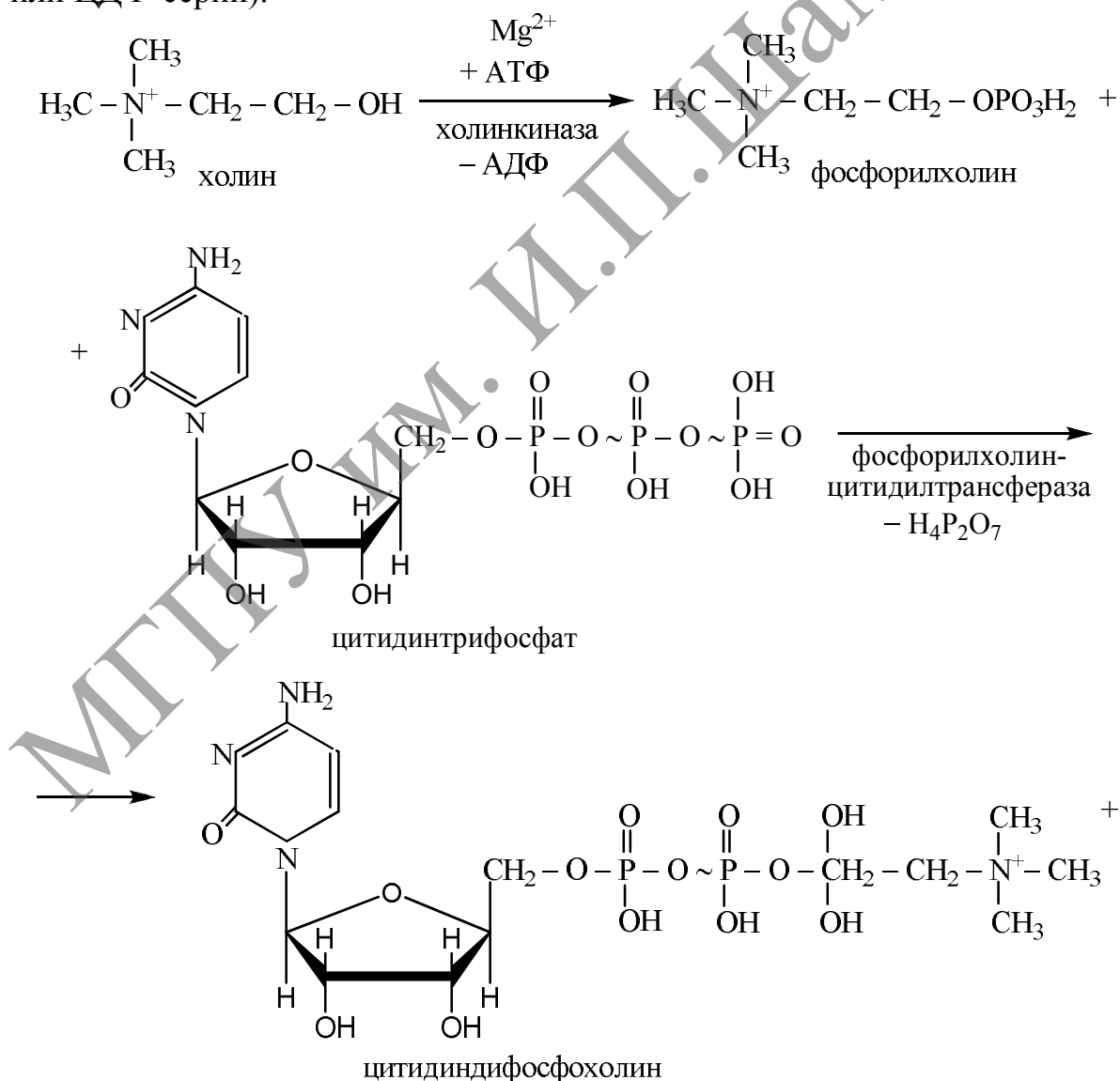
Дигидроксиацетонфосфатный путь образования ТАГ, кроме жировой ткани активно, протекает также и в печени.

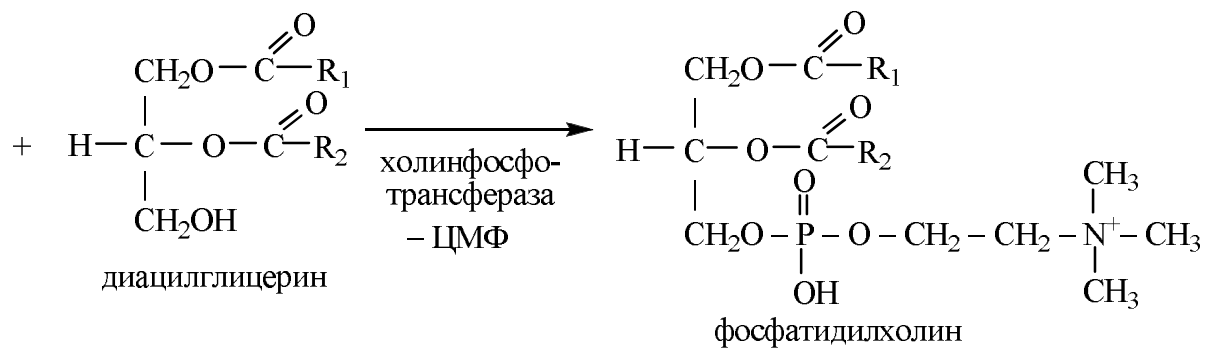
3.5.3. Образование фосфолипидов

Образование фосфолипидов интенсивно протекает в печени, стенке кишечника, семенниках, яичниках, молочной железе и других тканях. Наиболее важные фосфолипиды синтезируются в эндоплазматической сети клетки.

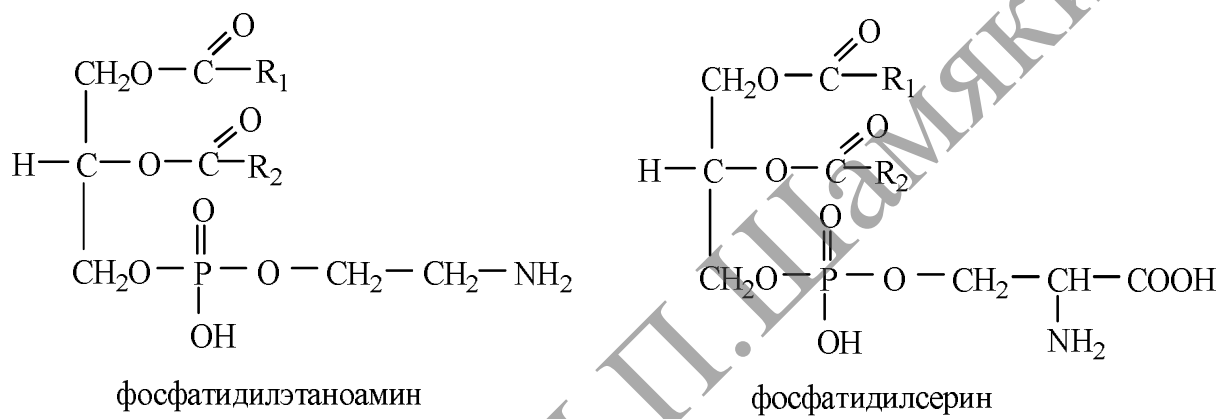
Синтез фосфатидов

Начальные этапы синтеза фосфатидов совпадают с образованием жиров до стадии получения диацилглицерина. В дальнейшем ДАГ реагирует с ЦДФ-холином, ЦДФ-этанололамином или ЦДФ-серином, образование которых осуществляется следующим путем. В начале холин (этанолламин или серин) в присутствии АТФ превращается в фосфорилхолин (фосфорилэтанолламин или фосфорилсерин), который в реакции с цитидинтрифосфатом (ЦТФ) дает ЦДФ-холин (ЦДФ-этанолламин или ЦДФ-серин).

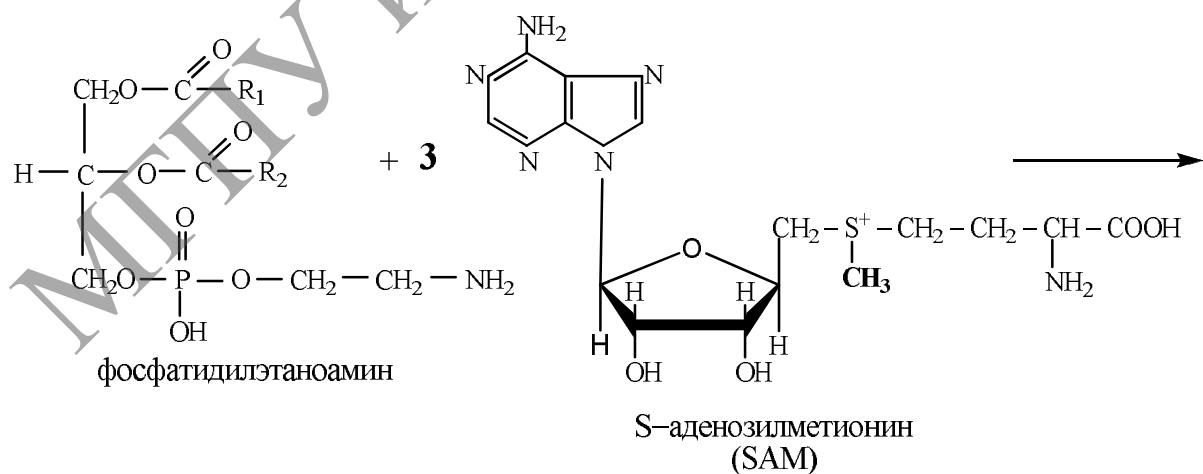


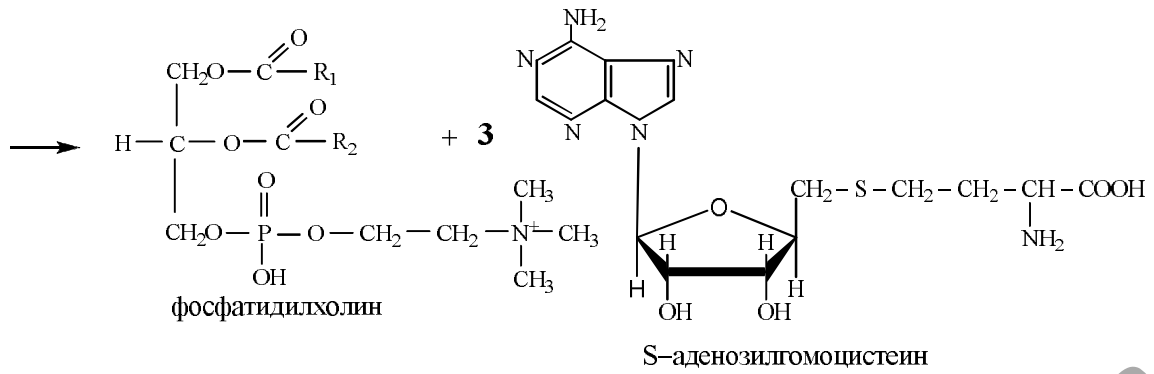


Аналогичным путем осуществляется синтез фосфатидилэтанолamina и фосфатидилсерина.

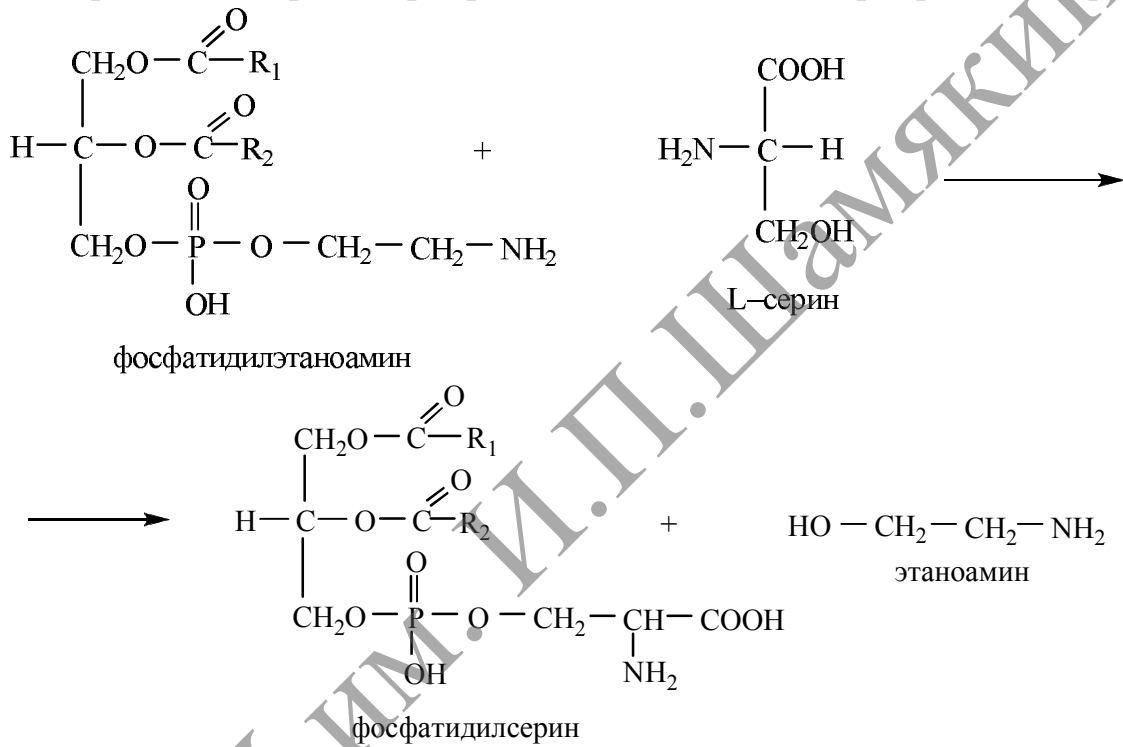


Фосфатидилэтанoамин может превращаться в фосфатидилхолин в реакции с 3 молекулами S-аденозилметионина (SAM), являющегося донором метильной группы.



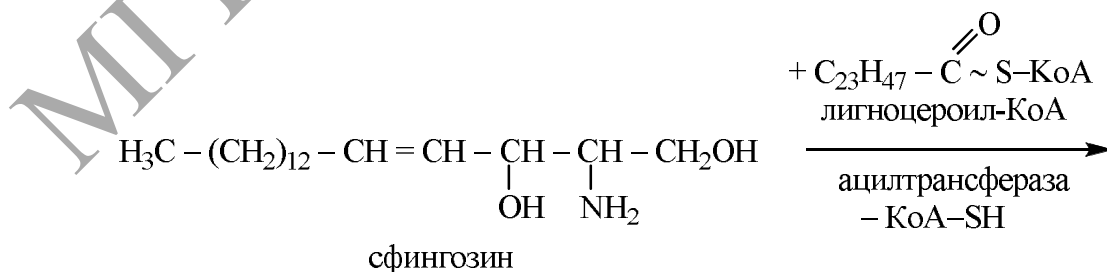


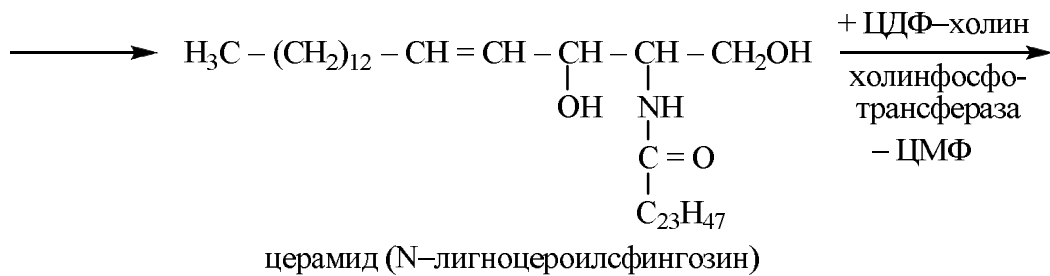
В реакции с серином фосфатидилэтанолмин дает фосфатидил-серин.



Синтез сфингофосфолипидов

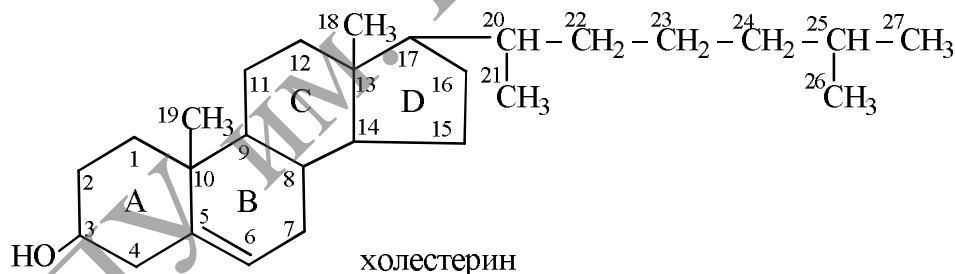
Образование сфингофосфолипидов осуществляется в нервной ткани.





3.6. Обмен холестерина

Холестерин (ХС) синтезируется в цитоплазме клетки и эндоплазматическом ретикулуме. Печень – основное место синтеза ХС (более 50%). В тонком отделе кишечника образуется 15–20% ХС, остальное его количество – в коже, коре надпочечников и половых железах.



В сутки в организме человека синтезируется около 1 г холестерина, с пищей поступает 0,3–0,5 г. Общее содержание ХС в организме составляет ≈ 140 г.

ХС входит в состав клеточных мембран, используется для синтеза желчных кислот (0,2–0,6 г в сутки), стероидных гормонов (0,04 г), витамина D₃ (0,01 г). С фекалиями за сутки выводится около 0,5–0,7 г ХС, а с кожным салом – 0,1 г.

До 90–93% всего ХС содержится в клетках, остальное его количество (7–10%) – в крови. Из всего ХС крови 70–75% приходится на этерифицированную форму и 25–30% – на свободную. Поскольку одна и другая формы являются гидрофобными, в плазме крови они

транспортируются в составе белков липопротеинов, которые обеспечивают поступление эндогенного ХС в ткани, определяют потоки ХС между органами и удаление его избытка из организма. В норме содержание общего ХС в крови человека составляет 3,35–5,2 ммоль/л. С возрастом данный показатель, как правило, увеличивается. Превышение нормальной концентрации ХС в крови называется *гиперхолестеринемией*.

Нарушение обмена ХС приводит к гиперхолестеринемии и последующему *атеросклерозу*, при котором холестериновые бляшки откладываются в стенках кровеносных сосудов. Это влечет за собой разрушение клеток эндотелия сосудов, и в таких местах часто образуются тромбы. Одной из основных причин развития атеросклероза является нарушение баланса между поступлением ХС с пищей, его синтезом и выведением из организма. Выделение ХС из организма ограничено (не более 1,2–1,5 г за сутки), а поступление его с пищей при неправильном и гиперкалорийном питании может превысить данный барьер. Поэтому с возрастом, особенно на фоне гиподинамии, происходит накопление ХС в организме. В развитии атеросклероза важным фактором также являются генетические дефекты белков и ферментов, участвующих в метаболизме ХС.

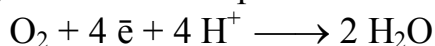
Накопление ХС в организме приводит и к другой широко распространенной патологии – желчнокаменной болезни. При данном заболевании в желчном пузыре образуются камни, основу которых составляет холестерин.

3.7. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система организма человека

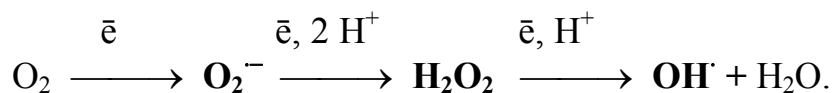
Реакции перекисного (пероксидного) окисления липидов постоянно происходят в организме человека. В норме они направлены на обновление клеточных мембран, а лейкоциты крови с помощью данного процесса участвуют в обезвреживании бактериальных клеток.

Основным субстратом ПОЛ являются ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов клеточных мембран. Они подвергаются атаке активными формами кислорода (АФК), к которым относят гидроксильный радикал (ОН \cdot), гидропероксидный радикал (НО $_2\cdot$), супероксидный анион (O $_2^{\cdot-}$), пероксид водорода (H $_2$ O $_2$), гипохлорит-анион (ОСГ $^-$), монооксид азота (NO).

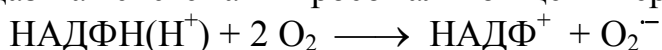
В обычных условиях функционирования дыхательной цепи в результате 4-электронного восстановления кислорода образуется вода:



В то же время около 5% O₂ восстанавливается не полностью. При одноэлектронном восстановлении кислорода образуется супероксидный анион O₂^{•-}, двухэлектронном – пероксид водорода H₂O₂, трехэлектронном – гидроксильный радикал OH[•]:



Основным источником супероксид-аниона O₂^{•-} является НАДФ-оксидаз-ная система митохондриальной цепи переноса электронов:

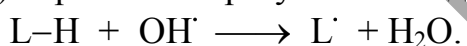


Монооксид азота образуется из аминокислоты L-аргинин под действием фермента NO-синтазы.

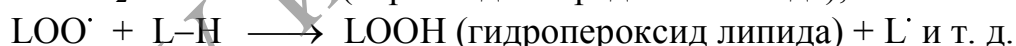
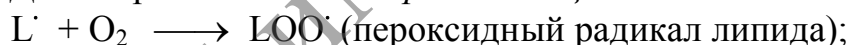
Гипохлорит-анион ОСГ образуется в лейкоцитах.

Наиболее реакционно-способным из АФК является гидроксильный радикал OH[•], взаимодействующий с большинством органических молекул. Он отнимает от них электрон и инициирует цепные свободно-радикальные реакции окисления.

Процесс пероксидного окисления липидов протекает по свободно-радикальному механизму и включает 4 стадии. На первой – *стадии инициации* происходит зарождение цепи в результате отнятия водорода от группы –CH₂– в ненасыщенной жирной кислоте молекулы фосфолипида (L–H). При этом образуется липидный радикал L[•]:



Далее протекает *стадия развития цепи*:

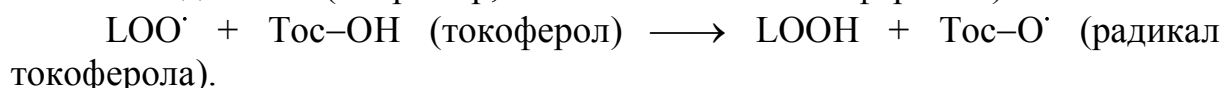


Таким образом, в процесс ПОЛ вовлекаются новые молекулы липидов. Скорость ПОЛ тем выше, чем больше двойных связей в ненасыщенной жирной кислоте.

Стадия разветвления цепи включает взаимодействие гидропероксида липида с ионами металлов переменной валентности, что приводит к образованию новых радикалов, вновь включающихся в стадию развития цепи:



Стадия обрыва цепи заключается во взаимодействии радикалов с антиоксидантами (например, с витамином E – токоферолом):



В восстановлении радикала Тос–O[·] до Тос–ОН принимают участие витамины С (аскорбиновая кислота) и Q (убихинон).

Неферментивное звено антиоксидантной системы (АОС) составляют также глутатион (и другие тиолсодержащие соединения), трансферрин, мочевиная кислота, лимонная кислота, билирубин, β-каротин, витамины А (ретинол), D (кальциферол), Р (биофлавоноиды).

Ферментативное звено АОС включает супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, церулоплазмин.

3.8. Регуляция и нарушения липидного обмена

Обмен липидов регулируется нейрогуморальным путем. Глюкагон, адреналин, тироксин, глюкокортикоиды стимулируют распад липидов. Инсулин активирует синтез липидов.

Патологии липидного обмена могут быть вызваны нарушением переваривания и всасывания липидов при заболеваниях поджелудочной железы (панкреатиты), печени (гепатиты), кишечника (энтериты), а также нарушением внутриклеточного метаболизма липидов (снижение активности ферментов, гормональный дисбаланс).

Состояние липидного обмена в организме человека оценивается по содержанию в плазме (сыворотке) крови общих липидов (ОЛ), триацилглицеринов (ТАГ), фосфолипидов (ФЛ), общего холестерина (ОХ), кетонных тел (таблица 3.8.1).

Таблица 3.8.1 – Показатели сыворотки крови, характеризующие состояние липидного обмена у человека

Показатели	Min – Max
ОЛ, г/л	3,50–8,00
ТАГ, ммоль/л	0,40–1,80
ФЛ, ммоль/л	1,97–4,68
ОХ, ммоль/л	3,35–5,20
Кетонные тела, ммоль/л	0,20–0,60

Контрольные вопросы и задания по теме «Обмен липидов»

1. Охарактеризуйте процессы переваривания триацилглицеринов, фосфолипидов и стеридов в организме человека и назовите пищеварительные ферменты, принимающие в них участие. Какова роль желчных кислот в данных процессах?
2. Напишите схему включения глицерина в глюконеогенез.
3. Приведите схему включения глицерина в анаэробный гликолиз и рассчитайте выход АТФ.
4. Рассчитайте выход АТФ при аэробном окислении глицерина.
5. Приведите химизм реакций β -окисления жирных кислот в матриксе митохондрий.
6. Рассчитайте выход АТФ при окислении стеариновой, пальмитиновой и масляной кислот.
7. Напишите структурные формулы ацетоуксусной кислоты, β -гидроксимасляной кислоты и ацетона. Каково биологическое значение данных соединений?
8. В чем состоят основные отличия процесса синтеза жирных кислот в сравнении с их окислением?
9. Приведите химизм реакций стадии элонгации в процессе биосинтеза жирных кислот.
10. Назовите пути образования триацилглицеринов в организме человека. Приведите схемы данных путей.
11. Напишите структурные формулы фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина и укажите биологическую роль данных соединений.
12. Постройте структурную формулу холестерина. В чем состоит значение холестерина для организма человека?
13. В чем заключается физиологическая и патологическая роль перекисного окисления липидов? Каково назначение антиоксидантной системы?
14. Назовите гормоны, участвующие в регуляции липидного обмена и объясните механизм их действия.
15. Охарактеризуйте основные причины нарушения липидного обмена в организме человека.

Примерные тестовые задания по теме: «Обмен липидов»

?1. В расщеплении триацилглицеринов участвует фермент:

- а) α -амилаза;
- б) пепсин;
- в) сахараза;
- г) липаза;
- д) лактаза.

?2. Конечные продукты окисления глицерина в анаэробных условиях (в расчете на 1 молекулу глицерина):

- а) 2 CO_2 , 2 H_2O , 9 АТФ;
- б) 2 L-лактат, 3 АТФ;
- в) 3 CO_2 , 3 H_2O , 22 АТФ;
- г) 1 L-лактат, 1 АТФ;
- д) 6 CO_2 , 6 H_2O , 38 АТФ.

?3. Конечные продукты окисления глицерина в аэробных условиях (в расчете на 1 молекулу глицерина):

- а) 2 L-лактат, 6 АТФ;
- б) 3 CO_2 , 3 H_2O , 22 АТФ;
- в) 1 L-лактата, 1 АТФ;
- г) 6 CO_2 , 6 H_2O , 38 АТФ;
- д) 3 L-лактата, 3 АТФ.

?4. Выход АТФ при окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты:

- а) 38 молекул АТФ;
- б) 12 молекул АТФ;
- в) 9 молекул АТФ;
- г) 130 молекул АТФ;
- д) 60 молекул АТФ.

?5. К кетоновым телам относятся:

- а) ацетоуксусная кислота;
- б) глюкоза;
- в) D- β -гидроксимасляная кислота;
- г) холестерин;
- д) ацетон.

?6. Неферментативные компоненты антиоксидантной системы организма человека:

- а) токоферол;
- б) ретинол;
- в) аскорбиновая кислота;
- г) глутатион;
- д) β -каротин.

?7. В состав ферментативного звена антиоксидантной системы организма человека входят:

- а) глутатионпероксидаза;
- б) каталаза;
- в) церулоплазмин;
- г) супероксиддисмутаза;
- д) липаза.

?8. Уровень общего холестерина в плазме крови человека в норме составляет:

- а) 3,5–5,5 мкмоль/л;
- б) 7,5–10,5 ммоль/л;
- в) 11,0–15,5 ммоль/л;
- г) 16,5–20,5 мкмоль/л;
- д) 3,5–5,2 ммоль/л.

?9. Распад триацилглицеринов в жировой ткани активируют:

- а) гидрокортизон;
- б) инсулин;
- в) тироксин;
- г) адреналин;
- д) глюкагон.

?10. Синтез триацилглицеринов в жировой ткани активирует:

- а) глюкагон;
- б) адреналин;
- в) гидрокортизон;
- г) тироксина;
- д) инсулина.

Тема 4

ОБМЕН БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- 4.1. Азотистый баланс и его разновидности.
- 4.2. Переваривание белков и всасывание аминокислот в организме человека. Протеолитические ферменты.
- 4.3. Пути использования аминокислот в организме человека. Понятие о протеиногенных, глюकोгенных и кетогенных аминокислотах.
- 4.4. Катаболизм аминокислот.
 - 4.4.1. Дезаминирование.
 - 4.4.2. Трансаминирование.
 - 4.4.3. Декарбоксилирование.
- 4.5. Токсичность аммиака и пути его нейтрализации.
- 4.6. Биосинтез белка.
- 4.7. Обмен сложных белков.
 - 4.7.1. Обмен хромопротеинов.
 - 4.7.2. Обмен нуклеопротеинов.
- 4.8. Нарушения обмена аминокислот и белков.

4.1. Азотистый баланс и его разновидности

Для нормальной жизнедеятельности взрослый человек должен получать с пищей в сутки в среднем 1,5 г белка в расчете на 1 кг массы тела. В отличие от углеводов и липидов, белки не откладываются в организме про запас. Учитывая тот факт, что специфическим элементом белков является азот, среднее содержание которого составляет 16%, можно проследить за состоянием белкового обмена по разнице между количеством азота, поступающего с пищей (в виде аминокислот и белков) и количеством азота, выделяемого почками с конечными продуктами обмена (в форме мочевины, мочевой кислоты и солей аммония). Такая разница получила название *азотистый баланс*. В организме человека могут отмечаться следующие его разновидности: положительный азотистый баланс, отрицательный азотистый баланс и азотистое равновесие. У здорового взрослого человека отмечается *азотистое равновесие*, когда количество поступающего с пищей азота равно количеству выделившегося азота.

У детей и беременных женщин отмечается *положительный азотистый баланс*. Часть азота при этом, задерживаясь в организме, используется для роста и развития органов и тканей.

При некоторых заболеваниях (гепатиты, нефриты), а также при старении наблюдается *отрицательный азотистый баланс*. Количество выделяемого из организма азота превышает количество поступающего с пищей.

4.2. Переваривание белков и всасывание аминокислот в организме человека. Протеолитические ферменты

Необходимость расщепления белков пищи вызвано тем, что они являются для организма чужеродными соединениями и, кроме того, высокомолекулярными веществами, неспособными всасываться.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) белки пищи подвергаются действию ферментов *пептидаз*, в результате чего уничтожается видовая специфичность поступивших белков и они расщепляются до низкомолекулярных соединений – аминокислот, которые могут всасываться в тонком кишечнике. Схема распада белков в ЖКТ указана на рисунке 4.2.1.

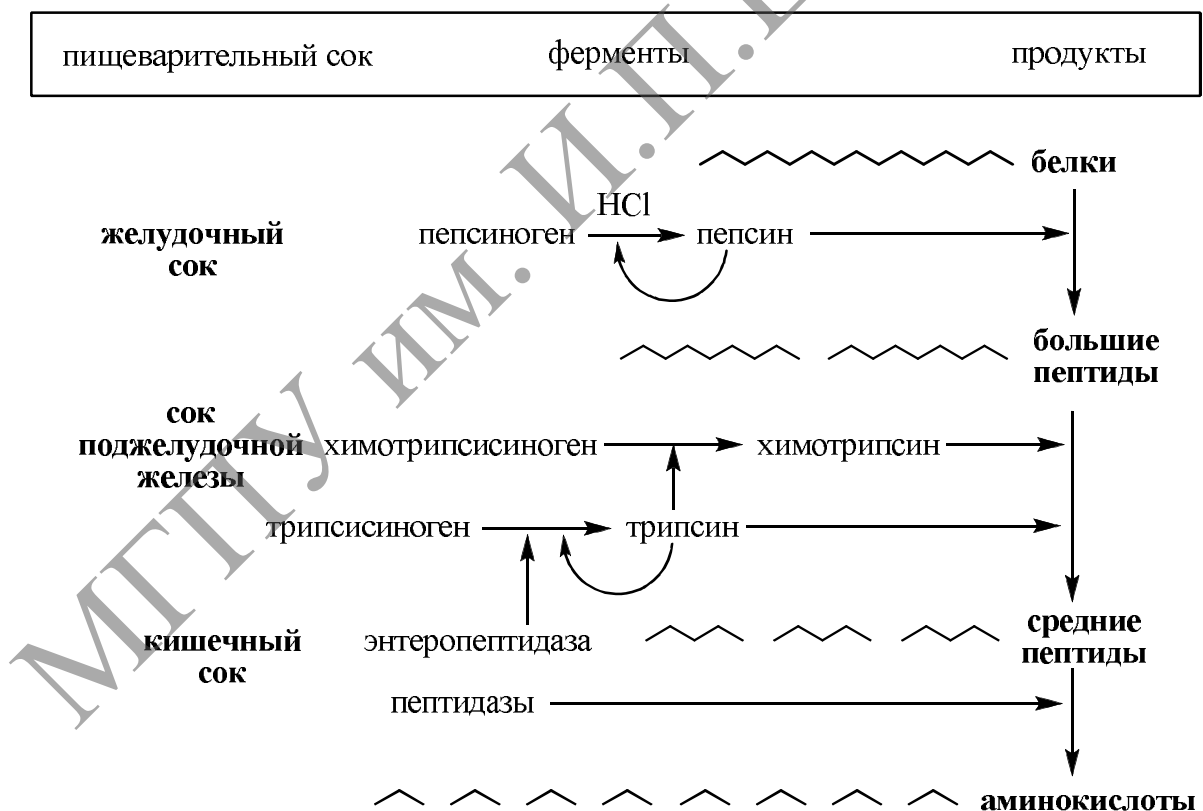
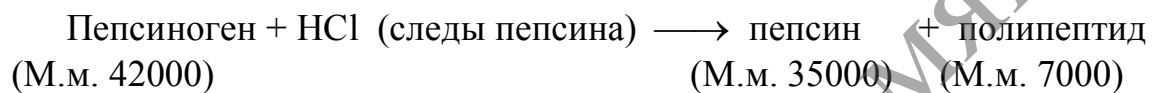


Рисунок 4.2.1 – Схема расщепления белков в желудочно-кишечном тракте

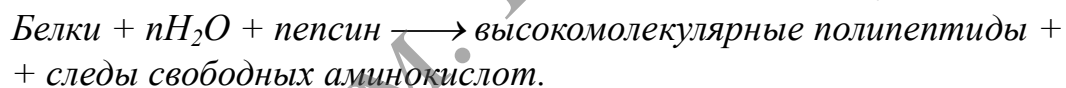
В желудке на белки действует соляная кислота. Она способствует набуханию белков, тем самым делая их доступными для ферментативного расщепления. Соляная кислота также активирует пепсиноген, стерилизует содержимое желудка, препятствуя развитию гнилостных и бродильных процессов.

Наиболее важным протеолитическим ферментом желудочного сока является пепсин. *Пепсин* синтезируется главными клетками фундальной части желудка в виде своего предшественника неактивного *пепсиногена*. Активация осуществляется под действием соляной кислоты и в результате аутокатализа. В процессе активации с N-конца пепсиногена отщепляется 42 аминокислотных остатка в виде полипептида. При этом полипептидная цепь укорачивается на 20 % и освобождается активный центр фермента.



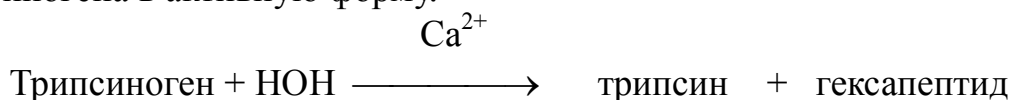
Пепсин является эндопептидазой и действует на пептидные связи, в формировании которых участвуют ароматические аминокислоты (фенилаланин и тирозин). Пепсин легко расщепляет белки животного происхождения (казеин, миоглобин, миоген, миозин) и некоторые растительные белки (глиадин и глютелин злаковых), построенные в основном из моноаминодикарбоновых аминокислот.

Общая схема действия пепсина на белки имеет следующий вид:



Белки и полипептиды из желудка поступают в тонкий отдел кишечника, где под действием ферментов пептидаз, синтезируемых поджелудочной железой и железистыми клетками тонкого отдела кишечника, подвергаются более глубокому гидролизу. В тонкий кишечник поступает панкреатический сок, содержащий неактивные предшественники пептидаз: трипсиноген, химотрипсиноген, прокарбокipeптидазы А и В и проэластазу.

Трипсин гидролизует примерно 1/3 пептидных связей в молекуле белка. Он синтезируется в поджелудочной железе в неактивной форме (в виде трипсиногена). Активация осуществляется в тонком отделе кишечника при участии фермента *энтеропептидазы* и ионов кальция в результате отщепления гексапептида с освобождением активного центра трипсина. В последующем трипсин катализирует превращение трипсиногена в активную форму.



(М.м. 27040)

энтеропептидаза

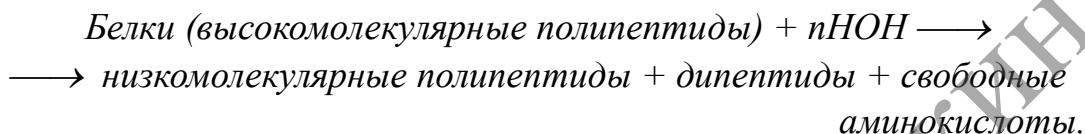
(М.м. 26680)

(М.м. 360)

Трипсин гидролитически расщепляет как белки, не изменившиеся в желудке под влиянием пепсина, так и высокомолекулярные полипептиды, образовавшиеся в желудке в результате расщепления белков корма под действием пепсина. Оптимальное значение рН для действия пепсина 7,8–8,2.

Трипсин является эндопептидазой и расщепляет пептидные связи, образованные в основном карбоксильными группами диамино-монокарбоновых аминокислот (лизина и аргинина).

Общая схема действия трипсина следующая:



Химотрипсин образуется из химотрипсиногена. Его активирование происходит при помощи трипсина и химотрипсина.

Химотрипсин, как и трипсин, гидролизует белки и высокомолекулярные полипептиды, поступающие из желудка, до низкомолекулярных полипептидов, дипептидов и свободных аминокислот. Химотрипсин расщепляет связи более глубоко по сравнению с трипсином (гидролизу подвергается около половины пептидных связей). Химотрипсин гидролизует преимущественно те пептидные связи, в образовании которых участвуют карбоксильные группы фенилаланина, тирозина и триптофана.

Карбоксипептидазы А и В синтезируются в поджелудочной железе в неактивной форме, их активация осуществляется в тонком отделе кишечника при участии трипсина. Карбоксипептидаза А расщепляет пептидные связи с С-конца цепи (при наличии концевых ароматических аминокислот). Карбоксипептидаза В действует на пептиды, имеющие С-концевые участки аргинина или лизина.

В слизистой оболочке тонкого кишечника имеются *аминопептидазы*, расщепляющие пептидные связи с N-конца цепи (например, Mg²⁺-зависимая лейцинаминопептидаза).

Дипептиды расщепляются кишечными *дипептидазами*, которые проявляют определенную специфичность к аминокислотным остаткам.

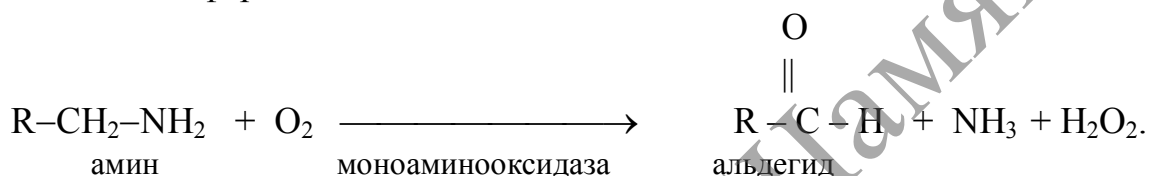
Таким образом, под действием протеолитических ферментов желудка и тонкого кишечника пищевые белки распадаются до свободных аминокислот.

Биохимические процессы, протекающие в толстом отделе кишечника

Здесь белки и аминокислоты подвергаются гниению. Ферменты

микроорганизмов гидролизуют белки до аминокислот. Часть свободных аминокислот может использоваться для синтеза белков собственного организма, особенно в периоды размножения, а другая часть – распадается до более простых соединений. Декарбоксилирование аминокислот приводит к образованию аминов, которые в очень малых концентрациях обладают мощным фармакодинамическим действием. В больших концентрациях они представляют серьезную угрозу для нормальной жизнедеятельности организма.

С количественной стороны бактериальное расщепление аминокислот в толстом отделе кишечника занимает небольшой удельный вес, охватывая незначительную часть аминокислот, т. к. последние быстро всасываются в кровь. В стенке кишечника и других органах амины обезвреживаются с помощью фермента моноаминоксидазы:



В толстом отделе кишечника из фенилаланина и тирозина под действием бактерий образуются фенол и крезол, а из триптофана индол и скатол. Данные соединения являются ядовитыми для организма. После всасывания они поступают в печень, где подвергаются обезвреживанию путем связывания с активными формами серной и глюкуроновой кислот. Обезвреживание бензойной кислоты, которая образуется в толстом кишечнике при избытке в рационе фенилаланина, осуществляется с помощью глицина в печени. При этом образуется гиппуровая кислота.

При гнилостном разложении цистеина в толстом отделе кишечника образуются метан (CH₄), сероводород (H₂S), углекислый газ (CO₂), этантиол (этилмеркаптан) CH₃ – CH₂ – SH.

Всасывание аминокислот. Механизм всасывания аминокислот и низкомолекулярных пептидов – сложный биологический процесс, который включает взаимодействие аминокислот и пептидов с мембранами клеток, формирующих ворсинки слизистой оболочки, их транслокацию через мембраны и высвобождение в кровь. Считается, что этот процесс обеспечивается специфическими переносчиками. Трансмембранная транслокация аминокислот происходит преимущественно против градиента их концентрации и является энергозависимым процессом. В процессе всасывания важная роль принадлежит натриевому насосу.

Одним из механизмов транспорта аминокислот является γ-глутамильный цикл. Ключевой фермент процесса – γ-глутамилтрансфераза.

Этот фермент катализирует перенос глутамильного остатка глутатиона на транспортируемую кислоту:

аминокислота + глутатион (глутамилцистеинилглицин) → глутамиламинокислота + цистеинилглицин.

Свободная аминокислота, участвующая в этой реакции, поступает с наружной поверхности клетки, глутатион находится внутри. После реакции глутамиламинокислота оказывается в клетке вместе с цистеинилглицином. Далее эта кислота расщепляется ферментом цитозоля глутамиламинотрансферазой: глутамиламинокислота → аминокислота + 5-оксопролин.

В итоге молекула аминокислоты оказывается в цитозоле.

Благодаря высокой проницаемости слизистой кишечника новорожденных и низкой концентрации у них протеолитических ферментов может всасываться некоторое количество нативных белков, обуславливающих сенсбилизацию организма.

Всасываемые в тонком отделе кишечника аминокислоты попадают в порталный кровоток и, следовательно, в печень, а затем в общий кровоток. Кровь освобождается от аминокислот очень быстро – уже через 5 минут 85–100% их оказывается в тканях. Особенно интенсивно поглощают аминокислоты печень и почки.

4.3. Пути использования аминокислот в организме человека.

Понятие о протеиногенных, глюकोгенных и кетогенных аминокислотах

Использование аминокислот в организме человека осуществляется по следующим направлениям (рисунок 4.3.1):

- 1) для синтеза белков и пептидов (протеиногенные аминокислоты);
- 2) для образования других аминокислот и азотсодержащих соединений;
- 3) для синтеза углеводов (глюкогенные аминокислоты) и липидов (кетогенные аминокислоты);
- 4) как источник энергии.

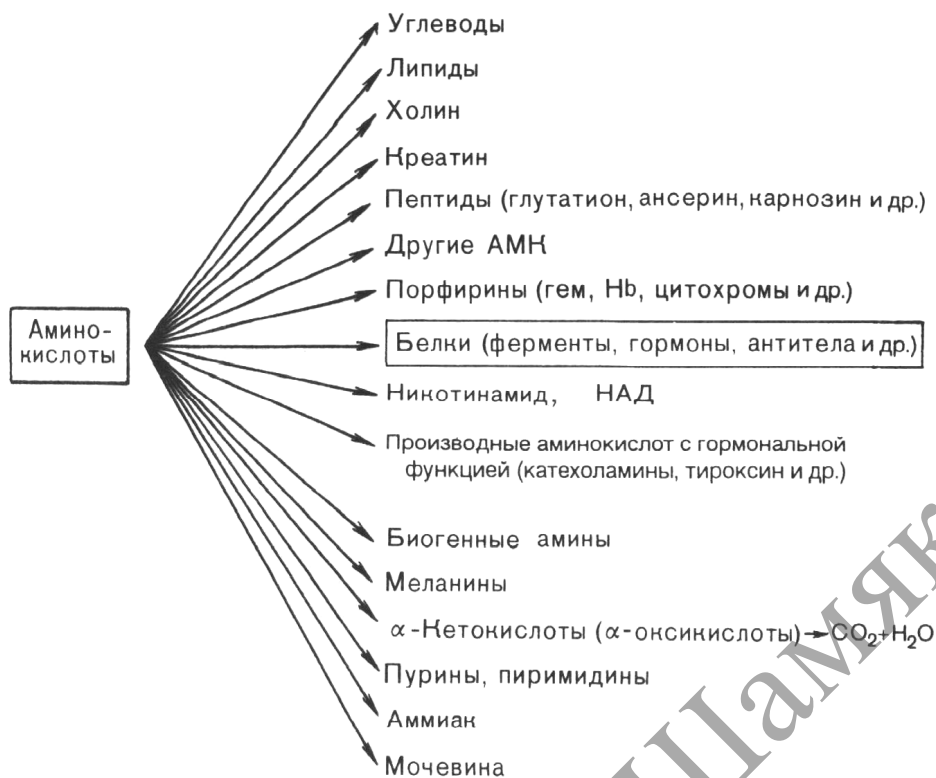


Рисунок 4.3.1 – Пути использования аминокислот в тканях организма человека

В 3-м и 4-м путях использования аминокислоты теряют аминогруппу, а их безазотистый углеродный скелет превращается в один из следующих промежуточных продуктов метаболизма – пировуат, оксалоацетат, α -кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, ацетил-КоА, ацетоацетил-КоА (для каждой аминокислоты свой промежуточный продукт).

Те аминокислоты, безазотистые остатки которых превращаются в один из первых пяти промежуточных метаболитов, называются *глюкогенными*, потому что эти соединения через фосфоенолпировуат далее вовлекаются в глюконеогенез (рисунок 4.3.2). К глюкогенным аминокислотам относятся глицин, серин, α -аланин, цистеин, валин, метионин, треонин, аспарагиновая кислота, аспарагин, глутаминовая кислота, глутамин, аргинин, пролин, гистидин.

К *кетогенным* относятся аминокислоты, безазотистые углеродные остатки которых превращаются в ацетил-КоА или ацетоацетил-КоА, которые далее включаются в кетогенез.

Кетогенной аминокислотой является лейцин.

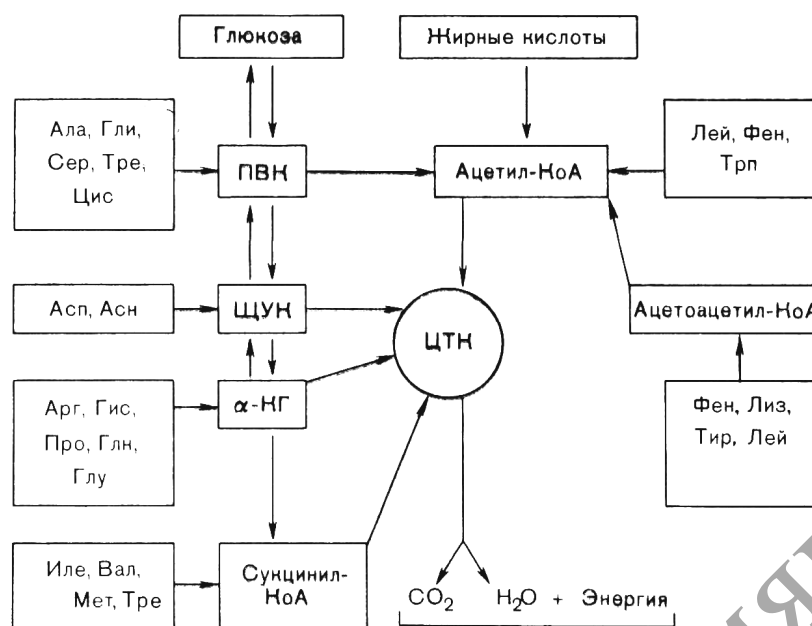


Рисунок 4.3.2 – Схема включения аминокислот в ЦТК и в глюконеогенез

Изолейцин, лизин, триптофан, фенилаланин и тирозин относятся одновременно и к кетогенным и к глюкогенным аминокислотам. Некоторые из их углеродных атомов обнаруживаются в ацетил-КоА или ацетоацетил-КоА, тогда как другие появляются в потенциальных предшественниках глюкозы.

Избыток аминокислот относительно того их количества, которое требуется для синтеза белков и других биомолекул, в отличие от глюкозы и жирных кислот не может запасаться и не выделяется из организма. Избыточные аминокислоты используются как метаболическое топливо (конечные продукты распада аминокислот – NH_3 , выделяющийся из организма в виде мочевины, CO_2 , H_2O и АТФ).

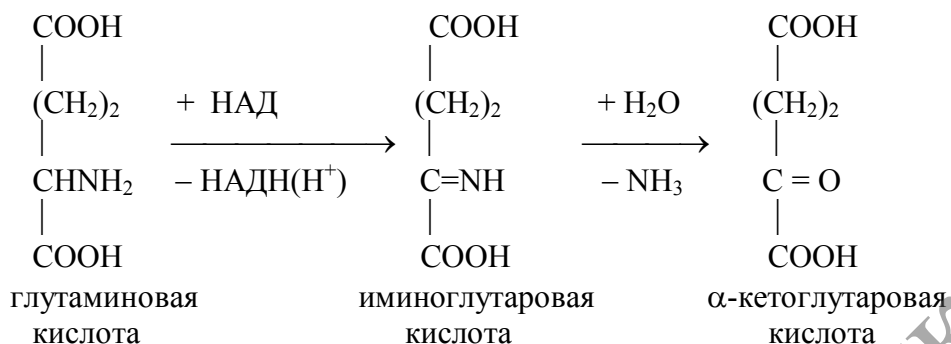
4.4. Катаболизм аминокислот

4.4.1. Дезаминирование

Дезаминирование аминокислот является одним из наиболее общих процессов обмена аминокислот. Наиболее распространенным видом дезаминирования является *окислительное*, при котором образуются аммиак и кетокислоты. В реакциях окислительного дезаминирования принимают участие ферменты оксидазы и дегидрогеназы аминокислот.

Оксидазы L-аминокислот в качестве кофермента содержат ФМН, а оксидазы D-аминокислот – ФАД. Однако активность оксидаз аминокислот в физиологических условиях невелика.

Важная роль в процессе окислительного дезаминирования принадлежит *глутаматдегидрогеназе* (ГлДГ). Она участвует в окислительном дезаминировании глутаминовой кислоты, в результате чего образуются аммиак и α -кетоглутаровая кислота.



ГлДГ присутствует только в митохондриальном матриксе и ответственна за большую часть аммиака, образующегося в тканях животных.

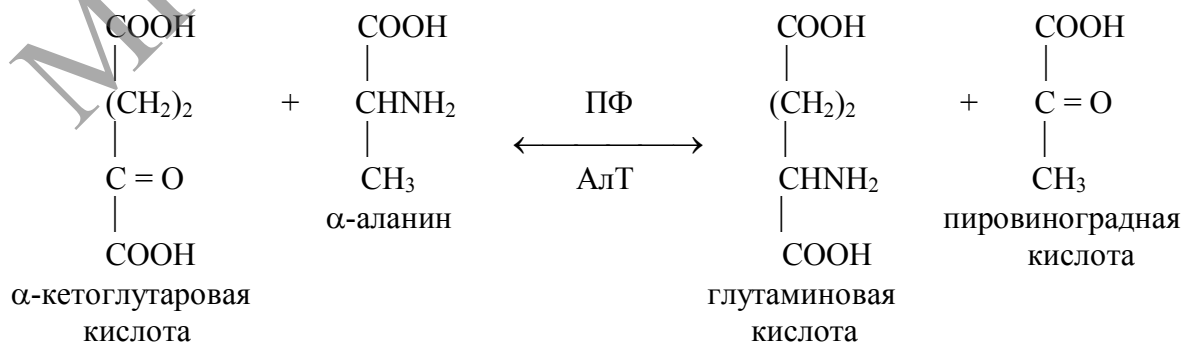
Окислительное дезаминирование аминокислот осуществляется в организме животных непрямым путем, так как оно сопряжено с процессом *трансаминирования*.

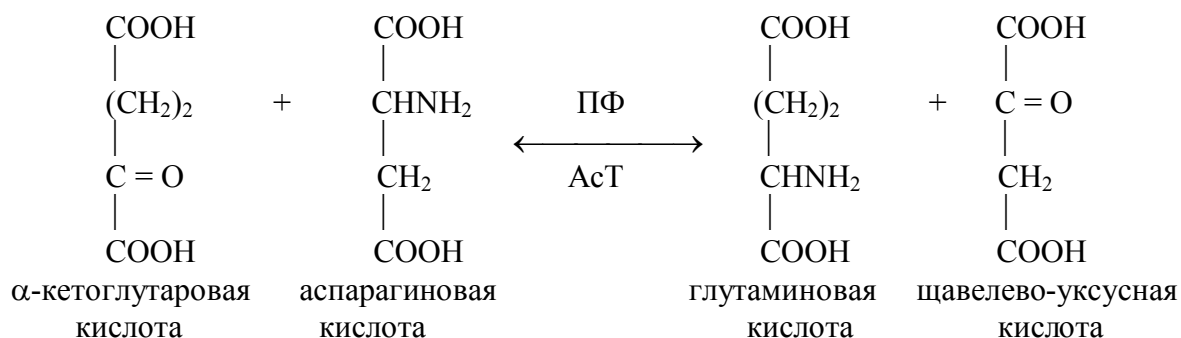
4.4.2. Трансаминирование

Реакции трансаминирования, в ходе которых осуществляется перенос аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту, катализируются ферментами аминотрансферазами, содержащими в качестве кофермента пиридоксальфосфат (ПФ).

Аминотрансферазы широко распространены во многих органах и тканях (печень, сердце, почки, мышцы и др.)

Наибольшее значение имеют аланинаминотрансфераза (АлТ) и аспаргатаминотрансфераза (АсТ).





Определение активности АсТ и АлТ широко используется в лабораторной практике для диагностики патологий печени.

Глутаминовая кислота, образованная в реакциях трансаминирования, далее подвергается окислительному дезаминированию под действием глутаматдегидрогеназы, в результате чего образуется α -кетоглутаровая кислота, которая может пополнять фонд ЦТК и служить субстратом для реакций трансаминирования.

Таким образом, в результате последовательных реакций, катализируемых аминотрансферазами и глутаматдегидрогеназой, происходит дезаминирование исходной аминокислоты. Однако оно происходит не прямым путем (рисунок 4.4.2.1), а через реакцию трансаминирования с участием α -кетоглутаровой кислоты, являющейся акцептором аминогруппы.

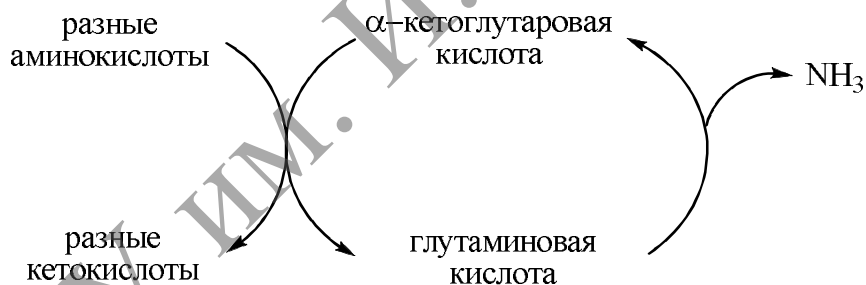


Рисунок 4.4.2.1 – Связь процессов трансаминирования и дезаминирования через α -кетоглутаровую и глутаминовую кислоты

Трансаминирование является также одним из путей синтеза заменимых аминокислот в организме человека.

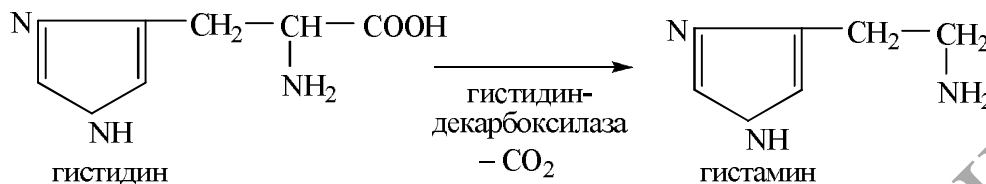
4.4.3. Декарбоксилирование

Декарбоксилирование аминокислот сопровождается образованием CO_2 и биогенных аминов.

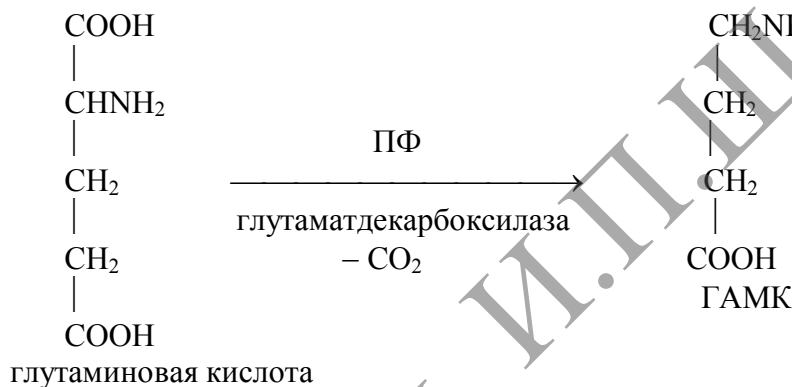
Декарбоксилазы аминокислот в качестве кофермента содержат пиридоксальфосфат.

Амины, образующиеся при декарбоксилировании соответствующих аминокислот, влияют на процессы обмена веществ и функции определенных органов и тканей.

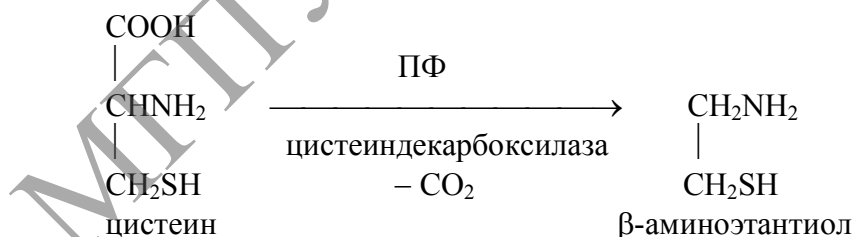
Так, при декарбоксилировании гистидина образуется гистамин, расширяющий капилляры и снижающий кровяное давление. Он также усиливает секрецию соляной кислоты в желудке:



При декарбоксилировании глутаминовой кислоты образуется γ -аминомасляная кислота (ГАМК), которая тормозит деятельность нервных клеток:



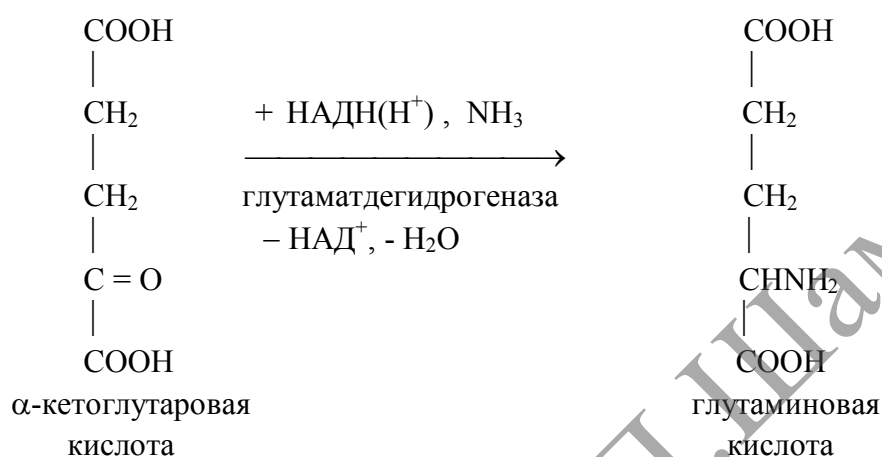
Декарбоксилирование цистеина приводит к образованию β -аминоэтантантиола, который является составным компонентом кофермента ацилирования (КоА-SH).



4.5. Токсичность аммиака и пути его нейтрализации

В процессе дезаминирования аминокислот, аминов и некоторых других азотсодержащих соединений образуется аммиак, который является высокоактивным, а отсюда и токсичным для организма, особенно для мозга. Поэтому концентрация его в организме поддерживается на низком

уровне. В норме уровень аммиака в крови не превышает 1–2 мг/л (60–120 мкмоль/л). Концентрация 50 мг/л является токсичной. Высокую токсичность аммиака можно объяснить его свойствами. Он может легко проникать через мембраны, в т. ч. митохондриальные. В результате он изменяет рН в отдельных структурах клетки, значение заряда на мембранах, а также взаимодействует с α -кетоглутаровой кислотой, смещая равновесие глутаматдегидрогеназной реакции в сторону образования глутаминовой кислоты.



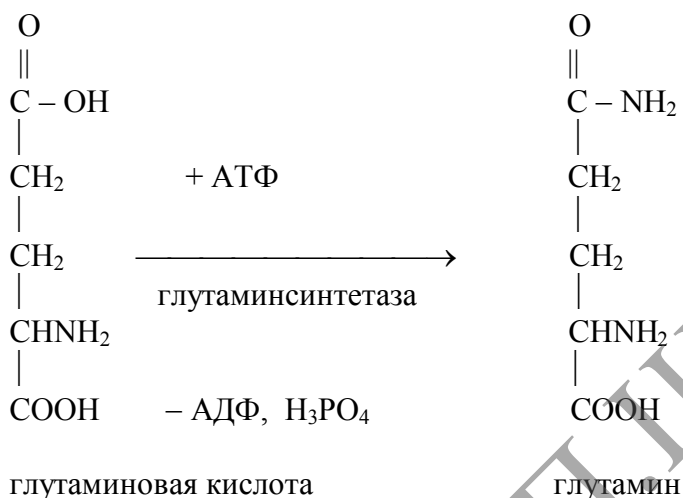
α -Кетоглутаровая кислота выходит из ЦТК, а НАДН(H^+) не поступает в дыхательную цепь, что приводит к нарушению синтеза АТФ. Органы и ткани (в первую очередь головной мозг) испытывают энергетический голод.

Несмотря на постоянное образование аммиака в организме, концентрация его незначительная. Это объясняется механизмами своевременного обезвреживания аммиака.

В организме человека существуют следующие *пути нейтрализации аммиака* – синтез аммонийных солей, образование амидов моноаминодикарбоновых аминокислот и синтез мочевины.

Синтез аммонийных солей происходит в почках и занимает небольшой удельный вес в процессе детоксикации аммиака (на долю азота аммонийных солей приходится до 6% азота мочи).

Обезвреживание аммиака на месте его образования (печень, мозг, почки, мышцы и др.) происходит за счет амидирования аспарагиновой и глутаминовой кислот с образованием соответственно аспарагина и глутамина.



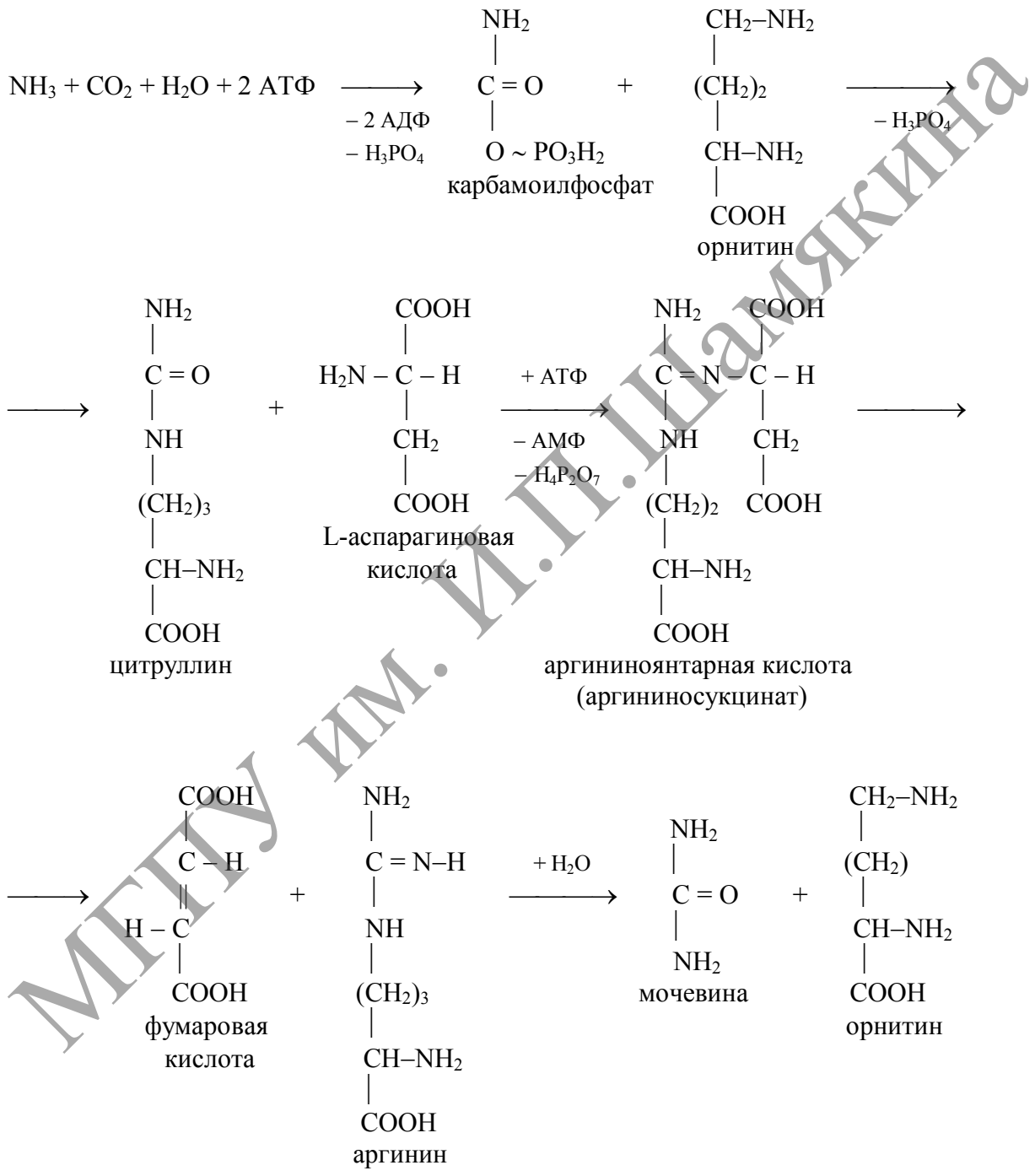
Аспарагин и глутамин поступают в печень, где превращаются соответственно в аспарагиновую и глутаминовую кислоты с высвобождением аммиака, который используется для биосинтеза мочевины.

Образование мочевины – основной путь обезвреживания аммиака в организме человека.

Последовательность реакций этого процесса, называемого также орнитиновым циклом, сформулировали в 1932 году Г. Кребс и К. Гензеляйт.

На первом этапе этого цикла аммиак вместе с CO_2 , образующимся в митохондриях в процессе дыхания, используется для синтеза карбамоилфосфата. Эта АТФ-зависимая реакция катализируется *карбамоилфосфатсинтетазой*. Далее карбамоилфосфат передает свою карбамоильную группу на орнитин с образованием цитруллина. Реакция протекает при участии фермента *орнитинкарбамоилтрансферазы*. Вышеуказанные реакции происходят в митохондриальном матриксе. В отличие от них последующие три реакции орнитинового цикла, приводящие в конечном итоге к образованию мочевины, протекают в цитозоле. Цитруллин вступает в реакцию конденсации с L-аспарагиновой кислотой. В результате реакции, катализируемой *аргининосукцинатсинтетазой* в присутствии АТФ, образуется аргининоянтарная кислота, которая на следующем этапе под действием *аргининосукцинатлиазы*

расщепляется на фумаровую кислоту и аргинин. Фумаровая кислота может вовлекаться в ЦТК, связывая таким образом орнитин и ЦТК (рисунок 4.5.1). Аргинин подвергается действию *аргиназы*, в результате чего образуются мочевина и орнитин. Мочевина выделяется из организма в составе мочи. Орнитин может снова включаться в новый цикл обезвреживания аммиака.



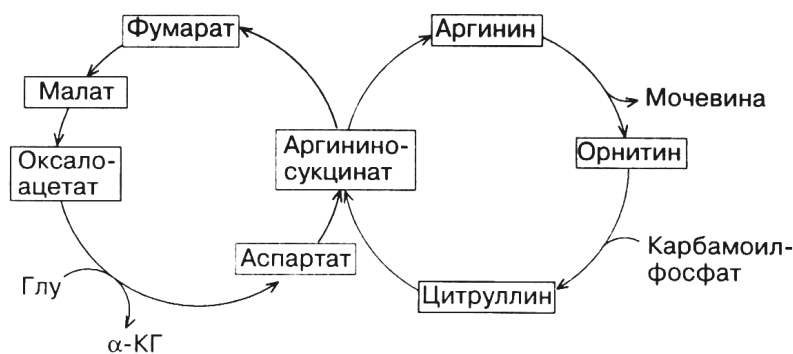
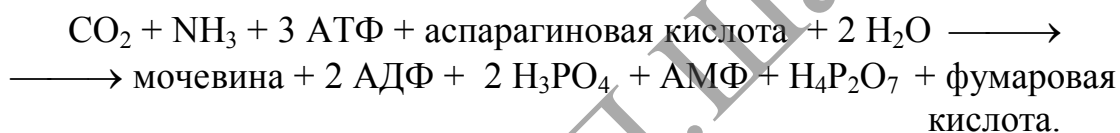


Рисунок 4.5.1 – Взаимосвязь орнитинового цикла с ЦТК

Один из атомов азота мочевины происходит из аммиака, другой – из аспарагиновой кислоты, углеродный атом – из CO_2 . Переносчиком этих атомов углерода и азота служит орнитин.

Стехиометрия процесса синтеза мочевины следующая:



Пирофосфат быстро гидролизуется, и таким образом, для синтеза одной молекулы мочевины используются 4 высокоэнергетические фосфатные связи.

В крови здорового человека уровень мочевины составляет 2,5–8,3 ммоль/л. С мочой в сутки выделяется 25–30 г мочевины.

4.6. Биосинтез белка

Белки в организме находятся в динамическом состоянии, подвергаясь постоянным процессам синтеза и распада. В ходе жизнедеятельности белки постепенно «изнашиваются» – разрушаются их четвертичная, третичная, вторичная и первичная структуры, инактивируются функциональные группы, разрушаются связи в белковой молекуле. Возникает необходимость в замене «изношенных» белков новыми.

В зависимости от степени повреждения белковой молекулы происходит ее частичное или полное обновление. В первом случае под влиянием специальных ферментов обновляются небольшие участки полипептидных цепей или отдельные аминокислотные остатки. Во втором случае происходит полная замена «изношенной» молекулы белка новой.

Белки распадаются под действием тканевых протеаз (катепсинов), локализованных в лизосомах.

Белки организма в целом обновляются в течение 135–155 дней. Скорость обновления белков различных органов и тканей неодинакова. Белки печени, поджелудочной железы, плазмы крови, стенки кишечника обновляются в течение 10 дней, мышц – 30, коллагена – 300 дней.

Белоксинтезирующая система включает следующие компоненты:

1. Протеиногенные аминокислоты.
2. Ферменты аминоксил-т-РНК-синтетазы. Они обладают специфичностью к определенной аминокислоте и т-РНК.
3. т-РНК (их должно быть не менее 20). Они также обладают двойной специфичностью (к определенной аминокислоте и к определенному ферменту).
4. и-РНК.
5. Рибосомы. Они по химической природе представляют собой рибонуклеопротеины, состоящие из РНК (50–65%) и белков (35–50%).
6. АТФ и ГТФ.
7. Белковые факторы, ряд из которых обладает ферментативной активностью.
8. Ионы K^+ и Mg^{2+} .

Процесс образования белков в организме осуществляется по принципу матричного синтеза с участием нуклеиновых кислот.

В современной матричной или адапторной теории биосинтеза белка различают следующие этапы – *транскрипцию, рекогницию и трансляцию*.

В ходе транскрипции (от лат. *transcriptio* – переписывание) на ДНК-матрице осуществляется синтез РНК (в т.ч. и-РНК) по принципу комплементарности. Двухцепочная ДНК раскручивается на определенном участке и при участии фермента РНК-полимеразы начинается синтез и-РНК. Для ее синтеза используются рибонуклеозидтрифосфаты – АТФ, ГТФ, ЦТФ и УТФ.

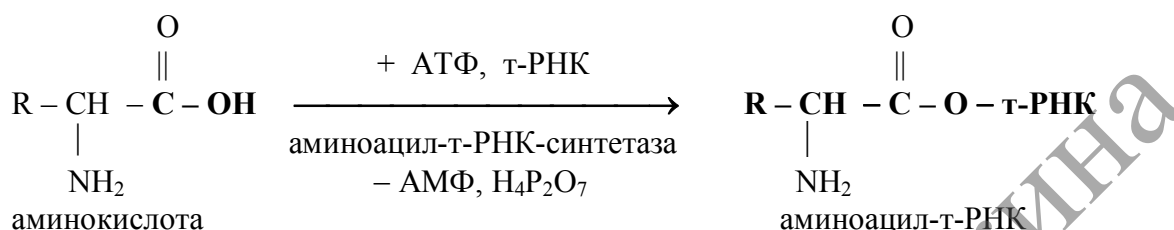
Рекогниция (от лат. *recognition* – узнавание) – стадия подготовки аминокислот к процессу трансляции.

Образование пептидной связи между аминокислотой одной аминокислоты и карбоксильной группой другой аминокислоты термодинамически невыгодно. Этот термодинамический барьер преодолевается путем активации карбоксильной группы аминокислот-предшественников. Активированными промежуточными продуктами синтеза белка служат эфиры аминокислот, в которых карбоксильная группа аминокислоты связана с 2'- или 3'-ОН группой рибозного остатка на 3'-конце т-РНК. Этот активированный промежуточный продукт называется *аминоацил-т-РНК*.

Присоединение аминокислоты к т-РНК имеет значение не только потому, что при этом активируется ее карбоксильная группа и она может

образовать пептидную связь, но и потому, что аминокислоты сами по себе неспособны узнавать кодоны и-РНК. Аминокислоты переносятся к рибосомам специфическими т-РНК, которые и узнают кодоны и-РНК. Таким образом, эти т-РНК выполняют роль адапторных молекул.

Активация аминокислот и их последующее присоединение к т-РНК катализируется специфическими аминоацил-т-РНК-синтетазами:



Этот процесс протекает через стадию образования аминоацил-АМФ (аминоациладенилата).

Аминоацил-т-РНК далее поступает на рибосомы, где происходит процесс *трансляции* (от лат. *translatio* – перенесение), включающий 3 стадии (рисунок 4.6.1) – *инициацию* (начало синтеза полипептидной цепи), *элонгацию* (удлинение) и *терминацию* (окончание синтеза).

Процесс *инициации* начинается с ассоциации малой субъединицы рибосомы, и-РНК и метионил-т-РНК. Образованию этого комплекса способствуют белковые факторы инициации и ГТФ в присутствии ионов Mg^{2+} . На следующем этапе иницирующий комплекс взаимодействует с большой субъединицей рибосомы и образуется функционально активная рибосома. Этот процесс сопровождается гидролизом ГТФ.

Метионил-т-РНК связана антикодоном т-РНК с иницирующим кодоном и-РНК АУГ и занимает на рибосоме *P-участок* (*пептидильный*). *A-участок* (*аминоацильный*) остается свободным.

Каждый цикл *элонгации* включает 3 этапа: 1) связывание аминоацил-т-РНК (узнавание кодона); 2) образование пептидной связи; 3) транслокация.

Цикл *элонгации* начинается с введения новой аминоацил-т-РНК (в зависимости от кодона и-РНК) в свободный *A-участок* рибосомы. Комплементарная аминоацил-т-РНК доставляется в *A-участок* белком, который называется фактором *элонгации*. Когда аминоацил-т-РНК занимает на рибосоме правильное положение, происходит гидролиз ГТФ.

Образование пептидной связи происходит следующим образом. Метионин (а в последующем дипептид, трипептид, тетрапептид и т. д.) переносится с т-РНК, занимающей *P-участок* на аминокислоту, связанную с т-РНК, находящейся в *A-участке*. Этот процесс катализирует фермент пептидилтрансфераза, входящий в состав большой субъединицы рибосомы. После образования пептидной связи ненагруженная т-РНК

занимает Р-участок, а дипептидил-т-РНК (трипептидил-т-РНК, тетрапептидил-т-РНК и т.д.) занимает А-участок.

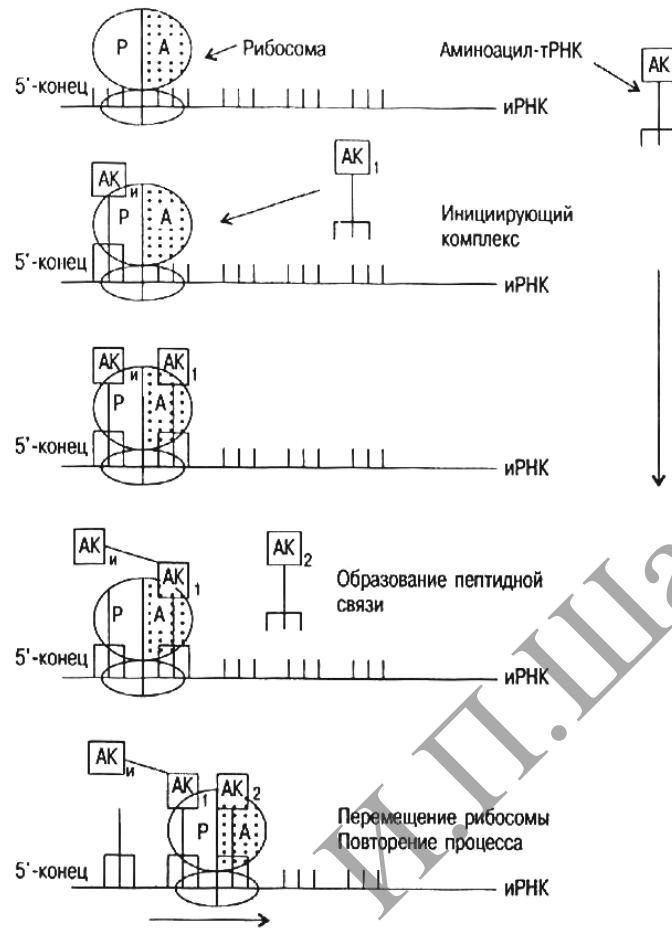


Рисунок 4.6.1 – Схема синтеза белка

Следующий этап цикла элонгации – *транслокация*. Здесь происходят 3 перемещения: ненагруженная т-РНК покидает Р-участок, пептидил-т-РНК переходит из А-участка в Р-участок и и-РНК перемещается вдоль рибосомы на один кодон. В результате в освобожденном А-участке появляется новый кодон и-РНК. Во время транслокации происходит гидролиз ГТФ.

Сигналом для завершения синтеза полипептидной цепи на стадии терминации являются терминирующие кодоны УАА, УАГ, УГА. Эти кодоны узнаются специальным белковым фактором терминации. Он взаимодействует с рибосомой и индуцирует гидролиз сложноэфирной связи между т-РНК и полипептидом, т-РНК и полипептидная цепь покидают рибосому, которая диссоциирует на малую и большую субъединицы и готовится к синтезу новой полипептидной цепи. Эффективность процесса трансляции повышается, когда одна молекула и-

РНК транслируется большим количеством рибосом. Образующиеся при этом структуры получили название *полисом*.

Многие полипептиды, образующиеся при трансляции и-РНК – еще не окончательные продукты. Они могут быть впоследствии модифицированы различными способами.

1. Под действием аминопептидазы может произойти отщепление одного или нескольких N-концевых остатков. Концевой метионин иногда отщепляется в то время, когда синтез остальной полипептидной цепи еще продолжается.

2. При окислении двух сульфгидрильных групп образуются дисульфидные связи.

3. Боковые цепи некоторых аминокислот могут быть специфически модифицированы. Например, некоторые остатки пролина и лизина в проколлагене гидроксилируются. Гликопротеины образуются путем присоединения углеводного компонента к боковым цепям аспарагина, серина и треонина. Некоторые белки фосфорилируются. К простым белкам присоединяются простетические группы.

4. Полипептидные цепи могут подвергаться специфическому расщеплению. Например, при превращении проколлагена в коллаген и проинсулина в инсулин.

Таким образом, посттрансляционные реакции обеспечивают функциональную активность образующихся белков.

Биосинтез белка может происходить и в митохондриях, где имеется полная система переноса генетической информации от ДНК к белку. Размер ДНК митохондрий не позволяет им кодировать синтез всех необходимых этим органеллам белков, поэтому часть из них синтезируется на рибосомах с последующим встраиванием внутрь митохондрий.

4.7. Обмен сложных белков

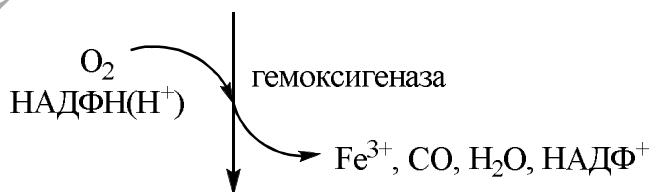
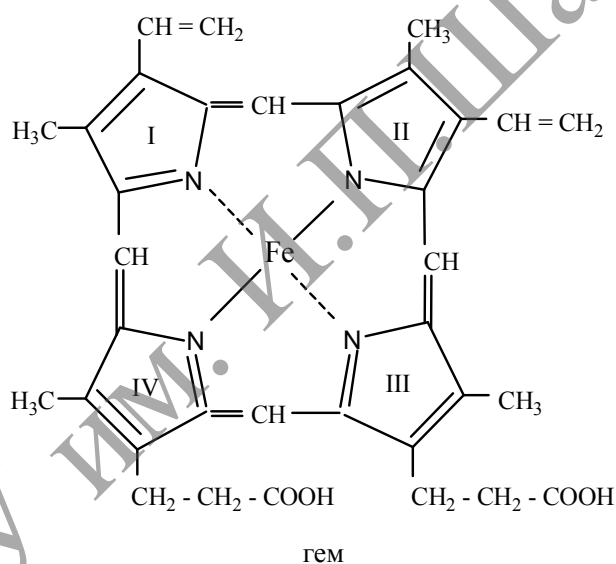
4.7.1. Обмен хромопротеинов

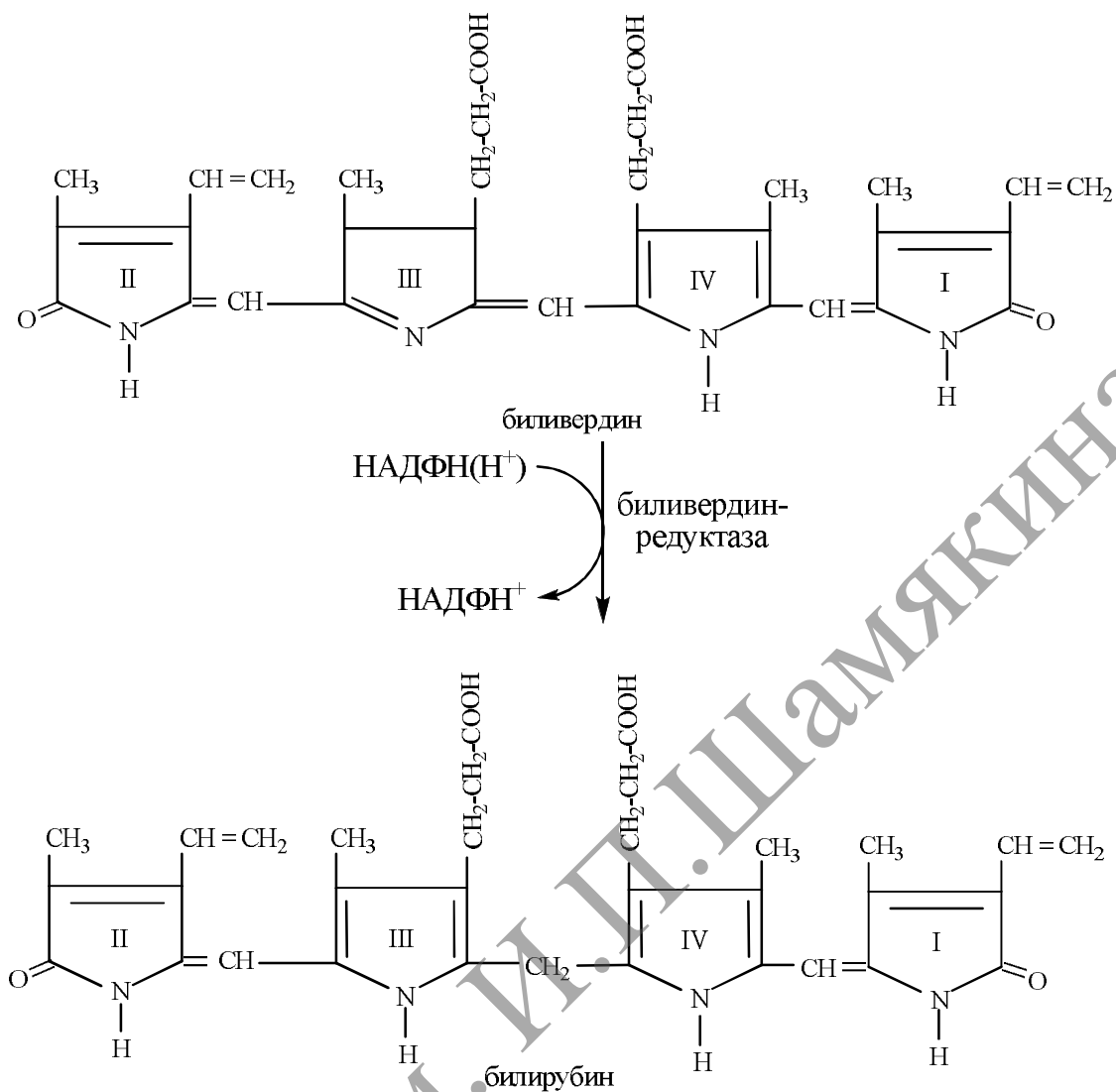
Хромопротеины – это сложные белки, простетической группой которых является окрашенный компонент. Наиболее распространенным представителем хромопротеинов является *гемоглобин*, находящийся в эритроцитах.

Средний срок жизни эритроцитов составляет 100–120 дней. Деструкции подвергается и содержащийся в них гемоглобин. Процесс распада начинается уже в сосудистом русле, а завершается в клеточных элементах системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) – купферовских клетках печени, селезенки, гистиоцитах соединительной ткани, плазматических клетках костного мозга. После выхода гемоглобина из

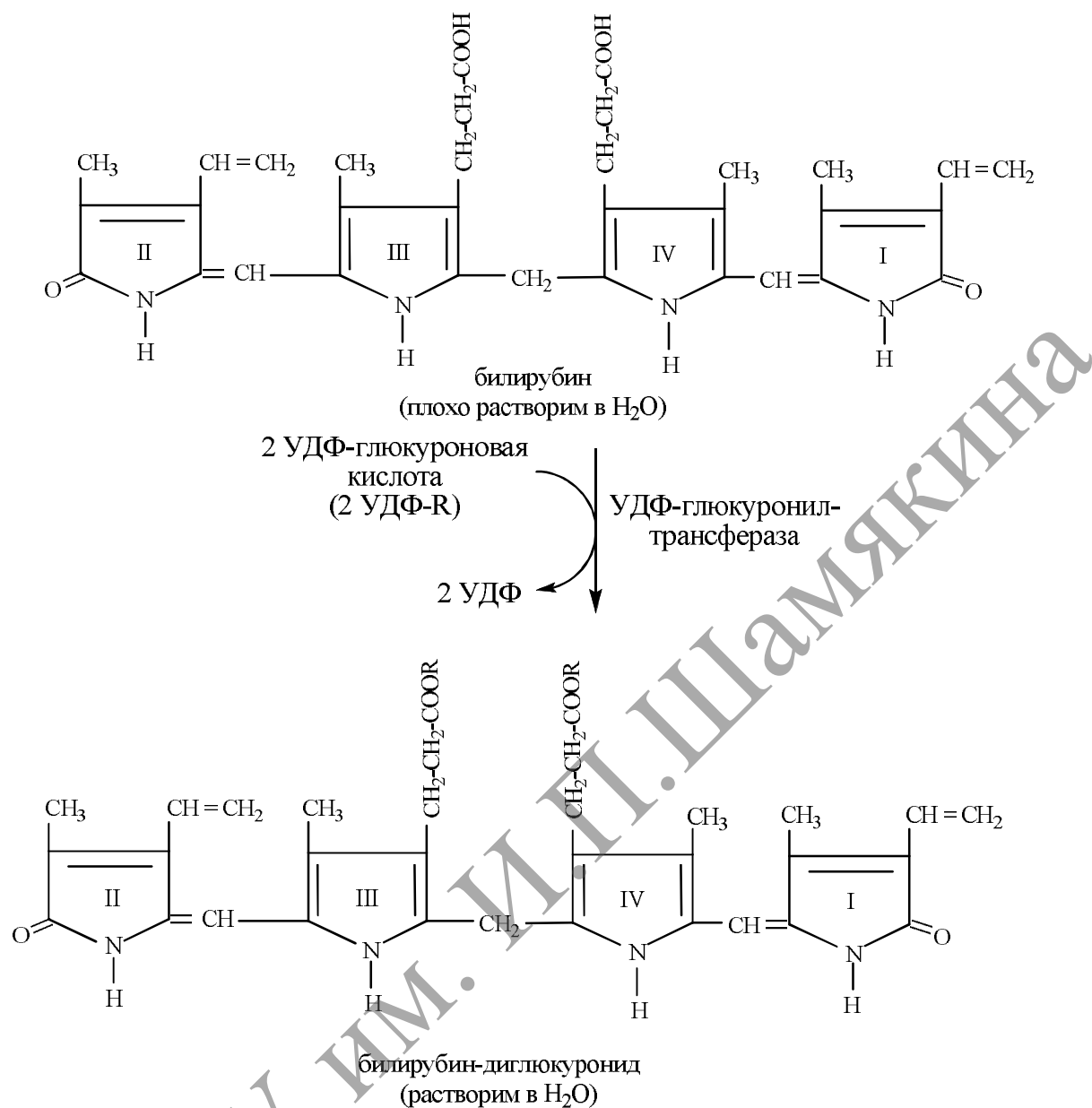
структуры эритроцитов так называемый внеэритроцитарный гемоглобин связывается с гаптоглобином плазмы, образуя комплекс «гемоглобин – гаптоглобин». Благодаря этому гемоглобин задерживается в сосудистом русле, не проходя через почечный фильтр.

В процессе распада гемоглобина в клеточных элементах СМФ вначале происходит разрыв метинового мостика между I и II пиррольными ядрами порфиринового кольца с одновременным окислением двухвалентного железа в трехвалентное. Образующийся таким образом высокомолекулярный пигмент зеленого цвета *вердоглобин* представляет собой комплекс, состоящий из глобина, разорванной системы порфиринового кольца и трехвалентного железа. Дальнейшие превращения приводят к потере вердоглобином железа и глобина, в результате чего формируется низкомолекулярный желчный пигмент зеленого цвета – *биливердин*. Он почти весь ферментативным путем восстанавливается в красно-желтый пигмент желчи – *билирубин*, являющийся обычным компонентом плазмы крови.





При распаде 1 г гемоглобина образуется 34 мг билирубина. Будучи нерастворимым в воде, свободный билирубин соединяется с альбумином плазмы крови (в физиологических условиях 1 г альбумина связывает 17 мг билирубина). Комплекс «альбумин – билирубин», доставленный с током крови в печень, на поверхности плазматической мембраны гепатоцита подвергается диссоциации. В клетках печени при участии фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы осуществляется перенос глюкуроновой кислоты с молекулы УДФ-глюкуроновой кислоты на свободный билирубин, в результате чего образуются билирубиндиглюкурониды (75–80%) и билирубинмоноглюкурониды 25–30%). Этот процесс называется *конъюгацией*.



Связанный (конъюгированный) билирубин достаточно хорошо растворим в воде, но лишен способности перемещаться через липидный слой мембраны. За счет связывания билирубина с глюкуроновой кислотой присущая свободному билирубину токсичность в значительной мере теряется. Лишь незначительная часть связанного билирубина реэкскретируется в кровь, где составляет не более 25% от общего количества билирубина. Содержание в плазме крови общего билирубина у взрослого здорового человека находится в пределах 8,5–20,5 мкмоль/л, свободного – 6,4–15,4 мкмоль/л, а связанного – 0–5,1 мкмоль/л.

Билирубинглюкурониды благодаря ферментным системам мембран активно перемещаются через них (против градиента концентрации) в желчные ходы, выделяясь вместе с желчью в просвет кишечника. В нем под действием ферментов, продуцируемых кишечной микрофлорой,

происходит отщепление глюкуроновой кислоты. Высвобожденный свободный билирубин через ряд реакций превращается в *уробилиноген*. В норме определенная его часть, всасываясь в тонком кишечнике и в верхнем отделе толстого, через систему воротной вены попадает в печень, где практически полностью разрушается (путем окисления), превращаясь в производные пиррола. Уробилиноген при этом в общий кровоток не поступает. Часть его вместе с продуктами разрушения вновь направляется в просвет кишечника. Основная масса уробилиногена направляется из тонкого кишечника в толстый, где под влиянием анаэробной микрофлоры превращается в *стеркобилиноген*. Он почти полностью выделяется с калом, окисляясь на воздухе в *стеркобилин*, являющийся одним из пигментов кала. Небольшая часть стеркобилиногена путем всасывания через слизистую оболочку толстого кишечника попадает в систему нижней полой вены, доставляется с кровью в почки и выделяется с мочой.

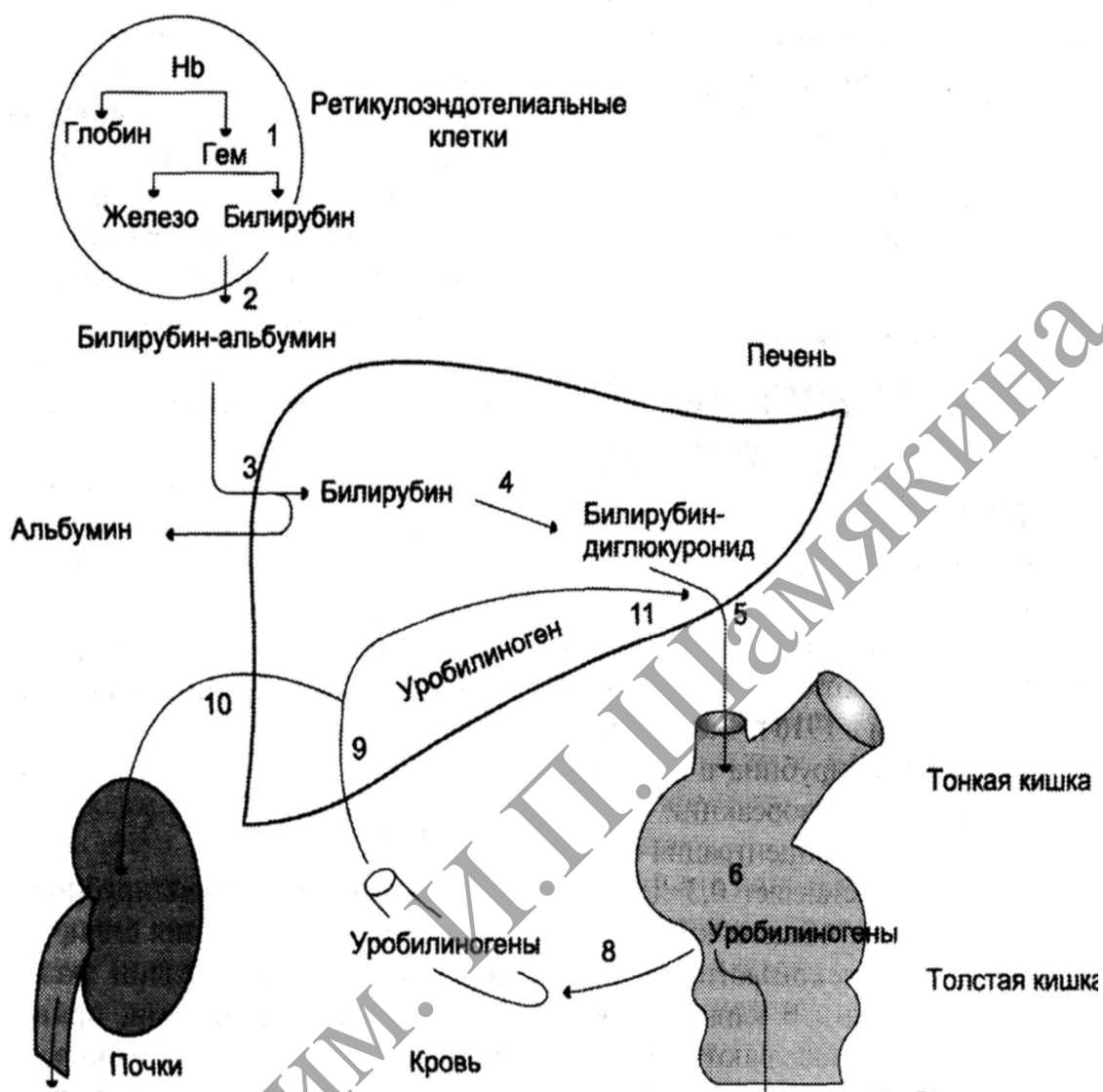
Таким образом, в моче здорового человека практически отсутствует уробилиноген (в сутки выделяется 0,5–3,4 мг), но в ней содержится небольшое количество стеркобилиногена. У новорожденных из-за стерильности кишечника билирубин не превращается в его перечисленные производные (метаболиты), но активно всасывается в кровь, обуславливая гипербилирубинемию.

Схема основных этапов превращения гемоглобина и метаболизма билирубина представлена на рисунке 4.7.1.1.

Патология обмена билирубина проявляется наличием *желтухи*. Различают 3 основные *типы желтух*: *паренхиматозные (печеночные)*, *механические (обтурационные)* и *гемолитические*.

Паренхиматозные желтухи возникают в результате диффузного поражения паренхимы печени различными агентами (вирусы, бактериальные поражения печени, паразитарное обсеменение органа, отравления дихлорэтаном, четыреххлористым углеродом, свинцом и др., длительное применение сильнодействующих лекарственных веществ).

В патогенезе паренхиматозных желтух ведущим моментом является нарушение обменных и трофических процессов в пораженных гепатоцитах. Увеличиваясь в размерах, они пережимают мельчайшие желчные ходы, вызывая застой желчи – так называемый первичный холестаз. В результате задерживается и выведение желчных пигментов, накапливаясь, они подвергаются обратному всасыванию в кровь. В крови увеличивается содержание связанного билирубина, что приводит к появлению его в моче (моча приобретает темную окраску с пеной желто-коричневого цвета). Содержание свободного билирубина в крови тоже возрастает (поскольку пораженная печеночная клетка не в состоянии превратить все количество дошедшего до нее свободного билирубина, но в меньшей степени).



1 – катаболизм гемоглобина в клетках РЭС костного мозга, селезенки, лимфатических узлов; 2 – образование транспортной формы комплекса билирубин-альбумин; 3- поступление билирубина в печень; 4 – образование билирубин-глюкуронидов; 5 – секреция билирубина в составе желчи в кишечник; 6 – катаболизм билирубина под действием кишечных бактерий; 7 – удаление стеркобилиногена с фекалиями; 8 – всасывание уробилиногенов в кровь; 9 – усвоение уробилиногенов печенью; 10 – поступление части уробилиногенов в кровь и выделение через почки с мочой; 11 – небольшая часть уробилиногенов секретируется в желчь.

Рисунок 4.7.1.1 – Билирубин-уробилиногеновый цикл

Наиболее тонким признаком поражения печени при гепатитах является появление уробилиногена в моче (таблица 4.7.1). Кал обесцвечен на высоте желтухи (отсутствует стеркобилин).

Таблица 4.7.1 – Клинико-биохимическая дифференциальная диагностика различных типов желтухи по данным исследования пигментного обмена

Тип желтухи	В крови		В моче				В кале		
	билирубин		стеркобилин (-оген)	уробилиноген	билирубин		стеркобилин (-оген)	билирубин	
	своб.	связ.			своб.	связ.		своб.	связ.
Норма	+	(-)	+	-	+	-	-	-	-
Паренхиматозная	↑	↑↑↑	+	↑↑↑	-	+	+	(+)	-
Обтурационная	↑	↑↑↑	-	(+)	-	+	-	-	-
Гемолитическая	↑↑↑	(+)	↑↑	-	-	-	↑↑	↑	-

Условные обозначения:

(-), (+) – содержание пигмента практически не определяется используемыми методами

-и +- отсутствие или наличие пигмента

↑ – увеличенное содержание

↑↑ и ↑↑↑ – резко и очень резко увеличенное содержание пигмента

Этиологическим фактором *механических желтух* являются какие-либо препятствия оттоку желчи, локализующиеся вне самой печени. Обычно они возникают на уровне желчного пузыря или крупных желчевыводящих протоков. Такими препятствиями могут быть камни желчного пузыря и желчевыводящих путей, злокачественные новообразования желчевыводящих путей либо опухоли близлежащих к печени органов. В результате закупорки крупных желчевыводящих путей развивается гипербилирубинемия (за счет связанной формы билирубина). В моче, пропорционально степени обтурации возрастает уровень связанного билирубина. Кал обесцвечен.

Гемолитические желтухи развиваются в результате усиленного распада эритроцитов с освобождением из них значительных количеств гемоглобина. В зависимости от причины возникновения гемолитические желтухи подразделяются на врожденные и приобретенные. К врожденным можно отнести гемолитическую желтуху новорожденных. К приобретенным относят случаи, связанные с отравлениями гемолитическими ядами (красная кровяная соль, синильная кислота и ее соли, нитраты и др.), либо укусами ядовитых животных с гемолитическим действием ядов. В крови отмечается *гипербилирубинемия*, но в отличие от первых двух типов желтух она обусловлена преимущественно свободным билирубином (т. к. печень не успевает его переработать). В моче билирубин не определяется (свободный билирубин, связанный с альбумином, через почечные мембраны не фильтруется). Окраска мочи и кала в этом случае темная (высокое содержание стеркобилина).

Биосинтез геммопротеинов

Для синтеза гемма, являющегося простетической группой *геммопротеинов*, используются тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК), являющаяся биологически активной формой витамина В₉ (В_с), а также витамин В₁₂ (кобаламин), медь, железо, глицин, активная уксусная кислота (ацетил-КоА), активная пропионовая кислота (пропионил-КоА) и активная янтарная кислота (сукцинил-КоА). Белковая часть геммопротеинов образуется из аминокислот обычным путем в ходе трансляции, после завершения которой к каждой из субъединиц присоединяется гем. В ходе синтеза гемоглобина и других олигомерных геммопротеинов происходит также ассоциация субъединиц в олигомерный белок.

4.7.2. Обмен нуклеопротеинов

Нуклеопротеины – это сложные белки, простетической группой которых является нуклеиновая кислота (РНК или ДНК). Различают рибонуклеопротеины и дезоксирибонуклеопротеины. Они поступают в организм в составе продуктов животного происхождения (мясо, рыба) и дрожжей.

В желудке от нуклеопротеинов под воздействием пепсина и соляной кислоты отщепляется часть белка, а в тонком кишечнике при участии трипсина – оставшийся белок с освобождением нуклеиновой кислоты. В дальнейшем белок в тонком кишечнике гидролизуется до свободных аминокислот (под действием трипсина, химотрипсина, карбоксипептидаз, аминопептидаз и дипептидаз).

Нуклеиновые кислоты расщепляются в тонком отделе кишечника под действием рибонуклеазы (РНК-азы) и дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы) поджелудочной железы и кишечного сока. Эти ферменты гидролизуют нуклеиновые кислоты преимущественно до мононуклеотидов и небольшого количества олигонуклеотидов. Нуклеотиды могут гидролизоваться кишечными фосфатазами с образованием нуклеозидов и ортофосфорной кислоты.

В тканях нуклеозиды и мононуклеотиды используются для синтеза нуклеиновых кислот или могут распадаться до конечных продуктов обмена.

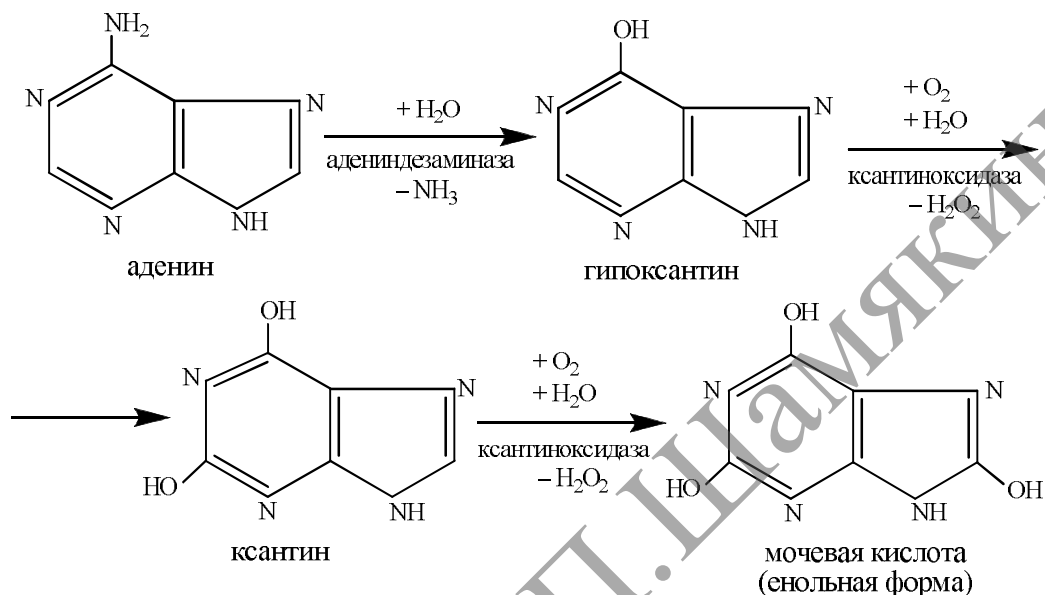
Рибо- и дезоксирибонуклеотиды под действием ферментов нуклеотидаз (фосфатаз) клеток распадаются с образованием нуклеозидов и ортофосфорной кислоты по схеме:

АМФ (ГМФ, ЦМФ, УМФ) + НОН → аденозин (гуанозин, цитидин, уридин) + Н₃РО₄

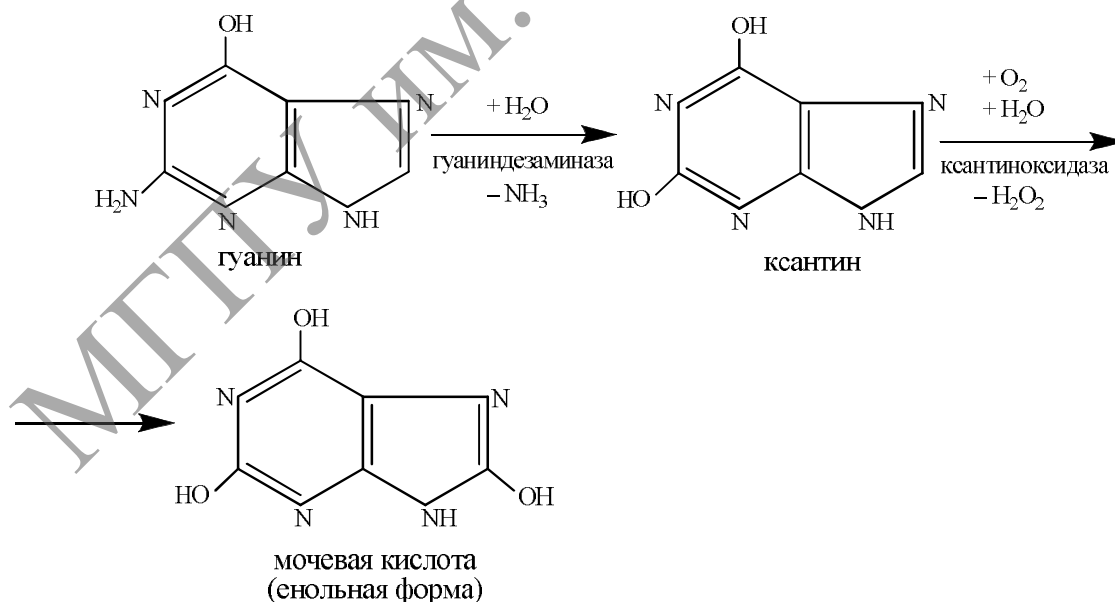
дАМФ (дГМФ, дЦМФ, дТМФ) + НОН → дезоксиаденозин (дезоксигуанозин, дезоксицитидин, дезокситимидин) + Н₃РО₄

Затем под действием фосфорилазы от каждого нуклеозида отщепляется моносахарид в виде рибозо-1-фосфата (или дезоксирибозо-1-фосфата) и образуется соответствующее азотистое основание (*аденин, гуанин, цитозин, урацил или тимин*).

Превращение аденина в мочевую кислоту осуществляется через стадии образования гипоксантина и ксантина.



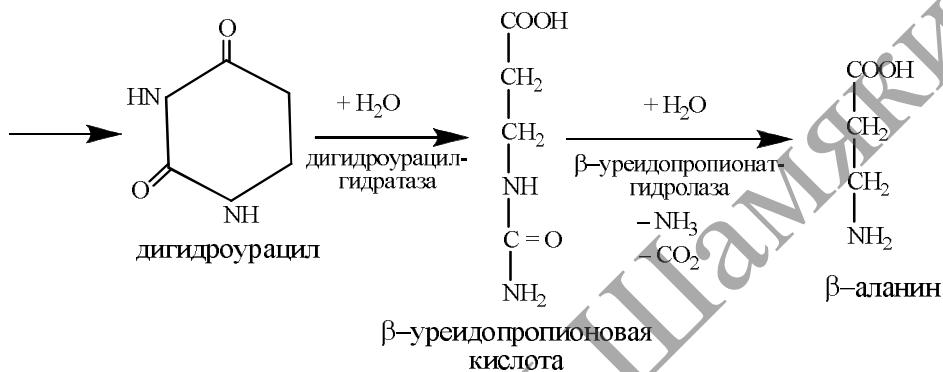
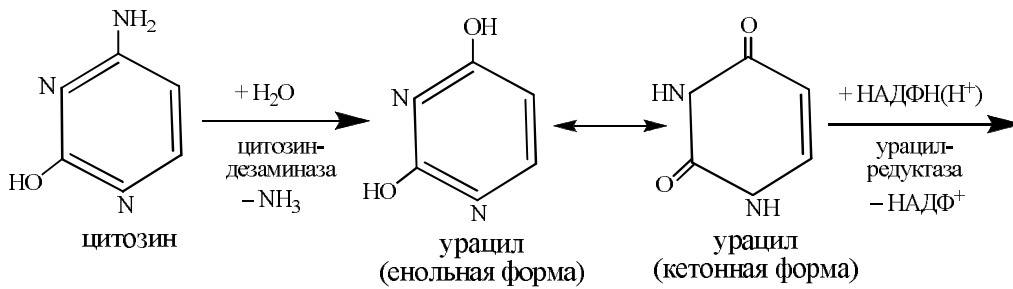
Гуанин превращается в мочевую кислоту непосредственно через ксантин.



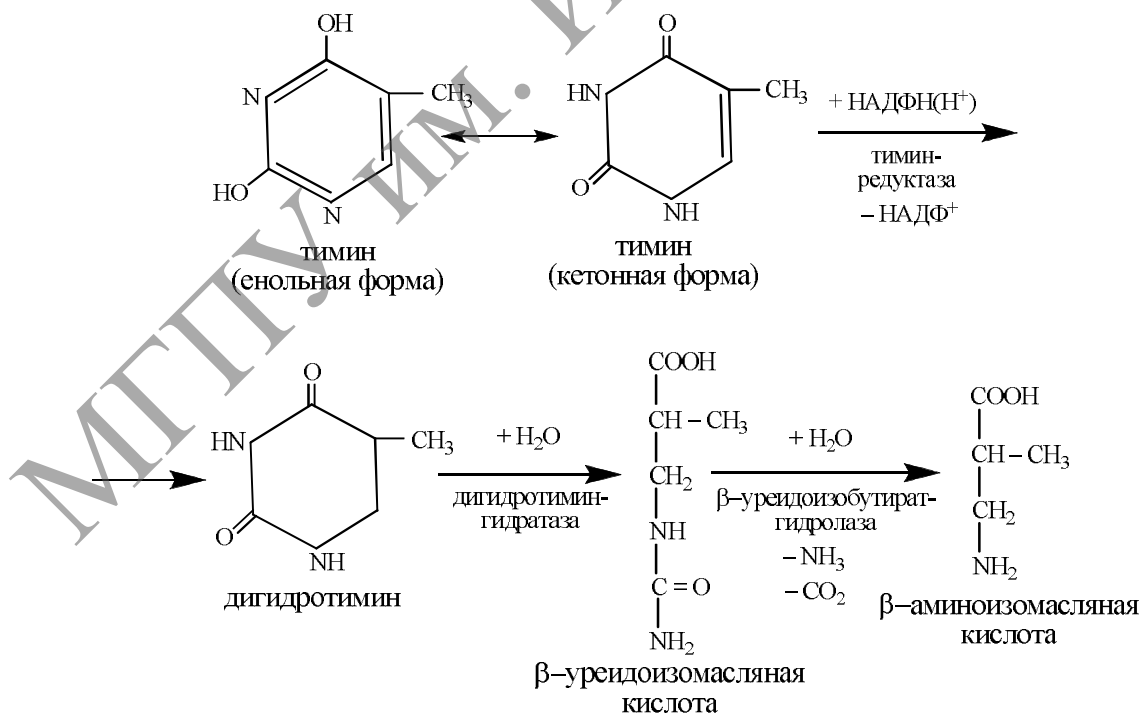
Мочевая кислота является конечным продуктом распада пуриновых азотистых оснований у человека.

Нарушение метаболизма мочевой кислоты приводит к *подагре*.

Распад пиримидиновых азотистых оснований происходит по следующей схеме:



Распад тимина происходит по такой же схеме с образованием β-аминоизомасляной кислоты.



Биосинтез азотистых оснований

Пуриновые основания, образующиеся в процессе переваривания нуклеиновых кислот в кишечнике, в дальнейшем практически

не используются, поэтому их синтез осуществляется из низкомолекулярных предшественников, продуктов обмена углеводов и белков. Из схемы на рисунке 6.4.1 видно, что 4-й и 5-й атомы углерода и 7-й атом азота в пуриновом ядре образуются из глицина.

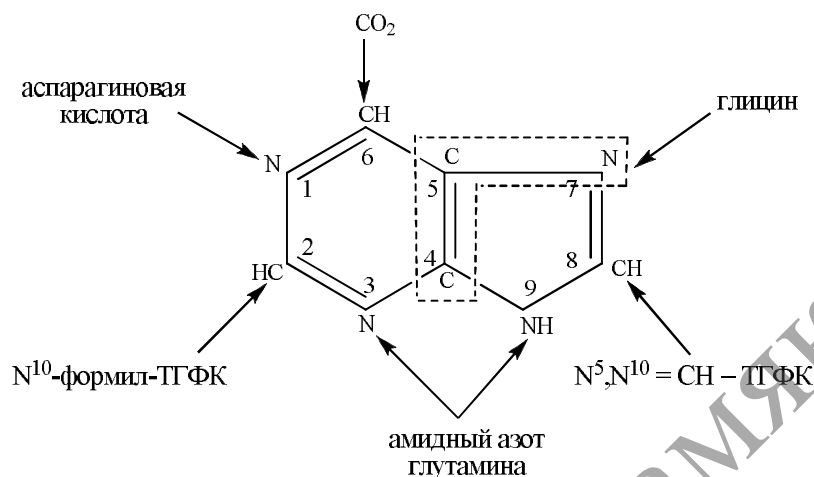


Рисунок 6.4.1 – Происхождение атомов углерода и азота в пуриновых основаниях

Два атома азота (N-3 и N-9) происходят из амидной группы глутамина, один атом азота (N-1) из аспарагиновой кислоты; углеродный атом (C-2) происходит из углерода формил-ТГФК. Источником атома углерода в 8-м положении является N⁵, N¹⁰-метенил-ТГФК, а углерода в 6 положении – CO₂.

Пиримидиновые азотистые основания в отличие от пуриновых не синтезируются в свободном виде. Их синтез происходит в процессе образования уридинмонофосфата (УМФ). Источником атомов для синтеза нуклеотида являются CO₂, NH₃, аспарагиновая кислота. Предшественником цитидиновых нуклеотидов является УМФ и глутамин (как донор амидных групп).

При биосинтезе тимидиновых нуклеотидов УМФ превращается в дУМФ, а затем подвергается метилированию при участии ТГФК с образованием дТМФ.

4.8. Нарушения обмена аминокислот и белков

Между белками плазмы, аминокислотами плазмы и белками тканей постоянно существует состояние динамического равновесия. В исследованиях с использованием радиоактивно меченых атомов было установлено, что в норме ежедневно синтезируются и распадаются около 400 г белка. Даже во время голодания или тяжелых истощающих заболеваний отношение общего

количества белков тканей к общему количеству белков плазмы в организме остается относительно постоянным, составляя приблизительно 33:1. В связи с существованием такого *динамического равновесия* между белками плазмы и прочими белками тела эффективным способом лечения тяжелых острых состояний дефицита белка в организме может быть внутривенное введение белков плазмы крови. Через несколько дней, а иногда и часов аминокислоты введенных белков распределяются среди клеток организма для образования новых белков там, где это необходимо.

Нарушения обмена аминокислот и белков наблюдаются при несбалансированном белковом питании, патологиях отдельных органов, врожденных и наследственных заболеваниях, опухолях, гормональном дисбалансе.

Нарушение белкового питания (полное или относительное голодание) приводит к усилению распада тканевых белков, снижению количества белков плазмы крови, к дегенеративным изменениям печени, анемии, отекам, нарушениям психики. Особенно чувствительны к недостатку белков в рационе дети. У них отмечаются такие заболевания, как *квашиоркор* (при недостатке белков) и *маразм* (при полном голодании).

Болезни печени, при которых нарушается образование мочевины или синтез белков плазмы крови, сопровождаются повышением содержания аминокислот в крови и в моче. При увеличении уровня плохо растворимых в воде аминокислот (цистеин, тирозин) их можно обнаружить в моче по характерной форме кристаллов.

Нарушения функции почек сопровождаются потерями белков с мочой (*протеинурия*) или снижением реабсорбции отдельных аминокислот с увеличением их содержания в моче (*аминоацидурия*).

Среди врожденных патологий наиболее часто встречаются нарушения обмена фенилаланина и тирозина. При отсутствии фермента фенилаланингидроксилазы, фенилаланин не превращается в тирозин, а используется на образование фенилпировиноградной кислоты, которая обнаруживается в крови и в моче (*фенилкетонурия*). Данная кислота оказывает неблагоприятное действие на развитие центральной нервной системы у детей. Заболевание можно предотвратить применением диеты, не содержащей фенилаланин.

Эндокринные нарушения могут приводить к изменению соотношения между синтезом и распадом белков. Такие явления могут отмечаться при сахарном диабете, нарушениях функции надпочечников и щитовидной железы.

**Контрольные вопросы и задания по теме
«Обмен белков и нуклеиновых кислот»**

1. Охарактеризуйте этапы переваривания белков в организме человека и назовите пищеварительные ферменты, принимающие в них участие.
2. Какие токсические соединения образуются в толстом кишечнике и где они обезвреживаются?
3. Дайте пояснения терминам «протеиногенные», «глюкогенные» и «кетогенные» аминокислоты. Приведите их примеры.
4. Приведите химизм реакции окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты и укажите значение данного процесса.
5. Напишите уравнение реакции между α -аланином и α -кетоглутаровой кислотой. В чем состоит биологическая роль процесса трансаминирования?
6. Каково значение биогенных аминов для организма человека? Приведите примеры.
7. Укажите причины токсичности аммиака и назовите пути его нейтрализации в организме человека.
8. Перечислите компоненты белоксинтезирующей системы.
9. Напишите схему реакции активации аминокислот в процессе биосинтеза белка.
10. Назовите стадии биосинтеза белка в рибосомах.
11. В чем состоит значение посттрансляционных модификаций в процессе синтеза белка?
12. Охарактеризуйте основные этапы распада гемоглобина в организме человека.
13. Каковы причины возникновения гемолитической, печеночной и механической желтух? По каким показателям крови их диагностируют?
14. Какие конечные продукты образуются при распаде пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов в организме человека?
15. Назовите основные патологии нарушения обмена аминокислот и белков в организме человека. Каковы причины их возникновения?

**Примерные тестовые задания по теме:
«Обмен белков и нуклеиновых кислот»**

?1. В расщеплении белков и полипептидов в желудке участвует фермент:

- а) липаза;
- б) лактаза;
- в) α -амилаза;
- г) пепсин;
- д) трипсин.

?2. Ферменты, участвующие в расщеплении белков и полипептидов в тонком отделе кишечника:

- а) пепсин;
- б) трипсин;
- в) химотрипсин;
- г) карбоксипептидазы;
- д) аминопептидазы.

?3. Аминокислоты, участвующие в синтезе глюкозы:

- а) лейцин;
- б) глицин;
- в) α -аланин;
- г) аспарагиновая кислота;
- д) глутаминовая кислота.

?4. Биологическая роль гистамина:

- а) является желчным пигментом;
- б) снижает кровяное давление;
- в) стимулирует секрецию соляной кислоты в желудке;
- г) нейромедиатор;
- д) принимает участие в аллергических реакциях организма.

?5. В связывании и транспорте аммиака участвуют аминокислоты:

- а) метионин;
- б) триптофан;
- в) глутаминовая кислота;
- г) фенилаланин;
- д) аспарагиновая кислота.

?6. Основной путь нейтрализации аммиака:

- а) образование аммонийных солей;
- б) синтез мочевины;

- в) образование глутамина;
- г) синтез мочевой кислоты;
- д) образование аспарагина.

?7. Для синтеза белка гемоглобина необходимы:

- а) железо, медь;
- б) протеиногенные аминокислоты ;
- в) витамины В₁, В₂;
- г) витамины В₉, В₁₂;
- д) активные уксусная, пропионовая и янтарная кислоты.

?8. Желчные пигменты – продукты распада гемоглобина:

- а) мочевая кислота;
- б) мочевины;
- в) билирубин;
- г) холестерин;
- д) биливердин.

?9. При гемолитической желтухе в крови резко возрастает уровень:

- а) общего холестерина;
- б) глюкозы;
- в) связанного билирубина;
- г) инсулина;
- д) свободного билирубина.

?10. Заболевание подагра связана с нарушением обмена:

- а) мочевины;
- б) билирубина;
- в) мочевой кислоты;
- г) холестерина;
- д) глюкозы.

СЛОВАРЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

Аминоацидурия – наличие аминокислот в моче.

Амфиболизм – использование продуктов катаболизма в анаболических (биосинтетических) процессах.

Анаболизм – часть общего процесса обмена веществ, которая заключается в поглощении, накоплении и усвоении питательных веществ из окружающей среды и построении за их счет (биосинтез) структурных единиц организма. Протекает с затратой энергии.

Анаэробный гликолиз – распад глюкозы до молочной кислоты (протекает в отсутствие кислорода).

Антиоксидантная система (АОС) – группа соединений, препятствующих перекисному (пероксидному) окислению липидов. Включает ферментативное (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, церулоплазмин) и неферментативное (глутатион, лимонная кислота, мочевая кислота, билирубин, трансферрин, β -каротин, витамины А, D, E, Q, C, P) звено.

Аэробный гликолиз – распад глюкозы до CO_2 и H_2O (происходит при наличии кислорода).

Биоэнергетика (биохимическая термодинамика) – раздел биохимии, занимающийся изучением превращения энергии в процессе химических реакций, протекающих в живых организмах.

Гипербилирубинемия – повышенное содержание билирубина в крови.

Гипергликемия – повышенное содержание глюкозы в крови.

Гиперхолестеринемия – повышенное содержание холестерина в крови.

Гипогликемия – пониженное содержание глюкозы в крови.

Гликогеногенез (гликогенез) – синтез гликогена.

Гликогенозы – группа заболеваний, связанных с избыточным накоплением гликогена в печени.

Гликогенолиз – распад гликогена (в мышцах – до L-лактата, в печени – до свободной глюкозы).

Гликозидазы – ферменты, расщепляющие гликозидные связи в молекулах полисахаридов и дисахаридов.

Глюкозурия – наличие глюкозы в моче.

Глюконеогенез – синтез глюкозы из веществ неуглеводной природы (молочной кислоты, глицерина, глюконеогенных аминокислот).

Деаминирование аминокислот окислительное – отщепление от аминокислот аминогруппы в виде аммиака с образованием кетокислот

Декарбоксилирование аминокислот – отщепление от аминокислот CO_2 с образованием биогенных аминов.

Дыхательный контроль – регуляция скорости окислительного фосфорилирования (ОФ) соотношением АТФ/АДФ. Увеличение данного соотношения повышает скорость ОФ, а уменьшение – снижает.

Катаболизм – часть общего процесса обмена веществ, которая заключается в разрушении веществ, составляющих организм человека, в распаде составных частей органов, тканей, клеток и сопровождается выведением конечных продуктов обмена из организма. Протекает с выделением энергии.

Кетогенез – синтез кетоновых тел.

Кетоновые тела – ацетоуксусная кислота, D-β-гидроксимасляная кислота и ацетон. Синтезируются в печени. Источник энергии для мозга, скелетных мышц, сердечной мышцы, почек.

Кетоз – повышенное содержание кетоновых тел в организме.

Лактоацидоз – смещение реакции среды (рН) в кислую сторону из-за повышенного содержания в организме молочной кислоты (лактата).

Липаза панкреатическая – фермент, вырабатываемый поджелудочной железой и осуществляющий в тонком отделе кишечника расщепление сложноэфирных связей в молекулах триацилглицеринов (жиров).

Липогенез – синтез липидов.

Липолиз – распад липидов.

Макроэргические соединения – вещества, гидролиз которых приводит к выделению более 7 ккал/моль (≈ 30 кДж/моль) энергии.

Окислительное фосфорилирование – окислением в дыхательной цепи восстановленных коферментов НАДН(H^+) и ФАДН₂, сопряженное с фосфорилированием АДФ и образованием АТФ.

Пептидазы – ферменты, расщепляющие пептидные связи в молекулах белков и пептидов.

Перекисное (пероксидное) окисление липидов (ПОЛ) – окисление активными формами кислорода ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран.

Протеинурия – наличие белка в моче.

Протеолиз – распад белков.

Свободное окисление – окисление, не сопряженное с образованием АТФ. Выделяющаяся при окислении субстратов энергия рассеивается в виде тепла.

Субстратное фосфорилирование:

– в гликолизе – перенос фосфатной группы от 1,3-дифосфо-глицерата и фосфоенолпирувата на АДФ с образованием АТФ;

– в цикле Кребса – фосфорилирование ГДФ с образованием ГТФ, сопряженное с превращением активной янтарной кислоты (сукцинил-КоА) в янтарную кислоту (сукцинат).

Трансаминирование – перенос аминогруппы ($-\text{NH}_2$) с аминокислоты на кетокислоту с образованием новой amino- и новой кетокислоты. Связано с окислительным дезаминированием аминокислот. Является одним из путей биосинтеза заменимых аминокислот в организме человека.

Транскрипция – синтез РНК на матрице ДНК.

Трансляция – синтез полипептидной цепи молекулы белка на матрице иРНК.

Фенилкетонурия – наличие фенилпировиноградной кислоты в моче.

Фосфолипазы – ферменты, расщепляющие сложноэфирные связи в молекулах фосфолипидов.

Фосфоролиз гликогена – распад гликогена, протекающий при участии фосфорной кислоты.

Энергетический заряд клетки – отношение уровня АТФ к суммарному содержанию АДФ и АМФ ($\text{АТФ}/(\text{АДФ}+\text{АМФ})$).

МГПУ им. И.П.Шамякина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература:

1. Березов, Т. Т. Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.
2. Биологическая химия: учебник / В.К. Кухта [и др.]; под ред. А.Д. Тагановича. – Минск: Асар, М. : Изд-во БИНОМ, 2008. – 688 с.
3. Кнорре, Д.Г. Биологическая химия : учебник / Д.Г. Кнорре, С. Д. Мызина. – 3-е изд. – М. : Высшая школа, 2000. – 479 с.
4. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём; пер. Л. В. Козлова, Е. С. Левиной, П. Д. Решетова ; под ред. П. Д. Решетова, Т. И. Сорокиной. – М. : Мир, 2000. – 448 с.
5. Михайлов, С. С. Спортивная биохимия : учебник для вузов и колледжей физической культуры / С. С. Михайлов. – 2-е изд. – М. : Советский спорт, 2004. – 220 с.
6. Николаев, А. Я. Биологическая химия : учебник / А. Я. Николаев. – М. : Мед. информ. агенство, 2004. – 566 с.
7. Проскурина, И. К. Биохимия : учеб. пособие / И. К. Проскурина. – Минск : ВЛАДОС–ПРЕСС, 2004. – 236 с.
8. Филиппович, Ю. Б. Основы биохимии : учебник / Ю. Б. Филиппович. – 4-е изд. – М. : Агар, 1999. – 512 с.

Дополнительная литература:

9. Белясова, Н. А. Биохимия и молекулярная биология : учеб. пособие. – Минск : Книжный дом, 2004. – 416 с.
10. Биохимия : учебник / Т. Л. Алейникова [и др.]; под ред. Е.С. Северина. – М. : ГЭТАР-Медиа, 2007. – 784 с.
11. Биохимия человека : в 2 т. / Р. Мари [и др.]. – М. : Мир, 1993. – Т. 1. / Пер. В. В. Борисова и Е. В. Дайниченко; под ред. Л. М. Гинопмана. – 384 с.; Т. 2. / Пер. М. Д. Гроздовой, Р. Б. Капнер, А. Л. Остермана, А. С. Серпинской и Л. Г. Тер-Саркисян; под ред. Л. М. Гинопмана и В. И. Кондрора. – 415 с.
12. Горбатова, К. К. Биохимия молока и молочных продуктов / К. К. Горбатова. – 3-е изд. – СПб : ГИОРД, 2004. – 320 с.
13. Морозкина, Т. С. Витамины : Краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей / Т. С. Морозкина, А. Г. Мойсеенок. – Минск : ООО «Асар», 2002. – 112 с.
14. Мохан, Р. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки. – Киев : Олимпийская литература, 2001. – 296 с.
15. Пищевая химия : учебник : в 2 кн. / А. П. Нечаев [и др.] ; под ред. А. П. Нечаева. – 4-е изд. – СПб. : ГИОРД, 2007. – 640 с.

16. Страйер, Л. Биохимия : в 3 т. / Л. Страйер. – М. : Мир, 1984–1985. – Т. 1 / Пер. М. Д. Гроздовой ; под ред. С. Е. Северина. – 1984. – 232 с. ; Т. 2. / Пер. Р. Б. Капнер, А. М. Колчинского; под ред. С. Е. Северина. – 1985. – 312 с. ; Т. 3. / Пер. М. Д. Гроздовой, А. М. Колчинского ; под ред. С. Е. Северина. – 1985. – 400 с.

17. Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия : учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. – 4-е изд. – М. : Дрофа, 2005. – 542 с.

18. Чиркин А. А. Практикум по биохимии : учеб. пособие / А. А. Чиркин. – Минск : Новое знание, 2002. – 512 с.

19. Чиркин, А. А. Биохимия : учебное руководство / А. А. Чиркин, Е. О. Данченко. – М. : Мед. лит., 2010. – 624 с.

20. Эллиот, В. Биохимия и молекулярная биология / В. Эллиот, Д. Эллиот ; пер. О. В. Добрыниной [и др.]; под ред. А. И. Арчакова [и др.]. – М. : МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002. – 446 с.

21. Запасание аминокислот. Физиология белков плазмы крови // Физиология человека [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа : <http://www.meduniver.com/Medical/Physiology>. – Дата доступа : 30.07.2012.

МГТУ ИМ. И.П.ШУВАЛОВА

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

S-Аденозилметионин (SAM) 87
Аденин 121
Аденозиндифосфат 13–15, 19–21, 23, 33, 45, 47, 52, 62, 64, 78, 80, 83–85
Аденозинмонофосфат 35, 66, 111, 121
Аденозинтрифосфат 13–16, 19–21, 23, 31–35, 37–39, 45–50, 52, 54, 62, 64–70, 76, 78, 80, 83–85, 110, 111
Адреналин 51, 52
Активированная жирная кислота (ацил-КоА) 66, 67, 69
Активная уксусная кислота (ацетил-КоА) 11, 12, 17, 20–24, 38, 65–71, 76, 77, 78, 80
Активные формы кислорода 89
Активный транспорт 29, 30
 α -Аланин 47, 103
 β -Аланин 122
Аланинаминотрансфераза (АлТ) 103, 104
 α -Амилаза 27
Амилло- α -1,6-гликозидаза 27
 γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) 105
Аминоацидурия 124
Аминопептидазы 98
Амины биогенные 104, 105
Амфиболизм 10
Анаболизм 10
Антиоксидантная система 90
Арахидоновая кислота 82
Аргинин 108, 109
Аргининоянтранная кислота 108, 109
Аспарагин 107
Аспарагиновая кислота (аспартат) 104, 107–109, 123
Аспаргатаминотрансфераза (АсТ) 104
Ацетон 73, 74
Ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) 73–76
Ацилкарнитин 67
Ацилпереносающий белок (АПБ-SH) 77–79

Б

Баланс азотистый 95, 96
Белки-транспортёры глюкозы (ГЛЮТ) 30, 31

Белковая потребность 95

Биоэнергетика 12, 13

Биливердин 114, 115, 118

Билирубин 114–119

В

Вердоглобин 114

Г

Гемоглобин 24, 35, 113, 114, 121

Гидрокортизон 51, 52

D- β -гидроксibuтират (D- β -гидроксимасляная кислота) 73–76

Гипергликемия 53

Гипогликемия 54

Гипоксантин 121

Гистамин 105

Гистидин 105

Гликоген 35–37, 48–50, 54

Гликогеногенез 48–50

Гликогеноз 54

Глюкогенные аминокислоты 100, 101

Гликогенолиз 35–37

Глюконеогенез 44–48

Гликолиз 31–35

Глицеральдегид-3-фосфат 32, 33, 35, 38, 41–43, 45, 48, 63, 64, 66, 84

Глицерин 47, 62–66, 83

Глицеролфосфат 62, 64–66, 83, 84

Глутаминовая кислота (глутамат) 47, 103–107

Глутамин 107, 123

Глутатион 40, 54, 90

Глюкагон 51, 52

Глюкоза 29–33, 44–48, 63, 84

Глюкозо-1-фосфат 35–37, 49, 50

Глюкозо-6-фосфат 13, 14, 32–34, 36–40, 43–45, 48–50, 63

Глюкозурия 53

Гормон роста 51, 52

Гуанин 121

Гуанозинмонофосфат 121

Гуанозиндифосфат 21–23, 45

Гуанозинтрифосфат 15, 21–23, 45, 46, 110–112

Д
Дезаминирование аминокислот 102–104
Декарбоксилирование аминокислот 104, 105
Дезоксирибонуклеотиды 120, 121
Диабет сахарный инсулинзависимый 53
Диабет сахарный инсулиннезависимый 53
Диацилглицерин 83, 86
Дигидроксиацетонфосфат 32, 33, 35, 45, 47, 48, 64, 84
Дипептидазы 98
1,3-дифосфоглицерат 16, 32–35, 37, 38, 45, 46, 64–66
2,3-дифосфоглицерат 35
Диффузия облегченная 29, 30
Дыхательный контроль 20

Ж
Желтухи 117–120
Желчные кислоты 58, 59, 61
Желчные пигменты 114–119

И
Изоцитрат (изолимонная кислота) 21–23
Инсулин 51, 52

К
Карбамоилфосфат 107–109
Карбоксибиотин 78
Карбоксипептидазы 98
Карнитин 67
Катаболизм 10
Кетогенные аминокислоты 100, 101
 α -Кетоглутаровая кислота 12, 47, 21–23, 103, 104, 106
Кетоз 76
Кетоновые тела 73–76
Коэнзим Q (убихинон) 18
Креатинфосфат 17
Ксантин 121
Ксилулозо-5-фосфат 41–43

Л
Лактаза 28, 29
Лактоза 28, 29
L-лактат (L-молочная кислота) 31–34, 36, 44–46, 54

Лактоацидоз 54
Линолевая кислота 70, 71, 82
Линоленовая кислота 82
Липаза 58, 59
Липопротеины 61, 62, 84, 89

М
Макроэргические соединения 15–17
L-малат (L-яблочная кислота) 21–23
Малонил-КоА 78–81
Мальтаза 27
Мальтоза 27
Метаболизм 11
 β -Моноацилглицерин 59, 61, 82, 83
Мочевая кислота 121, 122
Мочевина 107–109

Н
Нуклеозидтрифосфаты 15, 110

О
 β -Окисление жирных кислот 66–72
Окисление биологическое 14
Окисление свободное 17
Окисление перекисное 89, 90
Оксалоацетат (щавелево-уксусная кислота) 12, 21–24
Олеиновая кислота 70, 79, 82
Орнитиновый цикл 107–109

П
Пальмитиновая кислота 77, 79–81
Пепсин 96, 97
Пепсиноген 96, 97
Пентозофосфатный путь 39–44
Пиридоксальфосфат 103–105
Пируват (пировиноградная кислота) 33–35, 37–39, 45, 47, 64–66, 103
Подагра 122
Протеинурия 124

Р
Рекогниция 110, 111
Рибонуклеотиды 120, 121
Рибозо-5-фосфат 41–43
Рибулозо-5-фосфат 39, 41–43

С

Сахараза 28
Сахароза 28
Седогептулозо-7-фосфат 41–43
Стеариновая кислота 68, 81, 82
Синтез жирных кислот 77–82
Синтез триацилглицеринов 82–85
Синтез фосфолипидов 85–88
Стеркобилин 117–120
Стеркобилиноген 117–119
Сукцинат (янтарная кислота) 21–23
Сукцинил-КоА (активная янтарная кислота) 17, 21–24
Сфинголипиды 88

Т

Тимин 122
Токоферол 90
Трансаминирование 103, 104
Транскрипция 110
Тиоэфир 17
Трансляция 111–113
Триацилглицерины 58, 59, 82–85
Трипсин 96–98
Трипсиноген 96–98

У

УДФ-глюкуроновая кислота 115, 116
УДФ-глюкоза 49, 50
Урацил 122
Уридинмонофосфат 121
Уридиндифосфат 50
Уридинтрифосфат 15, 49, 50
Уробилиноген 117, 118

Ф

Фенилкетонурия 124
Фосфатидилхолин 86, 87
Фосфатидилсерин 86, 87
Фосфатидилэтаноламин 86, 87
Фосфатидная кислота 83
2-Фосфоглицерат 33, 34, 45, 64
3-Фосфоглицерат 33, 34, 37, 38, 45, 46, 64–66
6-Фосфоглюконат 39, 43
6-Фосфоглюконолактон 39, 43

Фосфоенолпируват 16, 33, 34, 37, 38, 45, 46, 64–66
Фосфолипазы 59, 60
Фосфолипиды 59, 60, 85–88
Фосфорилирование:
- субстратное 21–23, 33, 34
- окислительное 17–20
Фосфоролит гликогена 35
Фруктозо-6-фосфат 32–34, 37, 38, 41–43, 45, 48, 52, 63, 64
Фруктозо-1,6-дифосфат 32–34, 37, 38, 43, 45, 48, 63, 64
Фруктозо-2,6-дифосфат 52
Фумарат (фумаровая кислота) 21–23, 108, 109

Х

Хемиосмотическая теория 19
Хиломикроны 61, 62, 84
Химотрипсин 96, 98
Химотрипсиноген 96, 98
Холин 85
Холестерин 60, 61, 88, 89

Ц

ЦДФ-холин 85, 86
Цепь дыхательная 17–20
Цикл глюкозо-аланиновый 47
Цикл Кори (глюкозо-лактатный) 44
Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот) 20–24
Цис-аконитат (цис-аконитовая кислота) 21, 22
Цистеин 105
Цитидинмонофосфат 121
Цитидинтрифосфат 15, 85
Цитозин 122
Цитохромы 17–19, 40
Цитрат (лимонная кислота) 21–23
Цитруллин 108

Э

Энергетический заряд клетки 35
Эритрозо-4-фосфат 41–43