



**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БИОХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному интегрированному экзамену «Крок 1. Фармация» по **модулю 1** «Общие закономерности метаболизма. Метаболизм углеводов, липидов и его регуляция» для студентов фармацевтического факультета специальности 7.12020101 «Фармация»

Запорожье
2014

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БИОХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному интегрированному экзамену «Крок 1. Фармация» по модулю 1 «Общие закономерности метаболизма. Метаболизм углеводов, липидов и его регуляция» для студентов фармацевтического факультета специальности 7.12020101 «Фармация»

Студента _____
(Ф.И.О.)

_____ группы _____ курса

Запорожье
2014

Учебное пособие «Биологическая химия. Модуль 1. «Общие закономерности метаболизма. Метаболизм углеводов, липидов и его регуляция»» для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному интегрированному экзамену «Крок 1. Фармация» для студентов фармацевтического факультета специальностей 7.12020101 «Фармация» и 7.12020104 «Технологии парфюмерно-косметических средств» было рассмотрено Центральным методическим советом Запорожского государственного медицинского университета и рекомендовано в качестве официального материала (протокол № 4 от 22.05.2014 г.).

Составители:

д.х.н., проф. Александрова Екатерина Вячеславовна
к.б.н., доц. Макоед Ольга Борисовна
д.б.н., доц. Швец Владимир Николаевич
к.б.н., доц. Крисанова Наталья Викторовна
к.фарм.н., ст. преп. Шкода Александр Станиславович
к.фарм.н., ас. Евсеева Людмила Владимировна
к.фарм.н., ас. Черчесова Александра Юриевна
к.фарм.н., ас. Юрченко Дарья Николаевна

Под общей редакцией д.х.н., проф. Александровой Е.В.

Рецензенты:

Прийменко Борис Александрович – профессор кафедры органической и биоорганической химии, д.фарм.н.

Приходько Александр Борисович – заведующий кафедрой медбиологии, паразитологии и генетики, д.б.н., доцент.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития образования в Украине тестовый контроль интенсивно развивается и распространяется, а использование тестовых технологий занимает особое место в разработке и внедрении в учебный процесс новых подходов к оцениванию достижений студентов и выявлению уровня знаний. Предлагаемая методическая разработка является необходимым материалом для успешной подготовки к сдаче лицензионного интегрированного тестового экзамена «Крок 1. Фармация» по биологической химии для студентов фармацевтических факультетов специальностей 7.12020101 «Фармация» и 7.12020104 «Технология парфюмерно-косметических средств». Тетрадь охватывает всю учебную программу. Вначале каждой темы студентам предлагается краткий теоретический материал по теме, затем – блок тестов, на который необходимо самостоятельно найти ответ и обосновать его. Указанная работа публикуется на русском языке, что делает её общедоступной не только для отечественных студентов, но и для русскоговорящих иностранных студентов.

1. ТЕМА: АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ, СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, КЛАССИФИКАЦИЯ И ФУНКЦИИ ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ БЕЛКОВ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.

Белки — высокомолекулярные природные полимеры, состоящие из аминокислотных остатков (АК), соединенных пептидной связью; являются главной составной частью живых организмов и молекулярной основой процессов жизнедеятельности.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

I. Функциональная (по функции, выполняемой белком в организме)

1. Каталитические (более 3000 белков — ферменты).
2. Сократительные (актин, миозин и т. д.).
3. Структурные (белки плазматических мембран, коллаген, эластин и др.).
4. Транспортные (транспорт веществ в крови и клетке: гемоглобин, цитохром с, липопротеины и др.).
5. Защитные (фибриноген, лизоцим – фактор естественной резистентности организма, интерферон – синтезируется организмом против вирусной инфекции).
6. Регуляторные (гистоны стабилизируют структуру ДНК и регулируют функционирование генома; белки теплового шока, стрессовые белки; факторы роста и дифференцировки клеток и др.).
7. Гормональные (кальцитонин, инсулин, соматотропный гормон и др.).
8. Буферные (гемоглобиновый белковый буфер, поддержание рН крови).
9. Резервные (казеин, овальбумин и др.).
10. Рецепторные (родопсин, хеморецепторы и др.).
11. Белки, поддерживающие онкотическое давление в клетках и крови (альбумины).
12. Энергетические (в очень малой степени, т. к. продукты гидролиза белка служат источником энергии только в особых условиях, например, при голодании).

II. По форме молекулы

1. Глобулярные или шаровидные (представляют собой сферические молекулы, водорастворимы, выполняют динамические функции: ферменты, иммуноглобулины, транспортные белки – гемоглобин, альбумины). При образовании глобулярных белков гидрофобная часть полипептидной цепи располагается внутри структуры, а гидрофильная – снаружи. Наличие полярных остатков аминокислот на поверхности глобулярных белков обуславливает их растворимость в водных растворах.

2. Фибриллярные или нитевидные (имеют палочкообразную вытянутую форму, нерастворимы в воде, так как в состав входят в основном гидрофобные аминокислоты, физически прочные, выполняют структурные и защитные функции: коллаген, эластин, β -кератин).

III. По степени сложности молекулы

1. Простые (состоят только из аминокислот).
2. Сложные (в состав белка, кроме АК, входит небелковое вещество — протетическая группа).

ФУНКЦИИ ПЕПТИДОВ

Пептиды - соединения, состоящие из нескольких десятков аминокислот, связанных пептидными связями. Количество аминокислот в составе пептидов может сильно варьировать. Пептиды, содержащие до 10 аминокислот, называют «олигопептиды». Пептиды, содержащие более 10 аминокислот, называют «полипептиды», а полипептиды, состоящие из более чем 50 аминокислотных остатков, обычно называют белками.

Открытые и изученные в настоящее время пептиды можно разделить на группы по их основному физиологическому действию:

1. Пептиды, обладающие гормональной активностью (окситоцин, вазопрессин, рилизинг-гормоны гипоталамуса, глюкагон и др.).
2. Пептиды, регулирующие процесс пищеварения (гастрин, холецистокинин, секретин и др.).
3. Пептиды, регулирующие тонус сосудов и артериальное давление (брадикинин, калидин, ангиотензин II).
4. Пептиды, регулирующие аппетит (лептин, нейропептид Y, меланоцитстимулирующий гормон, β -эндорфины).
5. Пептиды, обладающие обезболивающим действием (энкефалины, эндорфины и другие опиоидные пептиды). Обезболивающий эффект этих пептидов в сотни раз превосходит анальгезирующий эффект морфина.
6. Пептиды, участвующие в регуляции высшей нервной деятельности, в биохимических процессах, связанных с механизмами сна, обучения, памяти, возникновения чувства страха, радости и т.д. (β -эндорфин).

Мономерами белков и пептидов являются протеиногенные аминокислоты (19 α -АК (аминогруппа находится в α -положении) и пролин, который является иминокислотой).

Непротеиногенные АК не обнаруживаются в составе белков, но выполняют другие важные функции в организме. Например, орнитин, цитруллин являются промежуточными метаболитами в биосинтезе мочевины.

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ

I. По строению радикала

1. *Ациклические, алифатические* (в зависимости от количества амино- и карбоксильных групп):

- Моноаминокарбоновые (глицин-гли, аланин-ала, лейцин-лей, изолейцин-иле, валин-вал, содержащие гидроксильную группу - треонин-тре и серин-сер, содержащие серу - метионин-мет и цистеин-цис);
- Моноаминодикарбоновые (аспаргиновая кислота-асп, глутаминовая кислота-глу);
- Диаминомонокарбоновые (лизин-лиз, аргинин-арг);
- Диаминодикарбоновые (цистеин-цис).

2. Циклические:

- Карбоциклические (ароматические) – фенилаланин-фен, тирозин-тир.
- Гетероциклические:
 - с первичной аминогруппой в боковой цепи – триптофан-три, гистидин-гис;
 - иминокислота – пролин-про.

II. По кислотно-основным свойствам

1. Кислые (асп, глу).
2. Основные (лиз, арг, гис).
3. Нейтральные (все остальные).

III. По полярности

1. Неполярные (гидрофобные) (ала, вал, лей, мет, про, иле, три, фен).
2. Полярные:
 - а) незаряженные (гидрофильные) (сер, тре, цис, гли, тир, асп, глн);
 - б) заряженные:
 - отрицательно заряженные (глу, асп);
 - положительно заряженные (лиз, арг, гис).

IV. По биологической ценности

1. Незаменимые (эссенциальные) аминокислоты, которые не могут синтезироваться в организме и должны поступать с пищей. Они необходимы для обеспечения и поддержания роста: вал, иле, лей, лиз, мет, тре, три, фен.
2. Частично заменимые аминокислоты (арг и гис) синтезируются сложным путём в небольших количествах. Большая их часть должна поступать с пищей.
3. Условно заменимые (тир и цис). Для их синтеза требуются незаменимые аминокислоты фенилаланин и метионин соответственно

4. Заменяемые аминокислоты – синтезируются в организме для обеспечения биологических потребностей: ала, асп, асп, глу, глн, гли, про, сер.

V. На основе метаболических превращений

1. Гликогенные, углеродный скелет которых является предшественником для синтеза глюкозы или гликогена (ала, арг, асп, глу, гли, гис, мет, про, сер, тре, вал, цис).

2. Кетогенная аминокислота - лей, которая является предшественником для синтеза липидов.

3. Гликогенные и кетогенные, углеродный скелет которых может является предшественником как для синтеза глюкозы так и липидов (иле, лиз, фен, три, тир).

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА БЕЛКИ И АМИНОКИСЛОТЫ

Цветные реакции применяются для установления белковой природы веществ, идентификации белков и определения их аминокислотного состава в различных биологических жидкостях. В клинической лабораторной практике эти методы используются для определения количества белка в плазме крови, аминокислот в моче и крови, для выявления наследственных и приобретенных патологий обмена белков и аминокислот у новорожденных.

Биуретовая реакция на пептидную связь (реакция Пиотровского).

В основе ее лежит способность пептидных связей (-CO-NH-) образовывать с сульфатом меди в щелочной среде окрашенные комплексные соединения, интенсивность окраски которых зависит от длины полипептидной цепи. Раствор белка дает сине-фиолетовое окрашивание, а продукты его неполного гидролиза - розовое.

Биуретовую реакцию используют для обнаружения в растворе белков и пептидов, а также для их количественного определения (положительный результат дают вещества, содержащие в своём составе не менее двух пептидных связей).

Нингидриновая реакция.

Сущность реакции состоит в образовании соединения, окрашенного в сине-фиолетовый цвет, состоящего из нингидрина и продуктов гидролиза аминокислот. Эта реакция характерна для аминогрупп в α -положении, присутствующих в природных аминокислотах и белках.

Ксантопротеиновая реакция.

При добавлении к раствору белка концентрированной азотной кислоты и нагревании появляется желтое окрашивание, переходящее в присутствии щелочи в оранжевое. Сущность реакции состоит в нитровании бензольного кольца циклических аминокислот азотной кислотой с образованием нитросоединений, выпадающих в осадок. Реакция выявляет наличие в белке ароматических аминокислот - фен, тир.

Реакция Миллона.

Специфическая реакция на наличие гидроксильной группы в ароматическом кольце тирозина. В условиях нагревания фенолов и их производных с реактивом Миллона (смесь нитратов ртути (I) и (II)) образуются ртутные производные кирпично-красного цвета.

Реакция Адамкевича.

Аминокислота триптофан в кислой среде, взаимодействуя с альдегидами кислот, образует продукты конденсации красно-фиолетового цвета.

Реакция Фоля.

Аминокислоты, содержащие сульфгидрильные группы - SH, подвергаются щелочному гидролизу с образованием сульфида натрия Na_2S . Последний, взаимодействуя с плюмбитом натрия (образуется в ходе реакции между ацетатом свинца и NaOH), образует осадок сульфида свинца PbS черного или бурого цвета.

СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ

Кислотно-основные свойства

1. Амфотерность

Аминокислоты имеют 2 функциональные группы с противоположными свойствами: кислую карбоксильную и основную аминогруппу. Поэтому в водном растворе аминокислоты существуют в виде биполярного иона (рис. 1).

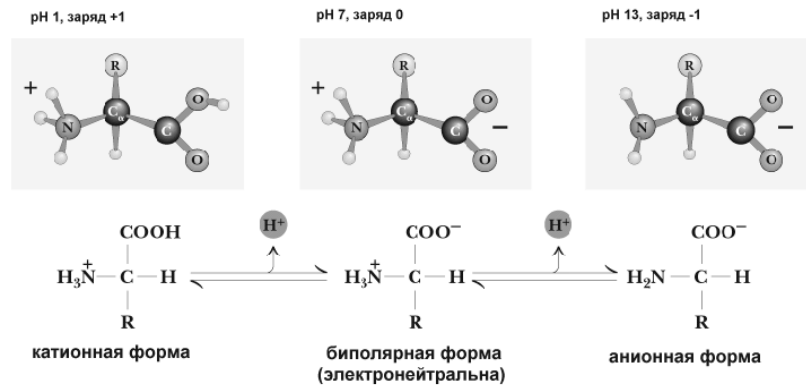


Рис. 1. Анионная, биполярная и катионная форма аминокислот в водных растворителях.

При добавлении в раствор аминокислот дополнительного количества протонов (кислоты) подавляется диссоциация карбоксильных групп и увеличивается количество NH_3^+ -групп. Аминокислоты при этом переходят в катионную форму (приобретают положительный заряд). При добавлении щелочи, наоборот, увеличивается диссоциация карбоксильных групп. Аминокислоты переходят в анионную форму (приобретают отрицательный заряд). Изменяя, таким образом, рН раствора, можно изменять заряд молекул аминокислот.

Нейтральные аминокислоты в воде не имеют заряда. Дикарбоновые аминокислоты имеют две карбоксильные группы, которые диссоциируют, отдавая 2 протона, но поскольку у них только одна аминогруппа, принимающая один протон, то такие аминокислоты ведут себя как кислоты и раствор их имеет кислую реакцию. Сам ион аминокислоты заряжается отрицательно.

Диаминомонокрбоновые аминокислоты реагируют в водном растворе как слабые основания, так как один протон, который освобождается при диссоциации карбоксильной группы таких аминокислот, связывается с одной из аминогрупп, а вторая аминогруппа связывает протон из водного окружения, в результате увеличивается количество OH^- групп и повышается рН. Заряд иона таких аминокислот будет положительным.

Добавляя к раствору аминокислоты определенное количество кислоты или щелочи, можно изменить их заряд. При определенном значении рН наступает такое состояние, при котором заряд аминокислоты становится нейтральным. Такое значение рН получило название **изоэлектрической точки (ИЭТ)**, концентрация АК при этом не влияет на величину ИЭТ. При значении рН, равном изоэлектрической точке, аминокислоты не перемещаются в электрическом поле. Если рН ниже изоэлектрической точки, катион аминокислоты движется к катоду, а при рН выше ИЭТ анион аминокислоты — к аноду. На этих свойствах аминокислот основана возможность разделения их в электрическом поле (электрофорез). Кислые аминокислоты имеют ИЭТ в слабокислой среде, основные — в слабощелочной, а нейтральные — в нейтральной.

2. Стереизомерия

Обусловлена наличием у аминокислоты асимметричного атома углерода (называется хиральный центр) (рис. 2).

По абсолютной конфигурации (эталон — глицериновый альдегид).

АК могут быть L- или D-стереоизомеры (рис. 3). В состав белков организма входят только L-стереоизомеры аминокислот.

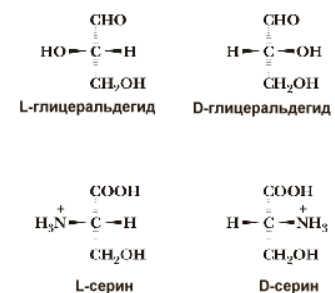
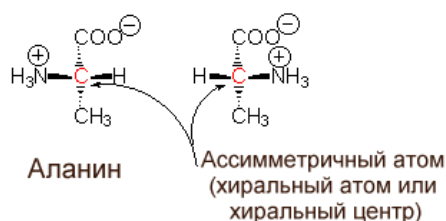


Рис. 2. Асимметрический атом углерода у аминокислот.

Рис. 3. L- и D-стереоизомеры АК.

3. Спектральные свойства

Все аминокислоты поглощают свет в инфракрасной области спектра. Три циклических аминокислоты (фенилаланин, тирозин и триптофан) поглощают свет в ультрафиолетовой области при 280 нм.

УРОВНИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ

Первичная структура — это конфигурация полипептидной цепи, которая формируется в результате образования *пептидной связи* между остатками АК (рис. 4).

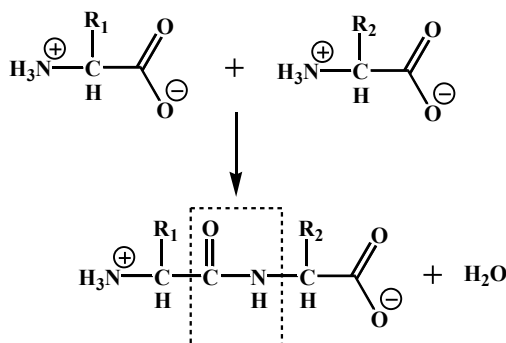


Рис. 4. Образование пептидной связи.

Постулаты (принципы формирования пептидной связи), сформулированные *Л. Поллингом* и *Р. Кори*:

- 1) атомы, образующие пептидную связь, копланарны (расположены в одной плоскости); вращение атомов или групп атомов вокруг пептидной связи невозможно;
- 2) принцип эквивалентности вклада АК-остатков в образование пептидной связи и, тем самым, в образование полипептидной цепи (исключение пролин);
- 3) принцип максимума водородных связей.

Первичную структуру белка стабилизируют (поддерживают) ковалентные:

- пептидные связи (между АК-остатками);
- дисульфидные связи (между свободными –SH-группами цистеина).

Первичная структура белка несет информацию о его пространственной структуре.

Вторичная структура белка — локальная конформация, обусловленная вращением отдельных участков полипептидной цепи вокруг одинарных ковалентных связей.

Основные связи, которые стабилизируют вторичную структуру — *водородные*

Виды вторичной структуры:

- *α-спираль* (правозакрученная)

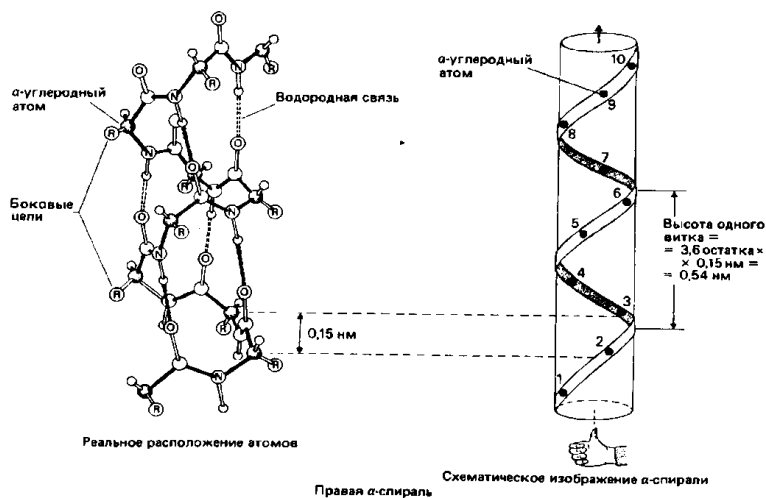


Рис. 5. Вторичная структура белка: α -спираль (основной тип связи - водородная).

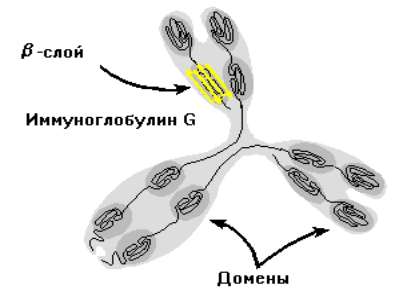
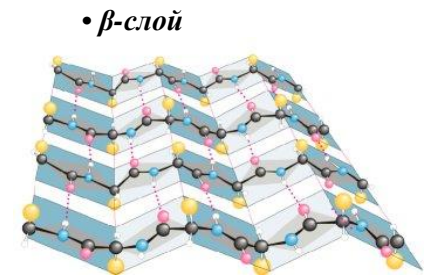
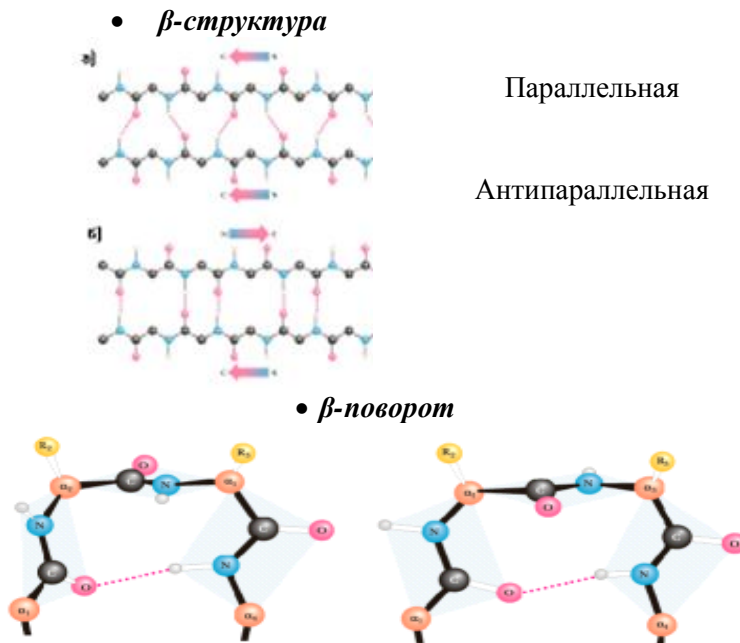


Рис. 6. Вторичная структура белка: β -складчатость (основной тип связи - водородная).

Рис. 7. Доменная организация иммуноглобулина G.

Несколько участков полипептидной цепи, организованных в пространстве в форме α -спирали (рис. 5) или β -структуры (рис. 6), могут объединяться, формируя **надвторичную структуру**. В результате в молекуле белка образуются домены (функциональные или структурные) (рис. 7).

Третичная структура белка — это расположение в пространстве всей полипептидной цепи, отдельные участки которой имеют собственную локальную конформацию (рис. 8).

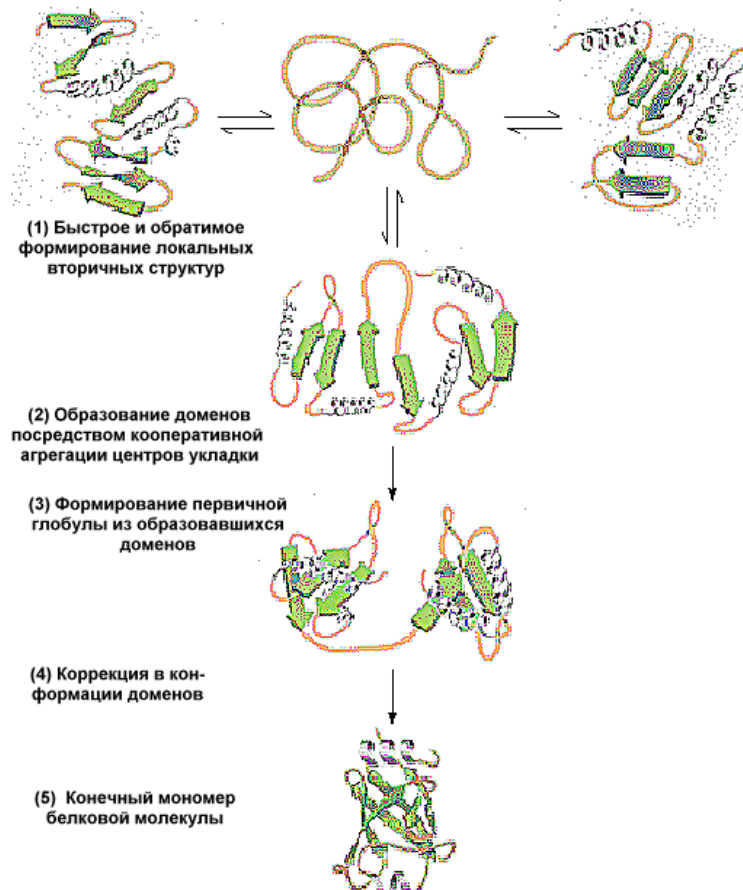


Рис. 8. Этапы формирования третичной структуры.

Поддержанию третичной структуры белка способствуют *гидрофобные* связи, которые образуются внутри молекулы. В образовании этих связей принимают участие неполярные радикалы аминокислот. Могут также образовываться другие нековалентные связи.

У белка, имеющего третичную структуру, на поверхности молекулы формируется участок, который может присоединять к себе другие молекулы, называемые лигандами. Этот участок называется **активный центр** и формируется из радикалов аминокислот, которые сближаются друг с другом при формировании третичной структуры. Высокая специфичность взаимодействия белка с лигандом обеспечивается *комплементарностью* структуры активного центра структуре лиганда.

Четвертичная структура формируется при объединении нескольких полипептидных цепей, имеющих третичную структуру. Образованный таким образом белок обладает новой функцией (рис. 9).

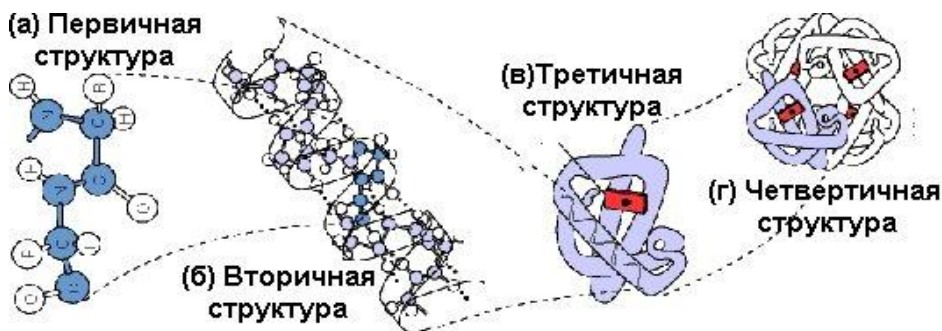


Рис. 9. Четвертичная структура белка.

Белки с четвертичной структурой (например гемоглобин) называются олигомерными, а составляющие их индивидуальные полипептидные цепи — протомерами или мономерами. Такие соединения стабилизируются водородными связями и электростатическими взаимодействиями между АК-остатками, расположенными на поверхности протомеров.

Изучение пространственной структуры белка осуществляется с помощью рентгеноструктурного анализа.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОСТЫХ БЕЛКОВ

В основу классификации положены физико-химические свойства и своеобразие аминокислотного состава белков.

Протамины. Это относительно небольшие белки с молекулярной массой до 10 000 Да. В составе молекулы этих белков содержится до 85 % аминокислот с положительно заряженными радикалами (обычно аргинин) и ограниченный набор (6-8) других аминокислот, что обуславливает их основные свойства.

Протамины растворимы в слабых растворах кислот, не осаждаются при кипячении, имеют изоэлектрическую точку при pH 10-12, входят в состав белков нуклеопротеинов, не содержат триптофан и серу.

Гистоны. Представляют собой основные белки с молекулярной массой от 12000 до 20000 Да, содержащие в составе молекулы 20-30% аминокислот с положительно заряженными радикалами (обычно аргинин и лизин). Гистоны не содержат триптофана, растворимы в разбавленных кислотах (0,2 М HCl), осаждаются аммиаком и этанолом, имеют изоэлектрическую точку при pH 8,5.

Гистоны содержатся главным образом в ядрах клеток животных и растений, где играют важную роль в структуре хроматина (нитевидного комплекса ДНК, гистонов и негистоновых белков).

Альбумины относятся к белкам, широко распространенным в животных и растительных организмах. Содержатся эти белки в сыворотке крови, белке яиц, мышцах, молоке.

Альбумины растворяются в воде, из водных растворов высаливаются сульфатом аммония при полном насыщении, при кипячении выпадают в осадок в виде сгустков денатурированного белка.

Глобулины - белки, нерастворимые в воде, но растворимые в разбавленных растворах нейтральных солей (4-10 %); осаждаются из раствора при полунасыщении сульфатом аммония. Представителями этой группы белков являются глобулины сыворотки крови, глобулины молока, яичный глобулин и др.

Проламины - группа хорошо растворимых в 60-80 % водном растворе этанола белков. Они являются растительными белками (наиболее изучен оризенин из риса), характерны исключительно

для семян злаковых, в животном мире не встречаются. Проламины входят в состав клейковины - белкового сгустка, обеспечивающего упругость и эластичность теста.

Глютелины хорошо растворяются в слабых растворах щелочей (0,1-0,2 %), но не растворимы в воде, растворах этанола и нейтральных солей. Эта группа белков, содержится в семенах злаков и других культур, а также в зеленых частях растений. Глютелины вместе с проламинами входят в состав клейковины. Глютелины содержат до 45 % глутаминовой кислоты.

Протеиноиды (склеропротеины). Характерной особенностью протеиноидов является полная нерастворимость в воде, растворах нейтральных солей, разведенных кислотах и щелочах. Протеиноиды относятся к фибриллярным белкам. Эти белки входят в состав кожи, сухожилий, костей, хрящей (коллаген), волос, рогов, копыт, перьев (кератин), паутины и шелковой нити (фиброин). Кератины содержат до 3 % серы.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЛОЖНЫХ БЕЛКОВ

Многие белки в своем составе, помимо аминокислот, могут содержать и небелковые компоненты. Эти соединения в составе белков называют **простетической группой**. Белок без простетической группы называется **апопротеином**. Белковая часть с простетической группой называется **холопротеином**. Простетические группы с белком соединяются разными типами связей.

В зависимости от химического состава простетической группы сложные белки можно разделить на несколько классов.

1. Хромопротеины. В составе белка имеются окрашенные небелковые компоненты. Наиболее распространенными представителями хромопротеинов являются флавопротеины (желтое окрашивание которых обусловлено изоалаксозиновым кольцом рибофлавина – vit B₂) и гемопротеины, красное окрашивание которых обусловлено наличием гема с включенным в него атомом железа: гемоглобин, миоглобин, цитохромы. Простетическая группа хромопротеинов связана с гистидином полипептидной цепи координационными связями. К хромопротеинам относятся и другие белки, содержащие металлы. Например, церулоплазмин - белок, содержащий медь, имеет синюю окраску.

2. Гликопротеины. Это белки, простетическая группа которых содержит углеводы. Углевод соединяется с белковой частью ковалентными связями. В соединении с углеводом участвует ОН-группа аминокислоты серина или треонина. В составе гликопротеинов обнаружено 10 различных моносахаридов: D-галактоза, D-манноза, D-глюкоза, N-ацетилглюкозамин, ацетилгалактозамин, дезоксисахара (L-фруктоза, L-рамноза), D-ксилоза, L-арабиноза. Гликопротеинам принадлежит важная роль в структурной организации клеток и тканей (в частности - соединительной), а также они выполняют защитные функции, например, фактор свертывания крови – фибриноген.

К гликопротеинам также относятся **протеогликаны**, которые состоят из небольшой белковой части с ковалентно присоединенными гетерополисахаридными цепями, содержащими в своих молекулах остатки аminosахаров и уроновых кислот. Углеводные компоненты – гликозаминогликаны – представлены гетерополисахаридами: гиалуриновой кислотой (в стекловидном теле глаза, в суставной жидкости), хондроитинсульфатами (в хрящевой ткани), гепаринсульфатом (на внешней поверхности животных клеток), кератансульфатами (в роговице глаза, костной ткани).

3. Липопротеины. Это белки, простетическая группа которых содержит липиды. Они обеспечивают транспорт липидов в крови, являются компонентами биологических мембран. Инозитолдифосфатсодержащий липопротеин выделен из белого вещества мозга, в состав липопротеинов серого вещества мозга входят сфинголипиды. Связи между белковой частью молекулы и липидом — гидрофобные или ионные.

4. Металлопротеины. Это белки, простетическая группа которых представлена металлами. К медьсодержащим белкам относят цитохромоксидазу, пластоцианин (переносчики электронов), белок крови – церулоплазмин; к железосодержащим – лактоферрин (белок молока), трансферрин (белок крови), ферритин и др. Между белком и простетической группой образуются координационные связи.

5. Нуклеопротеины. Простетическая группа у таких белков — нуклеиновая кислота. Различают дезоксирибонуклеопротеины (простетическая группа — ДНК) и рибонуклеопротеины (простетическая группа — РНК). Им принадлежит важная роль в хранении, передаче и реализации генетической информации. Между белком и молекулой нуклеиновой кислоты образуются ионные связи. Примерами белковых компонентов нуклеопротеинов являются гистоны и протамины,

характеризующиеся низкой молекулярной массой и содержанием аминокислот основного характера (аргинин, лизин, гистидин).

б. Фосфопротеины. Белки, которые содержат в своем составе фосфорную кислоту. Используются для регуляции процессов жизнедеятельности (фосфорилирование / дефосфорилирование). Между белком и остатком фосфорной кислоты формируются сложноэфирные связи, в образовании которых участвует ОН-группа серина.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ

Аминокислотный состав, структура белковой молекулы определяют его свойства. Белки сочетают в себе основные и кислотные свойства, определяемые радикалами аминокислот: чем больше кислых аминокислот в белке, тем ярче выражены его кислотные свойства. Способность отдавать и присоединять H^+ определяют буферные свойства белков: один из самых мощных буферов — гемоглобин в эритроцитах, поддерживающий рН крови на постоянном уровне. Есть белки растворимые (фибриноген), есть нерастворимые, выполняющие механические функции (фиброин, кератин, коллаген). Есть белки активные в химическом отношении (ферменты), есть химически неактивные, устойчивые к воздействию различных условий внешней среды и крайне неустойчивые.

Внешние факторы (нагревание, ультрафиолетовое излучение, тяжелые металлы и их соли, изменения рН, радиация, обезвоживание) могут вызывать нарушение структурной организации молекулы белка - денатурацию.

ДЕНАТУРАЦИЯ – разрушение высших структур белковой молекулы с сохранением первичной структуры и потеря белком нативных физико-химических и биологических свойств. Разрушение первичной структуры может произойти только в результате гидролиза белковой молекулы длительным кипячением в растворе кислоты или щелочи.

Если денатурация не сопровождается разрушением первичной структуры, то она может быть **обратимой**, в этом случае происходит самовосстановление свойственной белку конформации. Такой денатурации подвергаются, например, рецепторные белки мембраны. Процесс восстановления структуры белка после денатурации называется **ренатурацией**. Если восстановление пространственной конфигурации белка невозможно, то денатурация называется **необратимой**.

Факторы, которые вызывают денатурацию:

1. *Химические факторы:* сильные кислоты или щелочи, органические растворители, концентрированные соли, тяжелые металлы.
2. *Физические факторы:* температура, давление, механическое воздействие, ультразвуковое и ионизирующее излучение.

Диализ (метод мембранных сит) – метод очистки белков от низкомолекулярных примесей.

Используют диализную мембрану, которая является полимером и имеет поры определенной величины. Малые молекулы (низкомолекулярные примеси) проходят через поры в мембране, а крупные (белки) задерживаются. Таким образом белки отмывают от примесей.

МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ

Высаливание.

Метод разделения белков, основанный на различиях в их растворимости при разной концентрации соли в растворе. Соли щелочных и щелочно-земельных металлов вызывают обратимое осаждение белков, т.е. после их удаления белки вновь приобретают способность растворяться, сохраняя при этом свои нативные свойства.

Чаще всего для разделения белков методом высаливания используют разные концентрации солей сульфата аммония - $(NH_4)_2SO_4$. Чем выше растворимость белка, тем большая концентрация соли необходима для его высаливания. Например, глобулины выпадают в осадок при полунасыщении, а альбумины при полном насыщении $(NH_4)_2SO_4$.

Разделение белков по молекулярной массе

Гель-хроматография

Хроматографическую колонку заполняют гранулами геля (сефадекс), который имеет поры определенной величины. В колонку вносят смесь белков. Белки, размер которых меньше, чем размер

пор сефадекса, задерживаются в колонке, так как «застревают» в порах, а остальные свободно выходят из колонки. Размер белка зависит от его молекулярной массы (рис. 10).

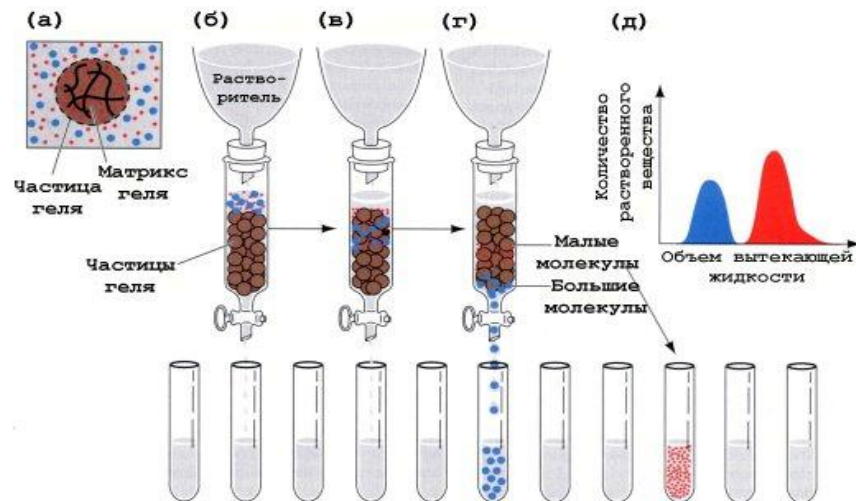


Рис. 10. Метод гель-хроматографии.

Ультрацентрифугирование

Этот метод основан на различной скорости седиментации (осаждения) белковых молекул в растворах с различным градиентом плотности (сахарозный буфер или хлорид цезия) (рис. 11).



Рис. 11. Метод ультрацентрифугирования.

Электрофорез

Данный метод основан на различной скорости миграции белков и пептидов в электрическом поле в зависимости от их заряда.

Носителями для электрофореза могут служить гели, ацетатцеллюлоза, агар, бумага. Под действием электрического тока разделяемые молекулы движутся в геле в зависимости от размера: те из них, которые имеют большие размеры, будут задерживаться при прохождении через поры геля. Меньшие молекулы будут встречать меньшее сопротивление и, соответственно, двигаться быстрее. В результате, после проведения электрофореза, большие молекулы будут находиться ближе к старту, чем меньшие (рис. 12).

Выделение индивидуальных белков

Аффинная хроматография (хроматография по сродству)

Метод основан на способности белков прочно связываться с определенными молекулами (лигандами) нековалентными связями.

Молекулы веществ (лиганды), с которыми специфически должны связываться определенные белки, ковалентно присоединяют к частицам инертного вещества и заполняют им колонку. Затем смесь белков вносят в колонку и искомый белок прочно присоединяется к лиганду. Остальные белки свободно выходят из колонки. Задержанный белок затем можно вымыть из колонки с помощью буферного раствора, содержащего лиганд в свободном состоянии.

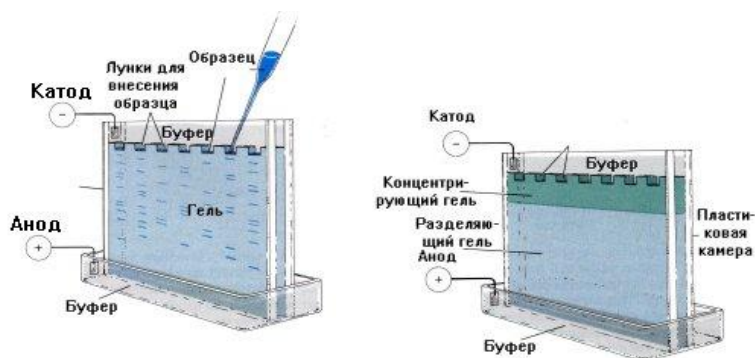


Рис. 12. Электрофорез.

Этот высокочувствительный метод позволяет выделить в чистом виде очень малые количества белка из клеточного экстракта, содержащего сотни других белков.

Используется для выделения и очистки ферментов, иммуноглобулинов, рецепторных белков.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	Через какую группу происходит присоединение фосфорной кислоты к белкам в фосфопротеинах? А. SH-группу цистеина В. NH- группу лизина С. COO-группу глутамина D. OH-группу серина E. CH-группу метионина	
2.	В состав белка входят протеиногенные аминокислоты. В каком положении в их структуре обязательно должна быть аминогруппа? А. δ-положении В. ε-положении С. α-положении D. β-положении E. γ-положении	
3.	При термической обработке пищи наблюдаются необратимые изменения пространственной структуры белка. Этот процесс получил название: А. Ренатурация В. Высаливание С. Гидратация D. Денатурация E. Диализ	

№	Тест:	Пояснения:
4.	<p>Для получения из поджелудочной железы животных фермента амилазы в чистом виде применяют метод аффинной хроматографии с закрепленным на носителе лигандом. Какое вещество используют в качестве лиганда?</p> <p>A. Глюкозу B. Крахмал C. Сахарозу D. Целлюлозу E. Лактозу</p>	
5.	<p>К мембранным белкам, контактирующим с тем или иным биологически активным веществом, передающим информацию внутрь клетки, относят:</p> <p>A. Белки-каналы B. Белки-рецепторы C. Гликокаликс D. Белки-ферменты E. Белки-насосы</p>	
6.	<p>К мембранным белкам, контактирующим с тем или иным биологически активным веществом, передающим информацию внутрь клетки, относят:</p> <p>A. Белки-каналы B. Белки-рецепторы C. Гликокаликс D. Белки-ферменты E. Белки-насосы</p>	
7.	<p>К какому электроду будет перемещаться частица белка при электрофорезе, если его изоэлектрическая точка равна 4,0, а рН составляет 5,0?</p> <p>A. Анод B. Каломельный C. Хлорсеребряный D. Катод E. Платиновый</p>	
8.	<p>Больной находится в отделении «искусственная почка». Укажите метод, который используется для очищения его крови от низкомолекулярных соединений:</p> <p>A. Денатурация B. Высаливание C. Диализ D. Гидролиз E. Электрофорез</p>	

№	Тест:	Пояснения:
9.	<p>Альфа-спираль является одной из форм вторичной структуры белка. Укажите, какие связи стабилизируют эту структуру:</p> <p>A. Ионные B. Межмолекулярного взаимодействия C. Гидрофобные D. Водородные E. Пептидные</p>	
10.	<p>Изоэлектрическая точка (ИЭТ) белка равна 8,3. При каком значении рН электрофоретическая подвижность макромолекулы белка будет равна нулю?</p> <p>A. 8,3 B. 4,7 C. 7,0 D. 11,5 E. 2,3</p>	
11.	<p>Для ускорения заживления раны слизистой оболочки в ротовой полости больному назначен препарат, который представляет собой термостабильный белок, содержащийся у человека в слезах, слюне, грудном молоке матери, а также его можно обнаружить в свежеснесенном курином яйце. Известно, что он представляет собой фактор естественной резистентности организма и называется:</p> <p>A. Иманин B. Комплемент C. Интерлейкин D. Интерферон E. Лизоцим</p>	
12.	<p>Одним из показателей обмена веществ в организме является уровень общего белка в сыворотке крови. Какая реакция обычно используется в клинических лабораториях для определения содержания белка?</p> <p>A. Биуретовая B. Нингидриновая C. Ксантопротеиновая D. Фоля E. Нитропруссидная</p>	

№	Тест:	Пояснения:
13.	<p>Врач, прежде чем назначить больному белковое парентеральное питание, назначил лабораторное исследование электрофоретического спектра белков крови. Какие физико-химические свойства белков использует данный метод?</p> <p>А. Наличие заряда В. Вязкость С. Неспособность к денатурации D. Гидрофильность и способность к набуханию E. Оптическая активность</p>	
14.	<p>При болезни Вильсона-Коновалова нарушается транспорт меди, что приводит к накоплению этого металла в клетках мозга и печени. С нарушением синтеза какого белка это связано?</p> <p>А. Металотионеина В. Гаптоглобина С. Транскобаламина D. Сидерофилина E. Церулоплазмина</p>	
15.	<p>Гемоглобин транспортирует кислород в организм и выводит углекислый газ из него. Укажите, к какому классу сложных белков.</p> <p>А.Metalloпротеинов В. Нуклеопротеинов С. Липопротеинов D. Гликопротеинов E. Хромопротеинов</p>	
16.	<p>В клинической практике для фракционирования белков сыворотки крови и других биологических жидкостей используется метод высаливания. Какие соединения применяются для этой цели?</p> <p>А. Детергенты В. Соли тяжелых металлов С. Кислоты D. Соли щелочных металлов E. Щелочи</p>	

№	Тест:	Пояснения:
17.	<p>Изучение пространственной конформации белков осуществляется с помощью определенного метода. Укажите его.</p> <p>А. Высаливание В. Электрофорез С. Рентгеноструктурный анализ Д. Диализ Е. Изоэлектрической фокусировки</p>	
18.	<p>С целью профилактики тромбозов больному назначен антикоагулянт гепарин. Небелковая часть этого протеогликана представлена:</p> <p>А. Гетерополисахаридами В. Олигосахаридами С. Гомополисахаридами Д. Моносахаридами Е. Липидами</p>	
19.	<p>Укажите уровень структурной организации белковой молекулы, который сохраняется после действия денатурирующих агентов:</p> <p>А. Первичный В. Вторичный С. Третичный Д. Четвертичный Е. Вторичный и третичный</p>	
20.	<p>Укажите основные типы связей, характерные для первичной структуры белковой молекулы:</p> <p>А. Пептидные В. Гидрофобные С. Водородные Д. Дисульфидные Е. Ионные взаимодействия</p>	
21.	<p>Укажите белок крови, содержащий в своем составе медь:</p> <p>А. Церулоплазмин В. Фибриноген С. Тромбин Д. Альбумин Е. Фибринолизин</p>	

№	Тест:	Пояснения:
22.	<p>Укажите принцип, положенный в основу классификации сложных белков:</p> <p>А. Химическая природа белкового компонента</p> <p>В. Аминокислотный состав</p> <p>С. Растворимость</p> <p>Д. Химическая природа протетической группы</p> <p>Е. Способность к ренатурации</p>	
23.	<p>В биохимических лабораториях используют разные методы фракционирования белковых смесей. Укажите метод, который основывается на различии в величине и знаке поверхностного заряда молекул белков:</p> <p>А. Гель-фильтрация</p> <p>В. Аффинная хроматография</p> <p>С. Ионная хроматография</p> <p>Д. Электрофорез</p> <p>Е. Ультрацентрифугирование</p>	
24.	<p>В клинике для парентерального белкового питания, используют препараты гидролизата белков. Питательная ценность гидролизатов определяется по наличию комплекса незаменимых аминокислот. Укажите, какая из перечисленных аминокислот относится к незаменимым:</p> <p>А. Метионин</p> <p>В. Цистеин</p> <p>С. Аланин</p> <p>Д. Серин</p> <p>Е. Глицин</p>	
25.	<p>Структурной особенностью фибриллярных белков является наличие нескольких параллельных полипептидных цепей. Назовите фибриллярный белок, который входит в состав волос, кожи, ногтей.</p> <p>А. Кератин</p> <p>В. Альбумин</p> <p>С. Протромбин</p> <p>Д. Глобулин</p> <p>Е. Гистон</p>	

№	Тест:	Пояснения:
26.	Растворимость большинства глобулярных белков в водных растворах обусловлена наличием на их поверхности: А. Полярных остатков аминокислот В. Неполярных остатков аминокислот С. Пептидных групп D. Бензольных радикалов Е. Гетероциклических радикалов	
27.	Большинство белковых факторов свертывания крови по химической природе являются: А. Гликопротеинами В. Гемопропротеинами С. Флавопротеинами D. Фосфопротеинами Е. Металлопротеинами	
28.	Выберите правильное продолжение фразы: «Незаменимыми аминокислотами» называются те, которые...: А. Положительно заряженные В. Отрицательно заряженные С. Синтезируются в организме D. Не синтезируются в организме Е. Не обладают зарядом	
29.	Аминокислоты, в радикале которых присутствует гидроксильная группа, часто входят в состав активного центра ферментов. Назовите такую аминокислоту: А. Цистеин В. Аланин С. Серин D. Фенилаланин Е. Валин	
30.	Ароматические аминокислоты, которые входят в состав природных белков, можно определить специфической реакцией: А. Ксантинопротеиновой В. Биуретовой С. Фоля D. С реактивом Фелинга Е. Нингидриновой	

№	Тест:	Пояснения:
31.	<p>Укажите принцип, положенный в основу классификации простых белков:</p> <p>А. Особенность первичной структуры</p> <p>В. Термостабильность</p> <p>С. Термолабильность</p> <p>Д. Высокая молекулярная масса</p> <p>Е. Физико-химические свойства</p>	
32.	<p>Укажите сложный белок, выполняющий защитную функцию против вирусной инфекции и при опухолевых поражениях:</p> <p>А. Ферритин</p> <p>В. Трансферрин</p> <p>С. Апоферритин</p> <p>Д. Гемосидерин</p> <p>Е. Интерферон</p>	
33.	<p>Укажите белки сыворотки крови, подвергающиеся высаливанию при 50%-ном насыщении сульфатом аммония:</p> <p>А. Гистоны</p> <p>В. Протамины</p> <p>С. Глутелины</p> <p>Д. Альбумины</p> <p>Е. Глобулины</p>	
34.	<p>Укажите белки сыворотки крови, подвергающиеся высаливанию при 100%-ном насыщении сульфатом аммония:</p> <p>А. Глобулины</p> <p>В. Глутелины</p> <p>С. Альбумины</p> <p>Д. Гистоны</p> <p>Е. Протамины</p>	
34.	<p>Для белковых молекул как для биополимеров характерным является образование нескольких уровней структурной организации. Укажите уровень структурной организации для гемоглобина:</p> <p>А. Четвертичная структура</p> <p>В. β-Складчатая структура</p> <p>С. Третичная структура</p> <p>Д. Первичная структура</p> <p>Е. Вторичная структура</p>	

№	Тест:	Пояснения:
35.	<p>В состав хроматина входят гистоновые белки, которые имеют положительный заряд. Какая из перечисленных аминокислот в большом количестве входит в состав гистоновых белков?</p> <p>A Лизин B Аланин C Валин D Треонин E Серин</p>	
36.	<p>Выберите показатель, который не влияет на величину изоэлектрической точки белка:</p> <p>A. pH среды B. Ионы солей C. Концентрация белка D. Ионы диссоциации воды E. Примеси хлорида натрия</p>	
37.	<p>Выберите пептид, оказывающий влияние на тонус сосудов:</p> <p>A. Брадикинин B. Глутатион C. Глюкагон D. Кальцитонин E. Секретин</p>	
38.	<p>Выберите качественную реакцию на α-аминогруппу аминокислот, входящих в состав белковой молекулы:</p> <p>A. Троммера B. Нитропруссидная C. Биуретовая D. Ксантопротеиновая E. Нингидриновая</p>	
39.	<p>Укажите качественную реакцию на тирозин:</p> <p>A. Пиотровского B. Фоля C. Миллона D. Адамкевича E. Троммера</p>	

№	Тест:	Пояснения:
40.	<p>Укажите белок растительного происхождения:</p> <p>A. Клупеин B. Инсулин C. Оризенин D. Сальмин E. Альбумин</p>	
41.	<p>Укажите белки, входящие в состав сыворотки крови:</p> <p>A. Гистоны + протамины B. Альбумины + глобулин* C. Проламины + глотелины D. Пепсин + пепсиноген E. Трипсин + трипсиноген</p>	
42.	<p>Укажите нонапептид, наделенный гормональной активностью:</p> <p>A. Окситоцин B. Гастрин C. Секретин D. Ангиотензин E. Брадикинин</p>	
43.	<p>Выберите пептид, принимающий участие в процессе пищеварения:</p> <p>A. Окситоцин B. Вазопрессин C. Секретин D. Кортикотропин E. Глюкагон</p>	
44.	<p>Выберите из приведенного списка нейропептид:</p> <p>A. Глутатион B. Секретин C. Гастрин D. β-Эндорфин E. Ангиотензин</p>	

№	Тест:	Пояснения:
45.	<p>Укажите химическое соединение, используемое в качестве эталона для соотнесения аминокислот к определённому стереохимическому ряду:</p> <p>А. Глицерин В. D-глюкоза С. L-глюкоза D. Галактоза Е. D-глицериновый альдегид</p>	
46.	<p>В клетках организма эукариот ДНК находится в связанной с белками форме. Укажите белки, которые соединены с молекулой ДНК и стабилизируют ее:</p> <p>А. Гистоны В. Альбумины С. Глобулины D. Интерфероны Е. Глютелины</p>	
47.	<p>При формировании третичной структуры большинства белков неполярные остатки аминокислот образуют внутреннюю гидрофобную часть глобулы. Назовите одну из таких гидрофобных аминокислот.</p> <p>А. Валин В. Лизин С. Аргинин D. Глутаминовая кислота Е. Аспарагиновая кислота</p>	
48.	<p>Пациенту, который страдает заболеванием суставов, врач назначил мазь, действующим веществом которой является гликозамингликан – самый важный компонент хряща. Какое это вещество?</p> <p>А. Хондроитинсульфат В. Гепарин С. Гликоген D. Арабиноза Е. Крахмал</p>	
49.	<p>Укажите аминокислоту, относящуюся к циклическим амидам:</p> <p>А. Валин В. Пролин С. Лизин D. Треонин Е. Триптофан</p>	

№	Тест:	Пояснения:
50.	Укажите качественную реакцию на пептидную связь: А. Фоля В. Адамкевича С. Пиотровского D. Миллона Е. Мульдера	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 142.

1. ТЕМА: ФЕРМЕНТЫ: СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Ферменты - это белки, обладающие каталитической активностью, которая зависит от степени сохранности *нативной* (природной) структуры белковой молекулы.

Простые ферменты - белки, состоящие только из полипептидных цепей (одна и более).

Сложные ферменты (холоферменты) кроме полипептидных цепей (эта часть называется *апоферментом*) содержат небелковый фрагмент, который носит название *кофактор*. Кофактор называют *протетической группой*, если кофактор соединяется с апоферментом за счет прочных ковалентных связей.

Кофактор, который способен свободно диссоциировать от апофермента, называют *коферментом*.

Примеры биологической роли кофакторов:

- 1) *выполняют функцию переносчиков частиц между ферментами* (использование коферментов НАД⁺ и НАДН в гликолитической редукции с участием ферментов глицeroальдегид-3-фосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы);
- 2) *играют роль протетической группы* (гем, ФМН, ФАД);
- 3) *связываясь с молекулой фермента, некоторые кофакторы изменяют её конформацию* (ионы Mg²⁺ в составе пируваткиназы гликолиза);
- 4) *вызывают агрегацию субъединиц фермента* (кофермент НАДФ⁺ и четыре протомера глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов человека);
- 5) *стабилизируют фермент* (ионы селена стабилизируют активный центр глутатионпероксидазы, участвующей в обезвреживании органических перекисей и разрушении пероксида водорода совместно с ферментом каталаза);
- 6) участвуют в ферментативном (катионы) катализе
- 7) *играют роль матрицы* (материнская ДНК является кофактором и матрицей для ДНК-зависимой РНК-полимеразы, осуществляющей транскрипцию первичного транскрипта).

Высокая специфичность действия ферментов обусловлена наличием в их структуре уникальных фрагментов: **активных центров** – состоящих из участков нативной молекулы, осуществляющих:

- связывание с молекулами субстратов - **адапторный участок активного центра**;
- превращение субстратов в продукты ферментативной реакции – **каталитический участок активного центра**.

Активный центр простого фермента состоит только из аминокислотных остатков (преимущественно из *Сер, Тре, Глу, Асп, Гли, Асн, Арг, Лиз, Гис, Тир*). Они находятся в разных местах полипептидной цепи, однако при образовании нативной молекулы фермента, приближаются друг к другу настолько, что способны выполнить функцию контакта с субстратом и превращения его в продукты реакции.

Каталитический участок активного центра сложного фермента, как правило, содержит небелковую часть, если она представлена производным витамина (см. табл.1, графа «активные формы витамина»).

Пространственную структуру активного центра и белковой молекулы фермента изучают, используя **метод рентгеноструктурного анализа**.

В тканях человека представлены **изоферменты** - множественные, генетически обусловленные по происхождению изоформы одного и того же фермента. Любой изофермент фермента катализирует одну и ту же реакцию – это значит, что **активный центр каждого из изоферментов ничем не отличается по структуре. Изоферменты отличаются по их физико-химическим свойствам и тканевой локализации в организме**. Информация о тканевой локализации изоферментов является полезной при дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся повреждением

тканей и органов, в котором развивается заболевание (например: некротические явления при тяжелых формах вирусного гепатита, при циррозе печени; при развитии мышечной дистрофии; при кардиомиопатиях и инфаркте миокарда; см. базовый учебник по подготовке: разбор примера по изоферментам лактатдегидрогеназы). Отличие изоферментов по физико-химическим свойствам позволяет их разделять из смеси и определять количественно (*методы электрофореза с последующей денситометрией*).

Таблица 1.

Некоторые витаминные коферменты и их биологическая роль

Витамин	Витамеры	Активные формы витаминов	Специфические функции витаминов
Витамин С	<i>Аскорбиновая кислота, дегидроаскорбиновая кислота</i>	Не известны	Участвует в гидроксировании остатков пролина и лизина препроколлагена в процессе созревания коллагена, в гидроксировании многих субстратов
Тиамин (витамин В1)	<i>Тиамин</i>	Тиаминдифосфат (ТДФ, тиаминпирозинфосфат, кокарбоксилаза)	ТДФ является коферментом ферментов пируватДГ, альфа-кетоглутаратДГ ЦТК, транскетолаз ПФЦ
Рибофлавин (витамин В2)	<i>Рибофлавин</i>	Флавиномононуклеотид (ФМН), флавинодениндинуклеотид (ФАД)	ФМН и ФАД – простетические группы флавиновых оксидоредуктаз — сукцинатДГ и альфа-кетоглутаратДГ-комплекс в ЦТК, ацил-КоА-ДГ, L-/ D-аланиноксидазы, НАДН-ДГ внутренней мембраны митохондрий
Пантотеновая кислота (устаревшее название — витамин В5)	<i>Пантотеновая кислота</i>	Кофермент А (коэнзим А; КоА); 5-фосфоантетеин	КоА участвует в процессах обмена жирных кислот и стероидов (холестерина, стероидных гормонов), в процессах ацетилирования, синтезе ацетилхолина; 5-фосфоантетеин – простетическая группа ацил-переносащего белка пальмитатсинтазного комплекса
Пиридоксин, витамин В6	<i>Пиридоксаль, пиридоксамин</i>	Пиридоксальфосфат (ПАЛФ)	ПАЛФ является коферментом большого числа ферментов азотистого обмена (аминотрансфераз, декарбоксилаз аминокислот) и ферментов, участвующих в обмене серосодержащих аминокислот, триптофана, в синтезе гема.
Витамин В12 (кобаламины)	<i>Цианокобаламин, оксикобаламин</i>	Метилкобаламин (СН3-В12), дезоксиаденилкобаламин (дА-В12)	В форме СН3-В12 участвует в ресинтезе метионина из гомоцистеина; в форме дА-В12 участвует в расщеплении жирных кислот и аминокислот с разветвленной цепью или нечетным числом атомов углерода

Витамин	Витамеры	Активные формы витаминов	Специфические функции витаминов
Ниацин; Никотиновая кислота (витамин В₃)	<i>Никотинамид (витамин РР)</i>	Никотинамидаденин-динуклеотид (НАД ⁺); никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (НАДФ ⁺)	НАД ⁺ /НАДФ ⁺ – коферменты дегидрогеназ, участвующих в окислении субстратов; НАДФН является первичным донором электронов и протонов для моноокси-геназных систем, редуктаз, участвующих в синтезе ВЖК, холестерина
Фолиевая кислота, витамин В₉, (устаревшее название — витамин В_с)	<i>Фолиевая кислота, полиглутаматы фолиевой кислоты</i>	Тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК), её производные	Производные ТГФК участвуют в переносе одноуглеродных фрагментов при биосинтезе пуриновых оснований и тимидина,
Биотин (устаревшее название — витамин Н)	<i>Биотин</i>	Карбоксибиотин, связанный с ε-аминогруппой остатка лизина в молекуле апофермента	Входит в состав карбоксилаз, осуществляющих начальный этап биосинтеза жирных кислот, в состав пируваткарбоксилазы, участвующей в глюконеогенезе.

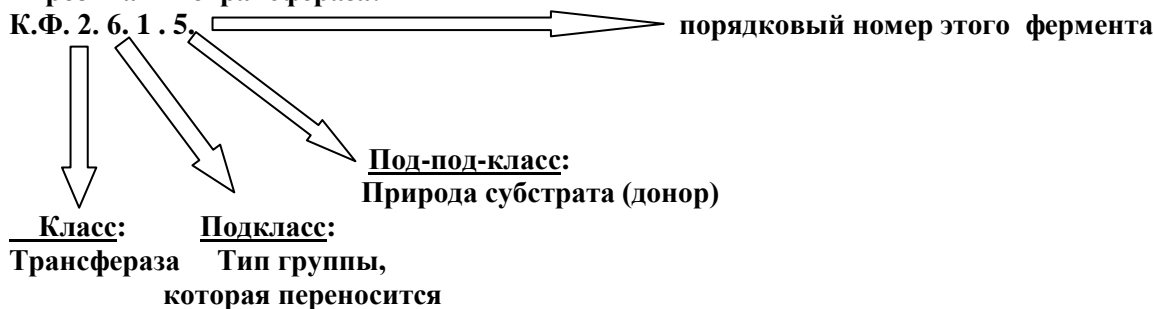
КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТОВ

Современная классификация ферментов, главным принципом построения которой является «классификация по типу катализируемой реакции», утверждена в 1961 году на V-м Международном биохимическом конгрессе и насчитывает шесть главных классов:

- ОКСИДОРЕДУКТАЗЫ:** участвуют в процессе переноса протонов и электронов от донора, независимо от типа акцептора. К ним относят все дегидрогеназы, оксидазы (кофакторы: NAD⁺, FAD, FMN), гем-содержащие: цитохромы, каталазу и пероксидазу.
- ТРАНСФЕРАЗЫ:** участвуют в межмолекулярном переносе функциональных фрагментов структуры: метильных, ацильных, гликозильных, альдегидных, кетонных остатков, азотистых, фосфатных групп и т.д., обычно имеют не менее двух субстратов (донор-акцептор). Кофакторы представлены в табл.2.
- ГИДРОЛАЗЫ:** катализируют разрыв связи в субстрате с присоединением в структуру продуктов реакции фрагментов структуры молекулы воды (H-OH). К ним относят эстеразы, гликозидазы, фосфатазы, пептидазы, амидазы и др. Обычно гидролазы имеют один субстрат и не менее двух продуктов, их реакции в основном необратимы. Гидролазы в живых системах часто проявляют инвазивные свойства: способны проникать в клетки тканей, разрушая мембранные липиды, протеогликаны и другие белки (например: гиалуронидаза, лецитиназа), поэтому их иногда называют ферментами агрессии.
- ЛИАЗЫ:** участвуют в разрыве связей C-O, C-C, C-N, в реакциях отщепления различных групп от субстратов без участия воды образованием двойной связи (енолаза), либо присоединения по месту двойной связи (фумаратгидратаза), ферменты декарбоксилирования.
- ИЗОМЕРАЗЫ:** участвуют в внутримолекулярном переносе фрагментов структуры субстрата с образованием продукта-изомера.
- ЛИГАЗЫ:** участвуют в синтезе продукта реакции из нескольких субстратов (два и более) с использованием энергии связей макроэргического вещества (АТФ или других нуклеозидтрифосфатов), обычно носят название синтетаз.

В связи с увеличением числа открытых ферментов к 1972 году Международный союз биохимиков рекомендовал ввести десятичную номенклатуру ферментов, основываясь на принципе классификации по типу химической реакции. В 1973 году комиссия по биохимической номенклатуре ИУРАС опубликовала новое приложение к номенклатуре ферментов. При формировании имени фермента учитывается обычно имя субстратов реакции, тип химической реакции либо название класса фермента и в конце названия добавляется суффикс –аза. Для некоторых ферментов оставлены исторически сложившиеся названия, например: трипсин, пепсин, каталаза и др. Номер кода фермента имеет четыре позиции. Первая цифра кода соответствует номеру класса фермента. Остальные цифры имеют отношение к особенностям течения химической реакции и к структуре субстратов фермента. В качестве примера ниже предлагается расшифровка кода фермента тирозинаминотрансферазы:

Тирозинаминотрансфераза:

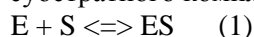


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ. ТЕОРИИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

Ферменты, как и небелковые катализаторы, увеличивают скорость химической реакции по причине способности снижать энергию активации этой реакции. Энергия активации ферментативной реакции рассчитывается как разность между значением энергии в системе протекающей реакции достигшей переходного состояния и энергией, определяемой в начале реакции (см. графическую зависимость рис. 13).

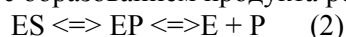
Рис. 13. Графическая зависимость энергетического состояния химической реакции без фермента (1) и в присутствии фермента (2) от времени течения реакции.

Работы В. Генри и, в особенности, Л. Михаэлиса, М. Ментен по изучению механизма моносубстратных обратимых ферментативных реакций позволили постулировать, что фермент E сначала обратимо и относительно быстро соединяется со своим субстратом S с образованием фермент-субстратного комплекса (ES):



Образование ES происходит за счет водородных связей, электростатических, гидрофобных взаимодействий, в некоторых случаях ковалентных, координационных связей между боковыми радикалами аминокислотных остатков активного центра и функциональными группами субстрата. У сложных ферментов функцию контакта с субстратом может выполнить и небелковая часть структуры.

Фермент-субстратный комплекс затем распадается во второй более медленной обратимой реакции с образованием продукта реакции P и свободного фермента E:



В настоящее время, благодаря работам выше названных ученых, а также Кейлина Д., Чанса Б., Кошленда Д. (теория «индуцированного соответствия»), существуют теоретические положения о четырех основных моментах в механизме действия фермента на субстрат, определяющих способность ферментов ускорять химические реакции:

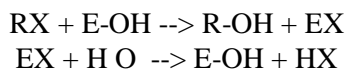
1. **Ориентация и сближение.** Фермент способен связывать молекулу субстрата таким образом, что атакуемая ферментом связь оказывается не только расположенной в непосредственной близости от каталитической группы, но и правильно ориентированной по отношению к ней. Вероятность того, что комплекс ES достигнет переходного состояния за счет ориентации и сближения, сильно увеличивается.

2. **Напряжение и деформация: индуцированное соответствие.** Присоединение субстрата может вызывать конформационные изменения в молекуле фермента, которые приводят к напряжению структуры активного центра, а также несколько деформируют связанный субстрат, облегчая тем самым достижение комплексом ES переходного состояния. Возникает так называемое индуцированное соответствие между молекулами E и S.

3. **Общий кислотно-основной катализ.** В активном центре фермента всегда присутствуют группы специфических аминокислотных остатков, которые являются хорошими донорами и акцепторами протонов. Эти группы являются мощными катализаторами многих органических реакций, протекающих в водной фазе:

ГРУППЫ	
ДОНОРНЫЕ:	АКЦЕПТОРНЫЕ:
-COOH	-COO ⁻
-NH	-NH ₂
-SH	-S ⁻

4. **Ковалентный катализ.** В некоторых ферментативных реакциях фермент E замещает функциональную группу R в субстрате R-X, в результате чего образуется ковалентный комплекс E-X. Комплекс не стабилен и подвержен гидролизу значительно быстрее, чем R-X. Примером такого фермента является химотрипсин. Катализируемая им реакция:



Суммарное уравнение: $\text{RX} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R-OH} + \text{HX} \quad (3)$

Участие ионов металлов в электрофильном катализе

Наиболее часто эту функцию выполняют ионы металлов с переменной валентностью, имеющие свободную d-орбиталь и выступающие в качестве электрофилов. Это, в первую очередь, такие ионы металлов, как Zn²⁺, Fe²⁺, Mn²⁺, Cu²⁺. Ионы щелочноземельных металлов, такие как Na⁺ и K⁺, не обладают этим свойством. Ионы цинка стабилизируют четвертичную структуру фермента алкогольдегидрогеназы (рис.14), при этом меняется конформация молекулы с формированием контактного участка активного центра. Одновременно формируется каталитическая часть активного центра, благодаря коферменту НАД⁺, отвечающему за дегидрирование спирта.

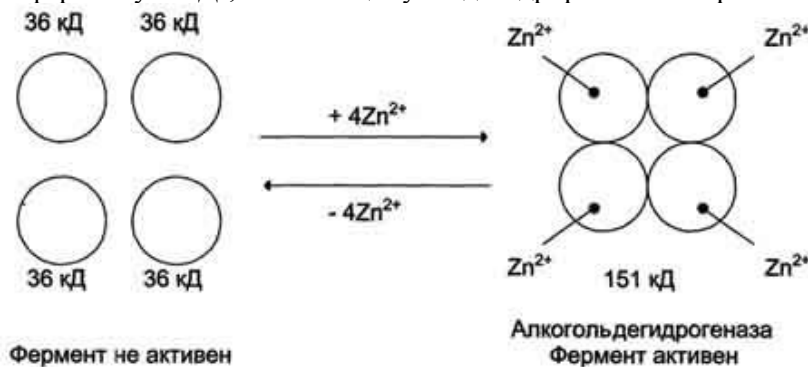


Рис.14. Роль ионов цинка в стабилизации четвертичной структуры алкогольдегидрогеназы.

Фермент карбоангидраза, катализирующий обратимую реакцию образования (распада) угольной (карбоновой кислоты) из углекислого газа и воды, по механизму катализа тоже относится к

ферментам, использующим ионы металла. В активном центре фермента присутствуют ионы цинка, положение которых стабилизируют остатки аминокислоты гистидин (His)(рис.15). Именно катионы Zn^{2+} вступают в контакт с молекулами воды (шаг 1) и затем молекулой углекислого газа (шаг 2) с образованием бикарбонат-фермент-комплекса (шаг 3), который разрушается при участии следующей молекулы воды до бикарбонат-иона и вода-фермент-комплекса (шаг 4):

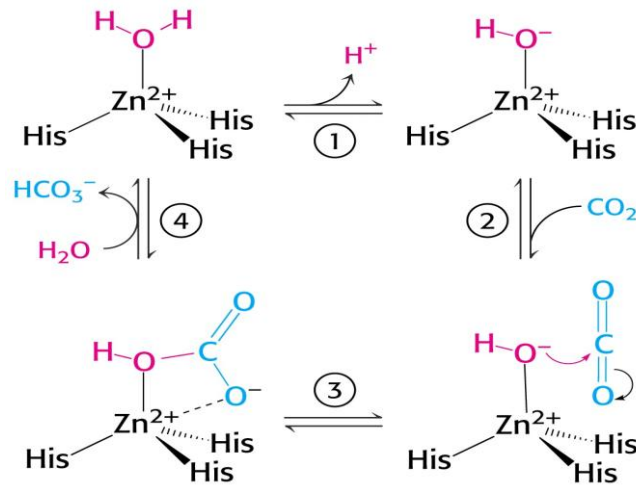


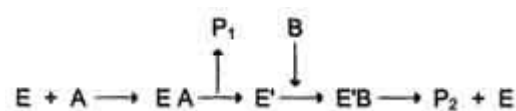
Рис. 15. Механизм действия фермента карбоангидразы.

Механизм действия ферментов в мультисубстратных реакциях

Большинство ферментов катализирует реакции, в которых участвует более чем один субстрат. В случае, если кофермент не является простетической группой, его также можно рассматривать как ещё один субстрат. Следовательно, участников ферментативной реакции может быть несколько: непосредственно фермент, несколько субстратов и кофермент.

В этих случаях механизм ферментативной реакции, как правило, может идти по одному из двух путей: *по механизму "пинг-понг" (механизму двойного замещения) или последовательному*. Рассмотрим оба механизма.

1. Механизм "пинг-понг". Схематично механизм "пинг-понг" может быть представлен следующим образом:



Субстрат А, взаимодействуя с ферментом (Е), превращается в продукт (P₁). Фермент остаётся в результате этого преобразования не в нативной форме, а в изменённой (Е') в результате модификации кофермента. Далее к активному центру Е' присоединяется субстрат В, подвергающийся преобразованию в продукт (P₂) с высвобождением нативной формы фермента (Е). Хороший пример механизма "пинг-понг" - реакции трансаминирования с участием ферментов аминотрансфераз (кофермент пиридоксальфосфат). Аминотрансферазы, открытые отечественным учёным А.Е. Браунштейном, катализируют обратимые реакции переноса аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту. Механизм "пинг-понг" данной реакции схематично представлен на рис. 4. Кофермент пиридоксальфосфат (ПФ), связанный с ферментом, принимает α-аминогруппу от первой аминокислоты (АК₁), которая при этом превращается в α-кетокислоту 1 (КК₁) и высвобождается из активного центра фермента. Далее в активный центр фермента присоединяется ос-кетокислота 2 (КК₂), которая забирает аминогруппу от кофермента и превращается в α-аминокислоту (АК₂).

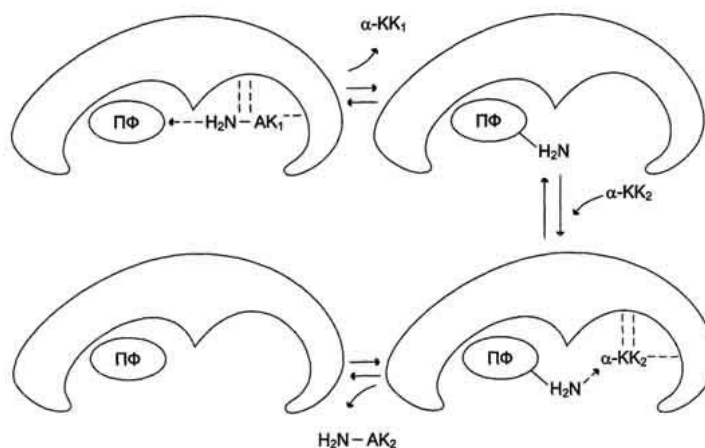
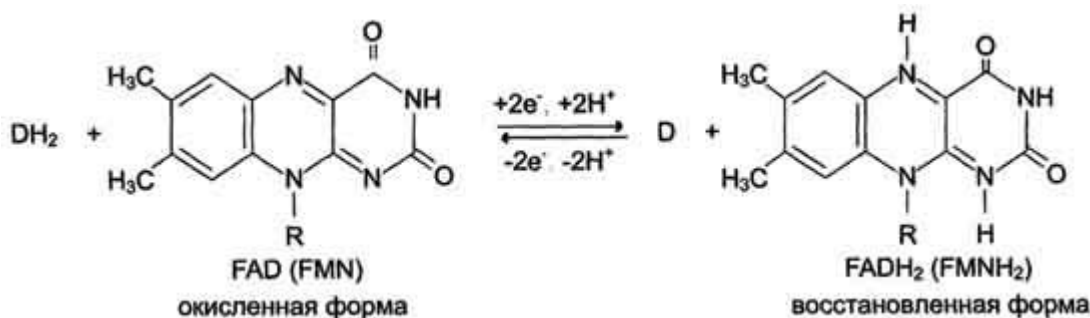
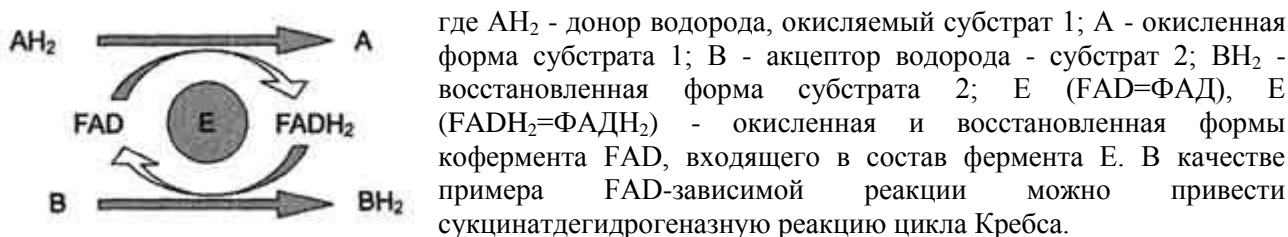


Рис. 16. События в активном центре аминотрансферазы как пример механизма "пинг-понг".

Другой пример механизма "пинг-понг" - реакции дегидрирования с участием кофермента FAD\ФАД(флавинадениндинуклеотид) или FMN\ФМН (флавиномононуклеотид), которые прочно связаны с ферментом и, следовательно, не могут рассматриваться в качестве второго субстрата. FMN и FAD участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, акцептируя $2 e^-$ и $2 H^+$ в изоаллоксазиновом кольце (см. схему ниже):



Схему реакции дегидрирования (как пример механизма "пинг-понг" с участием FMN\ФМН и FAD\ФАД) можно представить в следующем виде:

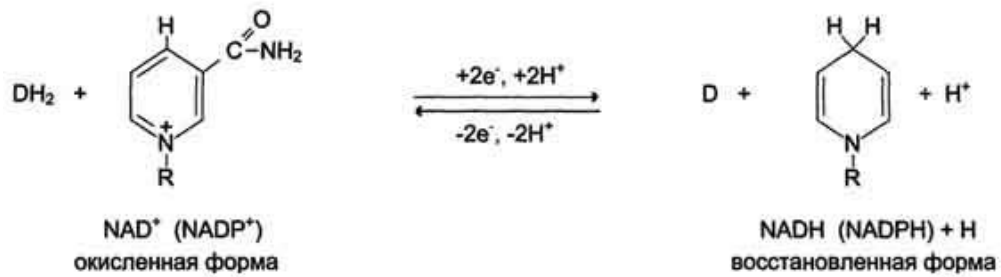


2. Последовательный механизм. В случае последовательного механизма для протекания ферментной реакции требуется одновременно взаимодействие двух субстратов. В этом случае возможно присоединение субстратов двумя различными путями:

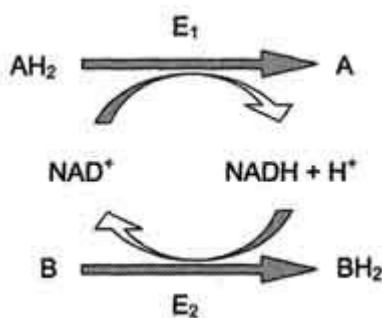
- **Механизм упорядоченного взаимодействия субстрата с активным центром фермента:**



Первым в активный центр фермента присоединяется субстрат A, облегчая присоединение субстрата B. После химической модификации также наблюдают определённый порядок высвобождения продуктов реакции. Примером последовательного упорядоченного механизма может быть реакция дегидрирования с участием коферментов НАД⁺, НАДФ⁺.

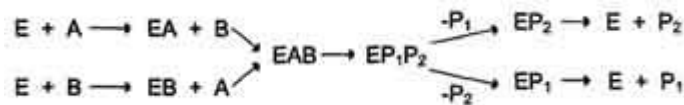


Две ферментативные реакции, катализируемые ферментами E_1 и E_2 , сопряжены друг с другом посредством кофермента $\text{NAD}^+/\text{НАД}^+$, служащего в каждом из этих случаев субстратом. Для первого фермента субстратом служит окисленная форма НАД^+ , в качестве второго субстрата выступает донор водорода - пример последовательных реакций, продуктом - восстановленная форма НАДН , для фермента E_2 - наоборот.



где AH_2 - донор водорода, восстановленная форма субстрата 1; A - окисленная форма субстрата 1; B - акцептор водорода - второй субстрат; BH_2 - восстановленная форма субстрата 2; NAD^+ , NADH - окисленная и восстановленная формы кофермента; E_1 и E_2 - ферменты. В качестве примера можно рассмотреть следующие сопряжённые реакции гликолиза, где E_1 - глицеральдегидфосфат дегидрогеназа; E_2 - лактатдегидрогеназа.

- **Механизм случайного взаимодействия субстрата с активным центром фермента:**



Приоритетности за взаимодействие субстратов A и B в активном центре фермента нет (каждый субстрат имеет свой центр связывания в активном центре). Также нет строгой закономерности высвобождения продуктов реакции.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЕРМЕНТОВ

Большинство простых и сложных ферментов относят к глобулярным белкам. Они выполняют свою функцию в биологических жидкостях:

в цитоплазме клетки – ферменты гликолиза;

в плазме крови – калликреины, разрушающие биологически активные кинины;

в нуклеоплазме - ферменты транскрипции, пост-транскрипционного процессинга и репликации;

в слюне – амилаза слюны (участвует в переваривании полисахарида крахмала и гликогена; лизоцим (обладает бактерицидным действием, вызывая лизис полисахаридного комплекса оболочки стафилококков, стрептококков);

в желудочном и других соках желудочно-кишечного тракта (пепсин, трипсин, химотрипсин и др.

Все ранее изученные физико-химические свойства глобулярных белков могут быть рассмотрены для ферментов в том числе. Отдельное место по свойствам занимают ферменты, связанные с мембраной. Для таких ферментов характерна четвертичная структура, состоящая, как правило, из гидрофобных субъединиц, которые погружены в липидный бислой мембраны, и глобулярных субъединиц, выполняющих каталитическую функцию. Активные центры таких ферментов повернуты либо в сторону цитоплазмы, если фермент в клеточной мембране, либо в сторону внутреннего содержимого органеллы, если фермент помещен в мембрану органеллы.

Для ферментов очень важны свойства, которые обуславливают его каталитическую функцию и отличают ферменты от неорганических катализаторов. Это:

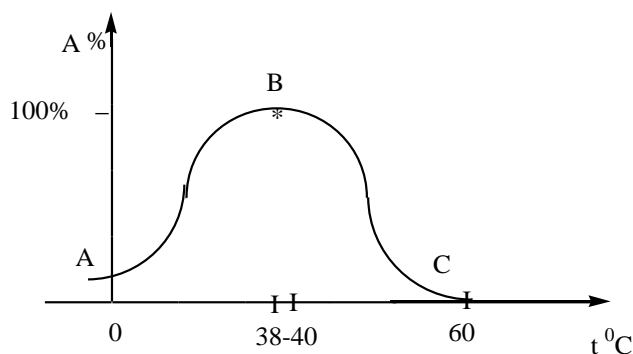
1. Специфичность действия – это свойство фермента иметь средство только к определенным органическим веществам, которые называют его субстратами (S). Высокая специфичность действия фермента (E) обусловлена конформационной и электростатической комплементарностью молекул S и активного центра молекулы E.

Специфичность действия называют **абсолютной**, если фермент катализирует превращение только одного вещества в продукты реакции. Таких ферментов гораздо меньше по числу (примеры: аргиназа цикла мочевинообразования; уреазы, разрушающая структуру мочевины; глюкокиназа, фосфорилирующая только глюкозу), чем ферментов с **относительной групповой специфичностью**.

Фермент обладает относительной групповой специфичностью, если имеет группу субстратов, представляющих из себя органические соединения сходные по определенному структурному фрагменту. Обычно фермент с групповой специфичностью катализирует реакцию, в которой идет химическое превращение именно в этом структурном фрагменте. Данный вид специфичности широко представлен у ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), участвующих в переваривании веществ-компонентов продуктов питания. Например, все пептидазы ЖКТ разрушают только пептидную связь, которая может принадлежать разным по аминокислотной последовательности полипептидным цепям белков. Амилаза слюны разрушает только альфа-1,4-гликозидную связь в составе любого полисахарида, который имеет данный тип связи и попадает в ротовую полость.

Ещё один вид специфичности ферментов – **стереохимическая специфичность**, при которой фермент катализирует реакцию с субстратом только определенного стереоизомерного ряда (см. базовый учебник: окислительное дезаминирование аланина при действии L- и D-оксидаз). Стереохимической специфичностью обладает фумараза цикла Кребса, её субстратом является только транс-фумаровая кислота, гидратацию цис-фумаровой кислоты данный фермент не катализирует.

2. Термоллабильность ферментов (изменение активности фермента под действием температуры окружающей среды). Графическая зависимость активности фермента от температуры имеет вид (рис.17):



где участок кривой АВ объясняют следующим образом: с повышением температуры увеличивается скорость хаотического движения молекул фермента и субстрата, таким образом, увеличивая вероятность образования комплекса ES. При температуре среды, соответствующей точке В, наиболее быстро достигается переходное состояние для ES, способствующее образованию продуктов ферментативной реакции.

Рис. 17 . Влияние температуры на активность тканевого фермента организма человека.

При более высоких температурах начинается тепловая денатурация фермента. При температурах выше 60°C ферменты организма человека полностью денатурируют. Участок ВС - при температуре большей оптимальной начинается тепловая денатурация белковой молекулы фермента. При 0°C активность тканевых ферментов человека мала, но не равняется нулю.

Следует отметить, что большинство ферментов плазмы крови и тканевых ферментов человека имеют небольшую активность при 0°C. Поэтому образцы крови (плазмы, сыворотки) иногда (в случае необходимости сохранения и использования не сразу) нужно хранить в морозильной камере при температуре -4-12°C, размораживать пробы можно один раз.

3. Поведение фермента при различных значениях pH окружающей среды. Зависимость активности тканевого фермента от pH среды представлена графической зависимостью (рис.18):

Рис. 18. Влияние pH среды на активность фермента цитоплазмы клетки ткани человека.

1) в точке L достигается наивысшая активность фермента – значение pH среды для этой точки оптимальное. Функциональные группы аминокислотных остатков активного центра фермента при таком значении pH имеют заряд наиболее выгодный для образования комплекса ES и проведения кислотно-основного катализа;

2) в точках X и Y наблюдается уменьшение активности фермента по отношению к точке L, потому что происходит перезарядка функциональных групп в активном центре под действием избытка протонов (точка X), либо под действием избытка гидроксид-ионов (точка Y). То же самое происходит и в молекулах субстрата. Как результат, увеличивается время образования комплекса ES и время превращения $ES \rightarrow EP \rightarrow E+P$;

3) при значениях pH в точках K и M наблюдается денатурация белковой молекулы фермента (очень кислая, либо очень щелочная среда).

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	Фермент осуществляет перенос структурного фрагмента от одного субстрата к другому с образованием двух продуктов. Назовите класс этого фермента: А. Гидролазы В. Изомеразы С. Трансферазы D. Оксидоредуктазы Е. Лигазы	
2.	Ферменты широко используются в фармации как лекарственные препараты. В чем их основное отличие от небелковых катализаторов? А. Малая универсальность В. Высокая гомогенность С. Высокая специфичность и селективность действия D. Высокая универсальность Е. Широкий спектр действия	

№	Тест:	Пояснения:
3.	<p>Дегидрогеназы – это ферменты, которые катализируют отщепление атомов водорода от субстрата. К какому классу ферментов относится лактатдегидрогеназа?</p> <p>А. Оксидоредуктазы В. Изомеразы С. Лиазы D. Трансферазы E. Гидролазы</p>	
4.	<p>Вещества в пищеварительной системе подвергаются специальным превращениям. Укажите класс ферментов, катализирующий эти превращения:</p> <p>А. Оксидоредуктазы В. Гидролазы С. Трансферазы D. Лиазы E. Лигазы</p>	
5	<p>Ферменты обладают высокой специфичностью. Выберите ответ на вопрос: «Чем она обусловлена?»:</p> <p>А. Конформационной и электростатической комплементарностью субстрата и фермента В. Уникальной структурой апофермента С. Уникальной структурой кофермента D. Уникальной структурой кофактора E. Конформационной и электростатической комплементарностью между коферментом и апоферментом</p>	
6.	<p>Выберите вещество, которое неспособно выполнить функцию субстрата для фермента в организме человека:</p> <p>А. Высшая жирная кислота В. Глюкоза С. CH_3COOH D. HNO_3 E. Гликоген</p>	

№	Тест:	Пояснения:
7.	<p>Фермент липаза расщепляет сложноэфирные связи в молекулах триацилглицеролов. К какому классу относится этот фермент?</p> <p>А. Гидролазы В. Трансферазы С. Изомеразы D. Лигазы E. Оксидоредуктазы</p>	
8.	<p>Поступление питательных веществ в бактериальную клетку осуществляется с помощью разных механизмов. Одним из них является облегченная диффузия, которая осуществляется особыми мембранными белками-переносчиками. Как они называются?</p> <p>А. Лигазы В. Изомеразы С. Пермеазы D. Лиазы E. Оксидоредуктазы</p>	
9.	<p>Ферменты (биологические катализаторы) используют как фармакологические препараты. Каков механизм действия ферментов в биохимических реакциях?</p> <p>А. Снижают энергию активации реакции В. Изменяют константу скорости реакции С. Изменяют порядок реакции D. Ингибируют реакцию E. Повышают энергию активации реакции</p>	
10.	<p>Инфицирование лекарственных растений микроорганизмами исключает их последующее использование фармацевтической промышленностью. Инвазивные свойства фитопатогенных микроорганизмов обусловлены такими ферментами:</p> <p>А. Лиазы В. Трансферазы С. Оксидоредуктазы D. Изомеразы E. Гидролитические</p>	

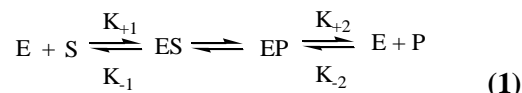
№	Тест:	Пояснения:
11	<p>Из сыворотки крови человека выделили пять изоферментных форм лактатдегидрогеназы и изучили их свойства. Какое свойство доказывает, что выделены изоферментные формы одного и того же фермента?</p> <p>А. Одинаковая молекулярная масса. В. Катализируют одну и ту же реакцию. С. Одинаковая электрофоретическая подвижность. D. Тканевая локализация. Е. Одинаковые физико-химические свойства.</p>	
12	<p>В лёгких угольная кислота (H_2CO_3) с помощью фермента разлагается до воды и углекислого газа, который выделяется при дыхании. Какой фермент катализирует данную реакцию?</p> <p>А Карбоангидраза В Каталаза С Пероксидаза D Цитохром С Е Цитохромоксидаза</p>	
13	<p>Недостаток в организме микроэлемента селена проявляется кардиомиопатией. Вероятной причиной такого состояния является снижение активности такого селен-содержащего фермента:</p> <p>А. Лактатдегидрогеназа В. Цитохромоксидаза С. Сукцинатдегидрогеназа D. Каталаза Е. Глутатионпероксидаза</p>	
14	<p>В слюне находится фермент, который обладает сильным бактерицидным действием благодаря способности разрушать пептидгликаны бактериальной стенки. Укажите этот фермент:</p> <p>А Лизоцим (мурамидаза) В Альфа-амилаза С Трипсин D Фосфатаза Е Рибонуклеаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
15	<p>Защитная функция слюны обусловлена несколькими механизмами, в том числе присутствием фермента, который обладает бактерицидным действием, вызывая лизис полисахаридного комплекса оболочки стафилококков, стрептококков. Укажите этот фермент:</p> <p>A Коллагеназа B Альфа-амилаза C Олиго-1,6-глюкозидаза D Лизоцим E Бета-глюкуронидаза</p>	
16	<p>При патологических процессах, которые сопровождаются гипоксией, происходит восстановление молекул кислорода в дыхательной цепи до пероксида водорода. Укажите фермент, который обеспечивает разрушение данного цитотоксичного вещества:</p> <p>A Каталаза B Цитохромоксидаза C Сукцинатдегидрогеназа D Альфа-кетоглутаратдегидрогеназа E Аконитаза</p>	
17	<p>Патогенным микроорганизмам свойственно наличие ферментов агрессии, которые определяют их вирулентность. Выберите среди перечисленных ферменты агрессии:</p> <p>A. Лиаза B. Карбогидраза C. Гиалуронидаза D. Оксидаза E. Трансфераза</p>	
18	<p>Для проникновения в ткани организма и размножения в них патогенные микроорганизмы продуцируют разнообразные ферменты. Выберите эти ферменты среди перечисленных:</p> <p>Оксидаза, каталаза Липаза, лигаза Трансфераза, нуклеаза Эстераза, протеаза Гиалуронидаза, лецитиназа</p>	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 142.

1. ТЕМА: КИНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ. РЕГУЛЯЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ**2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.****КИНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ**

Данный раздел энзимологии изучает влияние различных факторов на скорость ферментативной реакции. Учитывая общее уравнение ферментативного катализа обратимой реакции превращения одного субстрата в один продукт (1),



следует назвать главные факторы влияния на скорость ферментативной реакции: концентрация субстрата [S], концентрация фермента [E] и концентрация продукта реакции [P].

Взаимодействие некоторых ферментов с их субстратом можно описать гиперболической кривой зависимости скорости ферментативной реакции V от концентрации субстрата [S] (рис.19):

Рис.19. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата.

На этой кривой можно выделить три участка, которые можно объяснить по положениям механизма взаимодействия фермента с субстратом: OA – участок прямо пропорциональной зависимости V от [S], происходит постепенное заполнение активных центров фермента молекулами субстрата с образованием неустойчивого комплекса ES; участок AB - криволинейная зависимость V от [S], полное насыщение активных центров фермента молекулами субстрата еще не достигнуто. Комплекс ES до достижения переходного состояния является нестабильным, вероятность обратной диссоциации до E и S еще велика; участок BC - зависимость описывается уравнением нулевого порядка, участок параллелен оси [S], достигнуто полное насыщение активных ферментов молекулами субстрата, $V=V_{\max}$.

Характерная форма кривой описывается математически уравнением Бриггса-Холдейна:

$$V = V_{\max} \cdot [S] / K_m + [S] \quad (2),$$

где K_m - константа Михаэлиса-Ментен, численно равная концентрации субстрата, при которой скорость ферментативной реакции равна половине V_{\max} .

Чем меньше K_m фермента, тем выше сродство фермента к субстрату, тем быстрее достигается переходное состояние для субстрата, и он превращается в продукт реакции. Поиск значений K_m для каждого из субстратов фермента с групповой специфичностью важен при определении биологической роли этого фермента в клетке.

Для большинства ферментов невозможно построить гиперболическую кривую (рис.19), В таком случае используется метод двойных обратных величин (Лайнуивера-Бэрка), т.е. строится графическая зависимость $1/[V]$ от $1/[S]$ (рис.20). Метод построения таких кривых в эксперименте очень удобен при изучении влияния различных типов ингибиторов на активность ферментов (см. по тексту дальше).

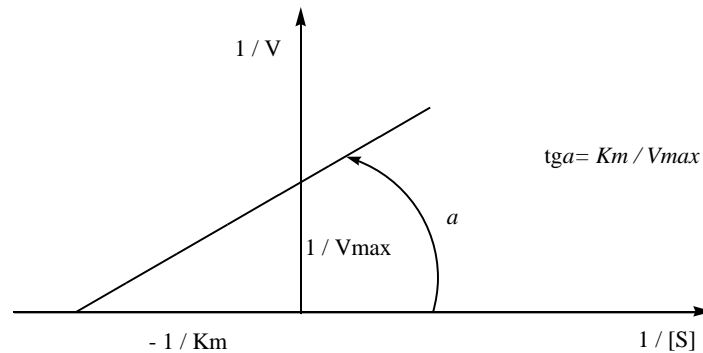


Рис.20. График зависимости $1/[V]$ от $1/[S]$ (метод Лайнуивера-Бэрка),

где у-отсекаемый участок - $\frac{1}{V_{\max}}$, а x – отсекаемый участок - $-\frac{1}{K_m}$, тангенс угла α - $\frac{K_m}{V_{\max}}$.

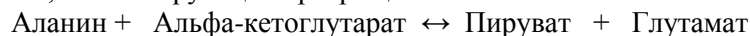
Зависимость скорости ферментативной реакции V от концентрации фермента [E].

Рис.21. Влияние концентрации фермента на скорость ферментативной реакции.

Данная графическая зависимость (рис.3) рассматривается при оптимальных температуре и рН окружающей среды, при концентрациях субстрата, значительно превышающих концентрацию насыщения активных центров фермента.

Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации кофактора или кофермента. Для сложных ферментов, следует учитывать, что дефицит коферментных форм витаминов при гиповитаминозах, нарушение поступления в организм ионов металлов обязательно приводят к уменьшению концентрации соответствующих ферментов, необходимых для течения процессов обмена веществ. Поэтому следует сделать вывод о прямой зависимости активности фермента от концентрации кофактора или кофермента.

Влияние концентрации продуктов на скорость ферментативной реакции. Для обратимых реакций, протекающих в организме человека, необходимо учитывать, что продукты прямой реакции могут быть использованы ферментом в качестве субстратов обратной реакции. Поэтому направление течения и момент достижения V_{\max} являются зависимыми от соотношения концентраций исходных субстратов и продуктов реакции. Так, например, активность аланинаминотрансферазы, катализирующей превращение:



зависит в клетке от соотношения концентраций:

$$[\text{аланин} + \text{альфа-кетоглутарат}] / [\text{пируват} + \text{глутамат}].$$

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

Большинство ферментов синтезируется в неактивном состоянии в виде проферментов (зимогенов), в этой форме ферменты существуют часть своей жизни. Активность фермента проявляется только при выполнении определенных условий в клетке:

1. наличие кофакторов (ионов металлов, синтезированных коферментов, простетических групп);
2. наличие субстратов фермента;

3. наличие эффекторов фермента: аллостерические активаторы, ферменты фосфорилирования (протеинкиназы), дефосфорилирования (протеинфосфатазы);
4. отсутствие ингибиторов активной формы фермента
5. наличие энергоисточников, либо доноров фосфатной группы (эту функцию, большей частью, берет на себя АТФ);
6. создание оптимальных условий по температуре и рН среды;
7. постоянное удаление продуктов ферментативной реакции из окружающей фермент среды, если реакция обратимая.

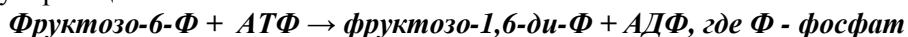
В конформации белковой молекулы *зимогена (профермент; неактивная форма фермента)* активные центры отсутствуют, их образование может происходить через *механизмы активации*:

1. *отщепление олигопептида от профермента* (ограниченный протеолиз; примеры: образование пепсина, трипсина);
2. *образование дополнительных -S-S- связей*, делающее доступным активный центр;
3. *образование комплекса с ионами металлов*;
4. *ковалентная модификация зимогена путем фосфорилирования (функция протеинкиназы) или дефосфорилирования (функция протеинфосфатазы)* - активно используется для регуляции ключевых ферментов процессов в клетке (примеры: гликогенсинтаза и гликогенфосфорилаза в обмене гликогена, пируватдегидрогеназа митохондрий, бета-гидрокси-бета-метилглутарил-КоА-редуктаза в синтезе холестерина);
5. *аллостерическая активация зимогена*.

Последний тип механизма активации наиболее распространен у живых организмов и позволяет регулировать активность ключевых (главных) ферментов процессов обмена веществ. Эти ферменты наряду с активными центрами имеют также аллостерические (один или больше по количеству) центры.

Аллостерический центр – это структурный фрагмент белковой молекулы регуляторного фермента, который пространственно разделен с активным центром и выполняет задачу контакта с веществами-ингибиторами или –активаторами (их ещё называют аллостерическими эффекторами). В результате такого контакта происходят конформационные изменения в молекуле белка-фермента. Суть аллостерического ингибирования или активирования изложена на рисунке 22.

Роль аллостерического ингибитора иногда может выполнять субстрат при его концентрации большей концентрации полного насыщения активных центров фермента. В качестве примера рассмотрим главный регуляторный фермент гликолиза - фосфофруктокиназу I (ФФК I), катализирующую реакцию:



Фосфофруктокиназа I является фосфотрансферазой, переносящей остаток фосфорной кислоты с АТФ на фруктозо-6-фосфат: при малой концентрации АТФ в цитоплазме АТФ является субстратом, присоединяющимся к активному центру фермента. При увеличении концентрации АТФ происходит полное насыщение активных центров фермента молекулами субстратов, и поэтому АТФ начинает присоединяться к аллостерическому центру ФФК I, останавливая действие фермента и весь процесс гликолиза.

Аналогичную функцию может выполнять восстановленная форма кофермента дегидрогеназы: в качестве примера рассмотрим изоцитратдегидрогеназу цикла Кребса. Данный фермент имеет несколько аллостерических центров:

- для активаторов - катионов Mg^{2+} , Mn^{2+} и АДФ
- для ингибиторов - АТФ и НАДН.

Последние вещества выполняют функцию аллостерического ингибитора изоцитратдегидрогеназы только при условии их накопления в матриксе митохондрий, где локализован фермент.

Следует также отметить, что часто концентрация зимогена может быть изменена на уровне регуляции таких процессов, как транскрипция и трансляция. Это связано с тем, что скорость формирования полипептидных цепей профермента (зимогена) может зависеть от многих экзогенных (внешних) факторов воздействия на живую клетку, к которым она должна быть адаптирована. Если концентрация фермента регулируется на уровне транскрипции и трансляции, его называют индуцированным ферментом.

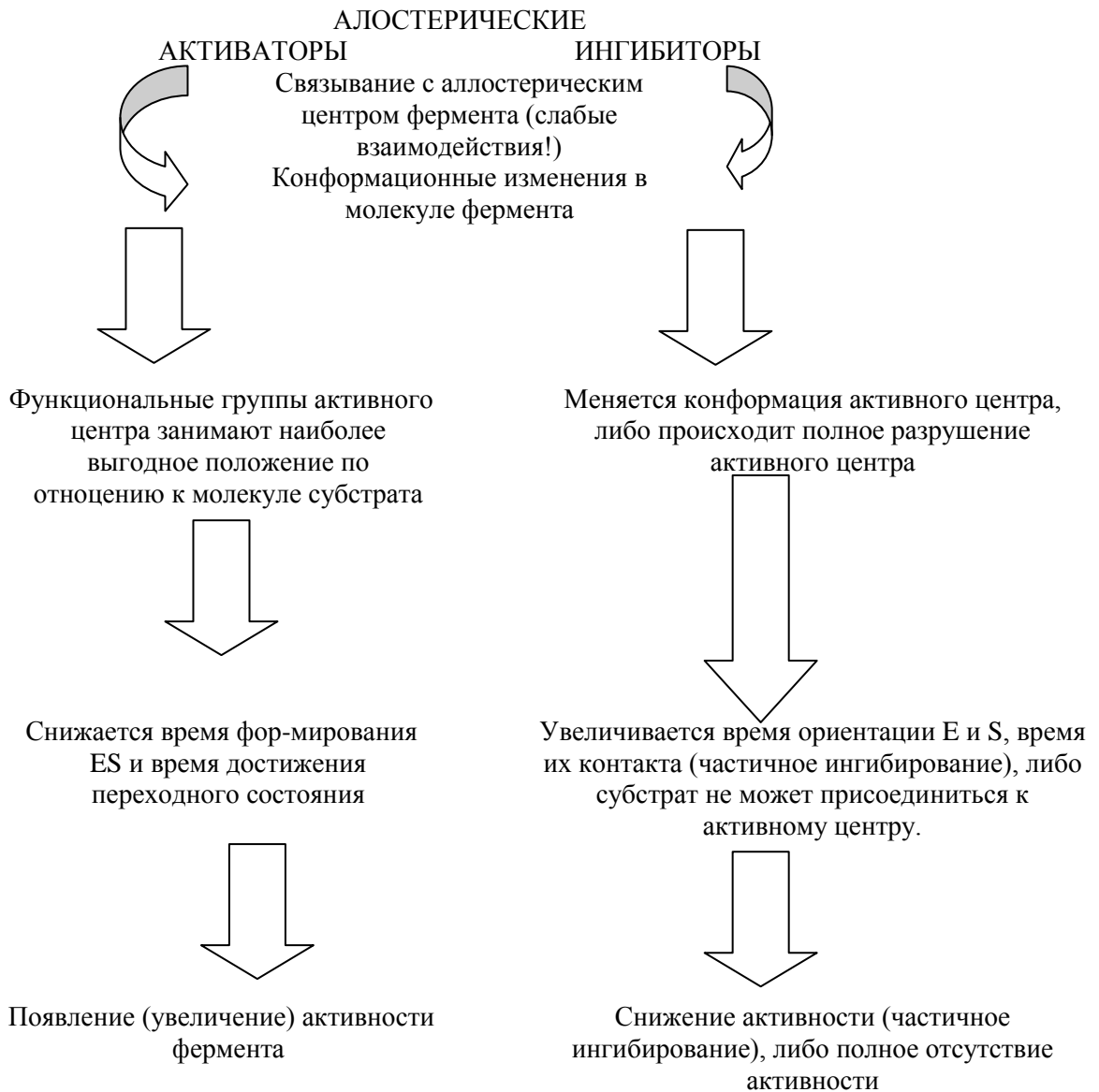


Рис. 22. Механизм действия аллостерических эфффекторов

Ретроингибирование. Конечный продукт реакции (или процесса) может выполнять функцию аллостерического ингибитора. Примеры:

- Синтез гема, который является небелковой частью гемоглобина, либо цитохромов, начинается с функции δ -аминолевулинатсинтетазы, синтезирующей δ -аминолевулиновую кислоту из активного ацила янтарной кислоты (сукцинил-КоА) и глицина. Из этой кислоты через ряд последовательных превращений образуется гемм. Избыток молекул гема связывается с аллостерическим центром выше указанного фермента, меняет его конформацию и останавливает действие δ -аминолевулинатсинтетазы.
- Холестерин – продукт синтеза холестерина при условии его накопления в клетке начинает выполнять функцию аллостерического ингибитора ключевого фермента синтеза – бета-гидрокси-бета-метил-глутарил-КоА-редуктазы.
- Продукт окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты – ацетил-КоА. При его накоплении в матриксе митохондрий выполняет функцию аллостерического ингибитора пироватдегидрогеназного комплекса.
- Синтез пиримидиновых нуклеотидов останавливается при накоплении УТФ и ЦТФ, так как они начинают выполнять функцию аллостерических ингибиторов карбамоилфосфатсинтетазы II, с функции которой начинается данный синтез.

Другие типы ингибирования представлены в таблице 2. Изучение различных факторов регуляции активности ферментов является первоосновой для понимания поведения любого

фермента *in vivo* в норме, а также при возникновении различных заболеваний. Выбор врачом путей лечения патологического процесса и приведения его к норме во многом зависит от знаний о роли, регуляции активности тех ферментов, функция которых нарушена при заболевании. Для специалистов в области фармации данный раздел является основополагающим в разработке стратегии выбора синтетических органических соединений, которые могут быть использованы в качестве потенциальных лекарственных средств. Механизм действия таких препаратов может быть направлен на:

- индукцию синтеза определенных ферментов в организме, если у пациента этот синтез снижен (пример: фенобарбитал – индукция синтеза УДФ-глюкуронилтрансферазы у новорожденных с физиологической желтухой);
- ингибирование активности фермента микроорганизма-возбудителя заболевания (сульфаниламидные препараты – конкурентные ингибиторы ферментов синтеза фолиевой кислоты из пара-аминобензойной кислоты у бактерий)
- обеспечение антивитаминовой функции – (дикумарол, варфарин, тромексан – антагонисты витамина К, они снижают скорость гамма-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в реакциях синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX, X, так как фермент карбоксилирования ошибочно использует эти вещества в качестве простетической группы вместо витамина К);
- ингибирование активности фермента ткани человека с целью снижения образования продукта реакции, накопление которого ассоциируется с развитием заболевания (аллопуринол – конкурентный суицидный ингибитор ксантинооксидазы, катализирующей образование мочевой кислоты, накопление которой в тканях человека в виде солей уратов провоцирует развитие подагры).

Таблица 2

Типы ингибирования активности ферментов

ОБРАТИМОЕ			НЕОБРАТИМОЕ
Ингибиторы могут менять K_m , или V_{max} , или K_m и V_{max} при разведении реакционной среды возможно: $EJ \rightarrow E + J$, где J - ингибитор			при разведении реакционной среды невозможно: $EJ \rightarrow E + J$
КОНКУРЕНТНОЕ Ингибитор (J) подобен суб-страту (S) по структуре. Взаимодействие J с активным центром фермента E обязательно. Образуется EJ, при повышении [S] происходит вытеснение J из активного центра фермента. Меняется только K_m	НЕКОНКУРЕНТНОЕ Ингибитор (J) не сходен с субстратом (S) по структуре. Возможно, но не обязательно присоединение J с активным центром фермента. EJS образуется за счет слабых или ковалентных взаимодействий. Происходит уменьшение V_{max} , но K_m не меняется. ПОЛНОЕ ингибирование: EJS не распадается с образованием продуктов реакции. ЧАСТИЧНОЕ ингибирование: EJS распадается медленнее, чем ES	БЕСКОНКУРЕНТНОЕ Ингибитор (J) не сходен с субстратом (S) по структуре. Ингибитор взаимодействует только с ES-ком-плексом. EJS образуется за счет слабых или ковалентных взаимодействий. J изменяет обе величины: K_m и V_{max} . ПОЛНОЕ ингибирование: EJS не распадается с образованием продуктов реакции. ЧАСТИЧНОЕ ингибирование: EJS распадается медленнее, чем ES	Ингибитор J может быть разным по структуре. Взаимодействие J с активным центром фермента E идет в два этапа: $E + J \rightleftharpoons EJ \rightarrow (E-J^*)$ (1) (2) (1) - EJ-комплекс нестабилен; (2) - (E-J*) произошла модификация ингибитора в J* с прочной привязкой ковалентными связями к активному центру. Субстрат присоединиться не может. Это так называемый конкурентный суицидный тип ингибирования. J изменяет обе величины: K_m и V_{max} .

Пример:	Пример:	Пример:	Пример :
Е – ацетилхолинэстераза; J – лекарственный препарат прозерин	Е – ферменты, содержащиеся в активном центре остатка цистеина; J– ионы тяжелых металлов: Pb^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} .	Е – щелочная фосфатаза; J – L-фенилаланин.	Е – ксантин-оксидаза; J – аллопуринол

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ. ВИДЫ И ЕДИНИЦЫ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

Методы, используемые в современной энзимологии для определения активности ферментов, обязательно учитывают факторы регуляции активности и выбираются оптимальными: температура, концентрация фермента (определяется объемом объекта исследования), концентрация субстрата (выбирается равной [S] полного насыщения активных центров фермента либо берётся в избытке), pH среды, присутствуют активаторы фермента, исключаются его ингибиторы.

Активность фермента может определяться по:

- скорости уменьшения концентрации субстратов реакции (примеры: определение активностей АлАТ и АсАТ в сыворотке крови) – $[-\Delta S/\Delta t]$;
- скорости образования продуктов реакции (пример: определение активности холинэстеразы сыворотки крови; дополнительно используется индикатор появления продукта реакции в инкубационной среде) – $[\Delta P/\Delta t]$;
- скорости перехода окисленной формы кофермента в восстановленную форму (примеры: определение активности лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в сыворотке крови).

В современной энзимологии используются две единицы измерения *общей активности ферментов (О.А.)*:

1. Международная единица активности (МЕ) – количество фермента, необходимое для превращения 1 мкмоль субстрата за 1 минуту в продукт реакции при стандартных условиях измерения.

2. Катал (СИ) – количество фермента, необходимое для превращения 1 моля субстрата за 1 секунду в продукт реакции при стандартных условиях измерения.

Если активность фермента невозможно выразить в выше указанных единицах, используют условные единицы активности (пример: метод Вольгемутта в определении активности амилазы мочи).

При проведении научных исследований активности ферментов в тканях ученому важнее знать *удельную активность (У.А.) фермента*, которую рассчитывают, предварительно измерив концентрацию белка в исследуемой пробе: $[C]=[мг/мл]$ или $[г/л]$; затем по формуле: $У.А.= О.А./[C]$.

В литературе по биохимии для некоторых ферментов представлены значения *числа оборотов фермента (N)* – это количество молекул субстрата, которое превращается одной молекулой фермента за единицу времени. В качестве примера можно привести фермент карбоангидразу, катализирующую реакцию: $H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$. Для этого фермента $N=36000000/c$.

В методах исследования активности ферментов в плазме (сыворотке крови) большей частью единицы активности фермента учитывают объем объекта исследования и время течения реакции. Например, нормальная активность холинэстеразы (ХЭ) сыворотки крови находится в пределах 45-92 μ моль/л*с. Как понимать эту величину? Это значит, что количество фермента ХЭ, находящегося в 1 литре сыворотки крови здорового человека, способно за 1 секунду при стандартных условиях течения реакции, катализировать образование 45-92 микромоля уксусной кислоты из ацетилхолина (субстрат фермента).

Методы исследования активности ферментов в биологических жидкостях в клинических лабораториях требуют:

- правильного хранения и транспортировки исследуемых образцов жидкости пациентов, что всегда оговаривается в методике эксперимента,
- использования вспомогательных методов исследований таких, как спектрофотометрия, иммуноэлектрофорез, денситометрия и др.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

1. В настоящее время ферменты активно используются в медицине, в первую очередь, для диагностики заболеваний. Примеры:

- при диагностике острого панкреатита определяют в плазме крови и моче активность амилазы; качество лечения может контролироваться по активности трипсина в плазме крови.
- Определение активности изоферментов лактатдегидрогеназы: активность изоформ ЛДГ1 и ЛДГ2 определяют в плазме крови при инфаркте миокарда, активность изоформ ЛДГ4 и ЛДГ5в плазме крови диагностируют при дифференциальной диагностике заболеваний печени.
- Диагностику простатита проводят с использованием метода определения активности кислой фосфатазы в плазме крови
- При повреждении костной ткани (при остеопорозе у взрослых, при развивающемся рахите у детей) определяют активность в плазме крови щелочной фосфатазы.
- Для ранней диагностики мышечных дистрофий наиболее информативным является повышение активности в плазме крови креатинкиназы.
- Определение активности органоспецифичных ферментов, таких как аргиназа, орнитикарбамоилтрансфераза помогает в диагностике поражений печени.

2. Ферменты и их ингибиторы активно используются в качестве лекарственных препаратов. Примеры:

- После ожогов у больных остаются келоидные рубцы. Для их устранения используют ферментный препарат «Лидаза» (лекарственная форма фермента гиалуронидазы), который разрушает в рубцах компонент соединительной ткани – гиалуроновую кислоту.
- У больных при лечении гнойных ран используют повязки с иммобилизованным на них ферментом (фермент с помощью специальной химической реакции привязывают к полимерному носителю). Такую функцию обычно выполняют протеолитические ферменты трипсин, химотрипсин.
- Фармацевтический препарат «Аспарагиназа» используют при лечении лейкозов. Данный препарат разрушает аминокислоту аспарагин, концентрация которого в пораженных клетках костного мозга рассматривается в качестве ростового фактора раковой опухоли.
- Во избежание аутолиза поджелудочной железы при остром панкреатите больным назначают препараты – ингибиторы протеолитических ферментов, например, трасилол.- ингибитор трипсина
- Пациентам с инфарктом миокарда назначают фибринолитические препараты «Стрептодеказа», «Стрептокиназа». Фибринолитические лекарственные средства способны растворять уже образованные тромбы в организме человека.
- Фармацевтические препараты прозерин, физостигмин используют при миастении, параличе, при атонии кишечника. Они увеличивают время действия нейромедиатора ацетилхолина, так как являются конкурентными ингибиторами фермента ацетилхолинэстеразы
- Аспирин используют в качестве противовоспалительного средства, блокирующего циклооксигеназу. Данный препарат оказывает своё ингибирующее действие путём ацетилирования ОН-группы серина в активном центре фермента циклооксигеназы.
- Больным с диагнозом вирусный конъюнктивит назначают глазные капли, содержащие ДНК-азу.

3. Ферменты используют как реагенты для биотехнологических операций и в диагностических методах определения некоторых веществ в биологических жидкостях. Примеры:

- Новые антибиотики синтезируют путем ферментативных преобразований естественных антибиотиков, для этого используют иммобилизованные ферменты в качестве инструментов синтеза
- Фермент глюкозооксидаза – главный реагент в наборе для количественного определения глюкозы в плазме (сыворотке) крови

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<p>Для получения из поджелудочной железы животных фермента амилазы в чистом виде используют метод аффинной хроматографии с применением закреплённого на носителе лиганда (имеет сродство к ферменту). Какое вещество используют в качестве лиганда?</p> <p>А. Глюкозу В. Крахмал С. Сахарозу D. Целлюлозу Е. Лактозу</p>	
2.	<p>Больному ангиной назначили сульфаниламидный препарат, антимикробное действие которого обусловлено нарушением синтеза фолиевой кислоты. С каким веществом конкурируют сульфаниламиды при связывании с активным центром фермента?</p> <p>А. Глутаминовая кислота В. Лимонная кислота С. Убихинон D. Сукцинат Е. Пара-аминобензойная кислота</p>	
3.	<p>У больного после ожогов остались келоидные рубцы. Какой ферментный препарат используют для разрушения этих рубцов?</p> <p>А. Аспарагиназа В. Нигедаза С. Галактозидаза D. Стрептолидаза Е. Лидаза</p>	
4.	<p>Для рассасывания рубцов после ожогов и операций, а также гематом, в клинике используют препарат «Лидаза». Какой субстрат разрушает данный ферментативный препарат?</p> <p>А. Гиалуроновую кислоту В. Дерматансульфат С. Гепарин D. Кератансульфат Е. Хондроитин-4-сульфат</p>	

№	Тест:	Пояснения:
5	<p>Ионы тяжелых металлов очень токсичны. Они блокируют SH – группы, которые входят в активный центр ферментов. К какому типу относится их механизм ингибирования?</p> <p>А. Конкурентное В. Аллостерическое С. Неконкурентное D. Бесконкурентное E. Субстратное</p>	
6	<p>Пациенту назначен препарат – конкурентный ингибитор ацетилхолинэстеразы. Назовите его:</p> <p>А. Прозерин В. Аспирин С. Диклофенак натрия D. Индометацин E. Аллопуринол</p>	
7	<p>У больных при лечении гнойных ран используют повязки с иммобилизованным на них ферментом. Укажите этот фермент:</p> <p>А. Аргиназа В. Трипсин С. Каталаза D. Щелочная фосфатаза E. Кислая фосфатаза</p>	
8	<p>У больного диагностирован острый панкреатит. Определение активности какого фермента плазмы крови необходимо провести с диагностической целью?</p> <p>А. Альдолазы В. ЛДГ С. Амилазы D. Креатинкиназы E. Пепсина</p>	
9	<p>Для ранней диагностики мышечных дистрофий наиболее информативным является повышение активности в плазме крови:</p> <p>А. Аспаратаминотрансферазы В. Аланинаминотрансферазы С. Лактатдегидрогеназы D. Креатинкиназы E. Гексокиназы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
10	<p>При отравлении фосфорорганическими соединениями используют специфические антидоты, которые реактивируют фермент</p> <p>А. Цитохромоксидазу В. Сукцинатдегидрогеназу С. Лактатдегидрогеназу D. Холинацетилтрансферазу E. Ацетилхолинэстеразу</p>	
11	<p>Новые антибиотики синтезируют путем ферментативных преобразований естественных антибиотиков. Какая из форм ферментов при этом получила широкое применение в фармацевтической промышленности?</p> <p>А. Имобилизованный фермент В. Нативный фермент С. Денатурированный фермент D. Комплекс фермента с коферментом E. Комплекс фермента с активатором</p>	
12	<p>Препарат прозерин является ингибитором ацетилхолинэстеразы обратимого действия. Какой механизм ингибиторного действия прозерина:</p> <p>А. Окисление иона железа в активном центре фермента В. Конкуренция с ацетилхолином за активный центр фермента С. Денатурация фермента D. Ковалентное связывание в активном центре фермента E. Ковалентное связывание вне активного центра фермента</p>	
13	<p>При проведении биохимических анализов у больного выявлен острый панкреатит. Во избежание аутолиза поджелудочной железы следует применить такие препараты:</p> <p>А. Инсулин В. Комплекс панкреатических ферментов С. Ингибиторы протеолитических ферментов D. Антибиотики E. Сульфаниламидные препараты</p>	
14	<p>При обследовании больного выявлено повышение в крови активности ЛДГ. Это характерно для заболеваний сердца, почек, печени. Какое дополнительное биохимическое обследование необходимо сделать для дифференциальной диагностики?</p> <p>А. Определение изоферментов ЛДГ В. Определение глюкозы крови С. Определение уровня кетоновых тел D. Определение уровня холестерина E. Определение амилазы плазмы крови</p>	

№	Тест:	Пояснения:
15	<p>Фармацевтический препарат аспарагиназы используют при лечении лейкозов. Укажите механизм ее действия:</p> <p>А. Стимулирует синтез белка В. Синтезирует аспарагин С. Синтезирует глутамин D. Разрушает глутамин E. Разрушает аспарагин</p>	
16	<p>Пациенту с инфарктом миокарда назначили фибринолитический препарат «Стрептодеказа», созданный на водорастворимой матрице полисахаридной природы методом:</p> <p>А. Аутолиза В. Ультрацентрифугирования С. Электрофореза D. Иммобилизации фермента E. Экстракции</p>	
17	<p>В медицинской практике применяют фармацевтические препараты, которые содержат ртуть, мышьяк. Укажите, по какому типу происходит ингибирование биохимических процессов под действием ионов этих металлов?</p> <p>А. Обратимое В. Неконкурентное С. Бесконкурентное D. Конкурентное E. Аллостерическое</p>	
18	<p>В клетках <i>E. coli</i> синтез пиримидиновых нуклеотидов осуществляется по схеме метаболического пути из исходных субстратов CO_2, NH_3, АТФ с образованием в конечном итоге УТФ и затем из него - ЦТФ. При увеличении в клетке концентрации ЦТФ синтез пиримидиновых нуклеотидов останавливается. Какой вид регуляции активности ферментов описан?</p> <p>А. Аллостерическая регуляция В. Частичный протеолиз фермента С. Фосфорилирование молекулы фермента D. Присоединение белка-ингибитора Отщепление белка-ингибитора</p>	
19	<p>Во время операции у больного после введения препарата, который вызывает расслабление мышц, наблюдается продолжительная остановка дыхания (больше 5 мин.). Дефицит какого из приведенных ферментов наблюдался?</p> <p>А. Ацетилхолинэстеразы В. Моноаминоксидазы С. Ацетилтрансферазы D. Каталазы E. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
20	<p>При инфаркте миокарда в плазме наблюдается повышение уровня ЛДГ₁, ЛДГ₂-изоферментных форм лактатдегидрогеназы. Что характеризует эти изоферменты?</p> <p>А. Различаются по каталитическим свойствам В. Идентичные по структуре белки, которые локализованы в разных органах С. Идентичные белки по первичной структуре, отличаются каталитическими свойствами Д. Катализируют разные реакции Е. Различаются по комбинации субъединиц с разной первичной структурой и по физико-химическим свойствам</p>	
21	<p>Фибринолитические лекарственные средства способны растворять уже образованные тромбы в организме человека. Какие из приведенных фармакологических препаратов принадлежат к фибринолитической системе?</p> <p>А. Стрептокиназа В. Фенобарбитал С. Викасол Д. Рибофлавин Е. Изониазид</p>	
22	<p>Одним из методов лечения при отравлении метанолом является введение в организм (per os или внутривенно) этанола в количествах, которые у здорового человека вызовут интоксикацию. Почему этот способ является эффективным?</p> <p>А. Этанол имеет более высокое сродство к активному центру алкогольдегидрогеназы по сравнению с метанолом В. Этанол ингибирует аллостерично алкогольдегидрогеназу С. Этанол блокирует кофермент алкогольдегидрогеназы Д. Этанол расщепляется с образованием более токсичных соединений, чем метанол Е. Этанол ингибирует диффузию метанола</p>	
23	<p>В плазме крови больного выявлено повышение активности ЛДГ₄, ЛДГ₅, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, карбамоил-орнитинтрансферазы. О патологии какого органа свидетельствуют полученные результаты?</p> <p>А. Сердце В. Легкие С. Печень Д. Почки Е. Поджелудочная железа</p>	

№	Тест:	Пояснения:
24	<p>При изготовлении детских игрушек использование красок ограничено из-за содержания в них свинца. Какой тип ингибирования ферментов характерен для катионов свинца?</p> <p>А. Неконкурентный В. Конкурентный С. Бесконкурентный D. Аллостерический E. Обратимый</p>	
25	<p>Лекарственный препарат может повлиять на активность фермента, если он:</p> <p>А. Индуцирует синтез определенных ферментов В. Выполняет антивитаминальную функцию С. Похож по структуре на субстрат фермента D. Блокирует активный центр фермента возбудителя заболевания E. Все указанное в позициях верно</p>	
26	<p>При лечении острого панкреатита используют препарат трасилол. Укажите фермент ЖКТ, активность которого ингибируется этим препаратом:</p> <p>А. Трипсин В. Амилаза панкреатическая С. Липаза панкреатическая D. Энтерокиназа E. Дипептидилпептидаза</p>	
27	<p>Укажите фермент, активность которого измеряют в плазме крови пациентов с патологиями костной ткани:</p> <p>А. Пепсин В. Трипсин С. Амилаза D. Кислая фосфатаза E. Щелочная фосфатаза</p>	
28	<p>У больного остался послеожоговый рубец. Для его рассасывания необходимо назначить больному электрофорез с лекарственным препаратом фермента:</p> <p>А. Гиалуронидазы В. Аспарагиназы С. Аргиназы D. АТФ-синтетазы E. Глициноксидазы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
29	<p>Среди представленных ферментов органоспецифичным для диагностики заболеваний печени является только:</p> <p>А. Альдолаза В. Орнитинкарбомойлтрансфераза С. Трансаминаза D. Щелочная фосфатаза E. Лейцинаминопептидаза</p>	
30	<p>Больному с диагнозом вирусный конъюнктивит врач назначил глазные капли, которые содержат:</p> <p>А. Стрептоцид В. РНК-азу С. Трипсин D. Пеницилин E. ДНК-азу</p>	
31	<p>Протеолитические ферменты (пепсин, трипсин) синтезируются в неактивной форме в виде проферментов (пепсиногена, трипсиногена) и активируются во время переваривания пищи путем ограниченного протеолиза. Механизм их активации:</p> <p>А. Отсоединение от профермента ингибирующего пептида В. Фосфорилирование С. Дефосфорилирование D. Действие аллостерического эффектора E. Активация субстратом</p>	
32	<p>Фармацевтические препараты прозерин, физостигмин используют при миастении, параличе, при атонии кишечника. Они увеличивают время действия нейромедиатора, так как являются конкурентными ингибиторами фермента:</p> <p>А. Диаминоксидазы В. Моноаминоксидазы С. Сахаразы D. Ацетилхолинэстеразы E. Гистидиндекарбоксилазы</p>	
33	<p>Аспирин используют в качестве противовоспалительного средства, блокирующего циклооксигеназу. Укажите, каким образом, данный препарат оказывает своё ингибирующее действие?</p> <p>А. Путём ацетилирования ОН-группы серина в активном центре фермента В. Путём фосфорилирования ОН-группы серина в активном центре фермента С. Путём метилирования его простетической группы D. Путём декарбоксации радикалов глутамата в активном центре фермента E. Путём фосфорилирования ОН-группы тирозина в активном центре фермента</p>	

№	Тест:	Пояснения:
34	<p>Работник санэпидемстанции при обработке учреждения отравился фосфорноорганическим инсектицидом. Определите механизм действия данного вещества на организм человека:</p> <p>А. Необратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы В. Гидролиз ацетилхолина С. Необратимое ингибирование триптофанпирролазы D. Конкурентное ингибирование ацетилхолинэстеразы E. Аллостерическое ингибирование ацетилхолинэстеразы</p>	
35	<p>При остром панкреатите назначают препараты, которые помогают избежать аутолиз поджелудочной железы. Назовите их:</p> <p>А. Ингибиторы факторов роста В. Ингибиторы фермента, разрушающего ангиотензин II С. Активаторы протеолитических ферментов D. Ингибиторы протеаз E. Активаторы факторов роста</p>	
36	<p>Укажите метод исследований, с помощью которого можно очистить раствор фермента от низкомолекулярных примесей</p> <p>А. Диализ В. Высаливание С. Электрофорез D. Изоэлектрическое фокусирование E. Рентгеноструктурный анализ</p>	
37	<p>Ребенок 2-х лет своевременно не получал витамин D3. Через некоторое время у него появились клинические симптомы рахита. Повышение активности какого фермента в плазме крови наблюдается в данном случае?</p> <p>А. Креатинкиназы В. Кислой фосфатазы С. Альфа-амилазы D. Холин эстеразы E. Щелочной фосфатазы</p>	
38	<p>Для роста ряда раковых клеток необходим определенный ростовой фактор. При лечении лейкозов используют фермент, разрушающий этот фактор, а именно:</p> <p>Ф. Аспарагиназа G. Сукцинатдегидрогеназа H. Аспаргатаминотрансфераза I. Цитратсинтаза J. Глутаминаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
39	<p>Прозерин использовался для лечения миастений и других заболеваний мышечной системы. Этот препарат является конкурентным ингибитором фермента:</p> <ul style="list-style-type: none">A. ЛактатдегидрогеназаB. АцетилхолинэстеразаC. ЦитратсинтазаD. СукцинатдегидрогеназаE. Аргиназа	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 142.

1. ТЕМА: ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.****Общие закономерности обмена веществ и энергии**

Обмен веществ (метаболизм) – это совокупность химических реакций с участием органических и неорганических соединений (**метаболитов**), которые происходят в живом организме. Постоянный обмен веществ и энергии с окружающей средой – это главное отличие живой клетки, определяющее её термодинамическое состояние и гомеостаз.

Обмен веществ в организме человека состоит из пяти последовательных фаз:

а) переваривание питательных веществ (разрушение): белков, липидов, углеводов, витаминов, минеральных веществ и воды в составе продуктов питания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) до простых соединений – аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, глицерина (минеральные компоненты и витамины не подвергаются разрушению в ЖКТ);

б) всасывание выше указанных продуктов переваривания эпителием слизистой оболочки тонкого кишечника с использованием различных механизмов: **активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз, рецепторо-опосредуемый эндоцитоз** и т.д.;

в) транспорт продуктов переваривания питательных веществ с током крови и лимфатической системой, поступление их через мембраны сосудов и клеточные мембраны в определенные органы и ткани (печень, мышцы, головной мозг, почки, жировую ткань и т.д.);

г) внутриклеточный метаболизм органических молекул в органах и тканях (**межуточный обмен**), который представлен совокупностью разнообразных химических реакций синтеза и распада веществ в клетке;

д) выделение (экскреция) из организма (через почки, легкие, кожу, кишечник) **конечных продуктов обмена веществ:** углекислого газа, аммонийных солей, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, воды, продуктов конъюгации чужеродных соединений (**ксенобиотиков**) и т.д..

Реакции внутриклеточного метаболизма биомолекул включают в себя следующие биохимические превращения:

а) расщепление органических молекул (глюкозы, жирных кислот, аминокислот, глицерина и т.д.) до конечных продуктов обмена (CO_2 , NH_3 , H_2O) с высвобождением энергии и аккумуляцией ее в форме аденозинтрифосфата (АТФ), других макроэргических фосфатов или в виде протонного потенциала, которые обеспечивают энергетические потребности основных процессов жизнедеятельности клетки и всего организма в целом. **Совокупность процессов расщепления биомолекул до простых соединений с высвобождением энергии получила название катаболизма;**

б) синтез специфических, генетически свойственных данному организму биомолекул (белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, липидов, гормонов и пр.), которые необходимы для образования собственных клеточных и внеклеточных структур. **Совокупность процессов синтеза сложных веществ из более простых соединений, протекающих с затратой энергии (большой частью, в форме АТФ), получила название анаболизма;**

в) использование энергии (в форме АТФ или протонного потенциала) для обеспечения процессов клеточной физиологии: функционирование сократительной системы, деятельность элементов цитоскелета, ворсинок, жгутиков и т.д., экзо- и эндоцитоз, нейрохимическая передача импульсов, активный транспорт метаболитов и неорганических ионов и т.д.

Помимо анаболических и катаболических процессов в клетке протекают **амфиболические процессы** – это процессы, промежуточные метаболиты которых могут включаться как в катаболические, так и в анаболические пути превращений веществ.

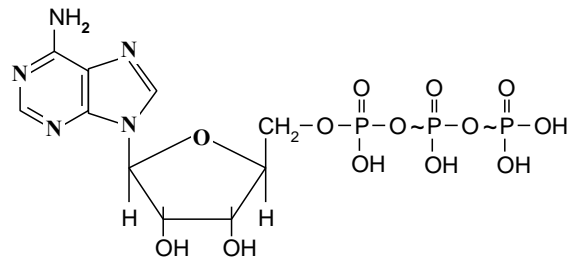
В катаболизме сложных биоорганических соединений выделяют три основных стадии:

Стадия 1. В первой стадии катаболизма сложные молекулы (полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты, липиды) расщепляются до простых компонентов:

- полисахариды до моносахаридов (преимущественно – глюкозы, фруктозы, галактозы);
- липиды (триацилглицеролы) – до жирных кислот и глицерина;
- белки – до аминокислот;
- нуклеиновые кислоты – до нуклеозидов.

Реакции первой стадии катаболизма локализованы в желудочно-кишечном тракте, в цитоплазме и лизосомах клеток тканей. Ферменты, катализирующие данные реакции относятся к классу гидролаз, выделяющаяся энергия при гидролизе химических связей соединений не может быть запасена клеткой.

Стадия II. Во второй стадии катаболизма метаболиты, образовавшиеся на первой стадии, подвергаются разрушению с высвобождением энергии, одна часть которой аккумулируется в высокоэнергетических (*макроэнергических*) связях АТФ, другая часть энергии выделяется в виде тепловой энергии.



Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ)

Практически все классы ферментов за исключением класса «лигазы» участвуют в превращениях данной стадии. Реакции стадии II происходят преимущественно в цитоплазме и в митохондриях клеток. Основными из них являются:

- **для моносахаридов – аэробный гликолиз** (локализация в цитоплазме клетки), конечными продуктами этого процесса являются пировиноградная кислота (**ПВК, пируват**). Гликолиз может протекать и в анаэробных условиях, в таком случае вместо пирувата конечным продуктом процесса является молочная кислота (лактат). Пируват в аэробных условиях включается в окислительное декарбоксилирование с образованием **активной формы уксусной кислоты – ацетил-КоА** (локализация – только митохондрии);
- **для жирных кислот – β-окисление**, конечным продуктом которого является ацетил-КоА (локализация – только митохондрии);
- **для глицерола – расщепление до пирувата**, который превращается в ацетил-КоА;
- **для аминокислот – трансаминирование либо прямое дезаминирование с выделением аммиака** и расщеплением их безазотистых молекулярных продуктов до соответствующих карбоновых кислот, большинство из этих метаболитов в конечном итоге также превращаются в ацетил-КоА.

Таким образом, ацетил-КоА – это общий конечный продукт второй стадии внутриклеточного катаболизма углеводов, липидов и аминокислот.

Стадия III. В третьей стадии катаболизма происходит окисление ацетил-КоА до конечных продуктов - CO_2 и H_2O . Эта стадия локализована в митохондриях и состоит из двух процессов:

- **цикла трикарбоновых кислот (ЦТК, цикла Кребса)**, в результате функционирования которого образуются два моля CO_2 в расчете на один моль использованного ацетил-КоА и восстановленные формы коферментов НАД^+ и ФАД;
- **дыхательной цепи переноса электронов от восстановленных форм коферментов на молекулярный кислород.**

Следует отметить, что образование выше указанных восстановленных форм коферментов возможно и во второй стадии катаболизма (в аэробном гликолизе, при β-окислении высших жирных кислот, при разрушении глицерола и т.д.).

Обязательным условием протекания стадии III катаболизма и использования восстановленных форм коферментов, которые образовались в стадии II катаболизма, является обеспечение клетки молекулярным кислородом, то есть создание аэробных условий в клетке.

Совокупность реакций аэробного окисления субстратов в клетках тканей называют тканевым дыханием. II и III стадии катаболических путей называют соответственно I-й и II-й стадиями тканевого дыхания (могут протекать в цитоплазме, эндоплазматической сети и в митохондриях). III-я стадия тканевого дыхания локализована на внутренней мембране митохондрий и представлена функцией дыхательной цепи переноса электронов от восстановленных форм коферментов и простетических групп на молекулярный кислород (Рис. 23).

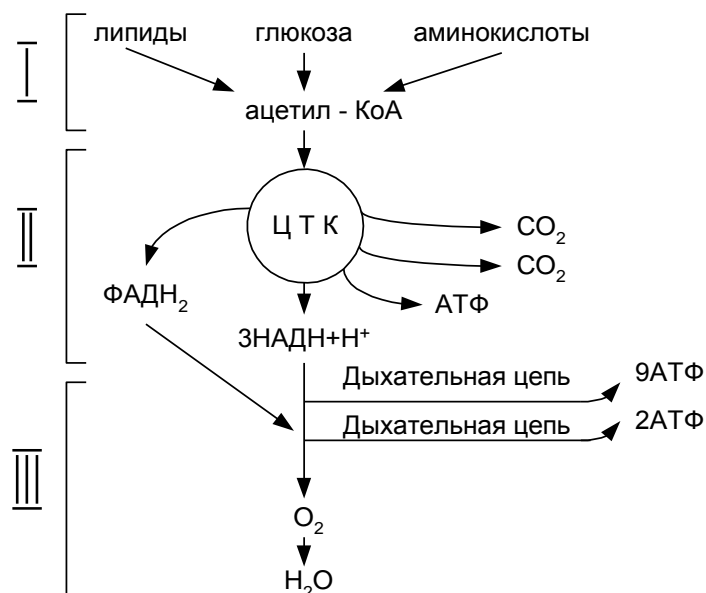


Рис. 23 Стадии тканевого дыхания (Ленинджер А., 1985 г.)

Функция дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий сопряжена с **окислительным фосфорилированием**, в результате которого энергия реакций аэробного окисления используется для синтеза АТФ – главного поставщика энергии во всех эндергонических процессах (процессах, потребляющих энергию).

Нормальное течение тканевого дыхания обеспечивается в первую очередь благодаря деятельности системы внешнего дыхания и кислородтранспортной функции гемоглобина крови. Молекулярный кислород поступает в клетки путем простой диффузии (пиноцитоз), где используется в следующих процессах:

- 1) **митохондриальное окисление органических субстратов**, которое заканчивается включением атомов молекулярного кислорода в молекулы H₂O с образованием тепловой энергии и химической энергии связей АТФ. Углерод субстратов окисляется до CO₂;
- 2) **микросомальное окисление с включением атомов молекулярного кислорода в структуру органических субстратов с целью её модификации**. Энергия при окислении субстратов не выделяется.

Совокупность реакций митохондриального и микросомального окисления, а также реакций окисления, протекающих в цитоплазме клетки, называют биологическим окислением.

Цикл трикарбоновых кислот

Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса, цикл лимонной кислоты) является наиболее важным поставщиком в дыхательную цепь восстановленных форм коферментов и простетических групп, образующихся при утилизации ацетил-КоА (1), кето кислот, продуктов окисления моносахаридов, высших жирных кислот (ВЖК) и аминокислот (см. рис. 24).

Все ферменты процесса локализованы в матриксе митохондрий, за исключением сукцинатдегидрогеназы (6*, рис.24). Скорость течения ЦТК зависит в первую очередь, от скорости образования в матриксе митохондрий ацетил-КоА (рис.24, (1)), поступления его предшественников (пирувата, ВЖК) и ряда других факторов, которые необходимо рассмотреть применительно к каждой из восьми реакций цикла Кребса:

- 1) Конденсацию ацетил-КоА (1) с оксалоацетатом (щавелевоуксусной кислотой (ЩУК), 2) осуществляет фермент цитратсинтаза (1*). Активность цитратсинтазы ингибируется накоплением в матриксе АТФ, НАДН, сукцинил-КоА и ацилов ВЖК;
- 2) Изомеризацию цитрата (3) в изоцитрат (5) осуществляет фермент аконитаза (Fe²⁺-содержащий белок, 2*) в два этапа:
 - 1 этап - дегидратация цитрата с образованием цис-аконитовой кислоты (4);
 - 2 этап – гидратация цис-аконитовой кислоты по двойной связи с образованием изоцитрата (5). Фермент ингибируется производными мышьяковой кислоты.

ЦО

Рис 24. Цикл Кребса. В схеме процесса все ферменты помечены цифрой со звездочкой, метаболиты помечены цифрой в круглых скобках (см. названия по тексту).

- 3) При действии НАД⁺-зависимой изоцитратдегидрогеназы (3*) происходит окислительное декарбоксилирование изоцитрата (5) с образованием продуктов: α -кетоглутарата (7), CO₂ и НАДН (донор электронов в дыхательную цепь). Реакция протекает в два этапа: 1) дегидрирование с образованием щавелево-янтарной кислоты (6); 2) декарбоксилирование данного вещества до α -кетоглутаровой кислоты. Изоцитратдегидрогеназа лимитирует скорость всего цикла Кребса. Фермент активируется АДФ, ионами Mg²⁺ и Mn²⁺; ингибируется накоплением в матриксе АТФ, НАДН $\dot{\circ}$;
- 4) Окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата осуществляет α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс (4*). Это полиферментная система по составу (три фермента) и витаминной обеспеченности: витамины В₁ (кофермент ТДФ), В₂ (простетическая группа ФАД), В₅ (кофермент КоАШ), В₃ (кофермент НАД⁺), амид липоевой кислоты). В результате работы комплекса образуется CO₂, сукцинил-КоА (макроэргическое вещество, 8), НАДН (донор электронов в дыхательную цепь);
- 5) Сукцинил-КоА-тиокиназа (синтаза, 5*), используя энергию разрыва макроэргической связи в сукцинил-КоА, фосфорилирует ГДФ с образованием ГТФ, при этом параллельно происходит образование янтарной кислоты (по аниону - сукцинат, 9). Данная реакция носит название субстратного фосфорилирования. Образованный ГТФ может далее при действии нуклеозиддифосфат киназы превращаться в АТФ по уравнению:

$$\text{ГТФ} + \text{АДФ} \xrightarrow{\text{Mg}^{2+}} \text{АТФ} + \text{ГДФ}$$
- 6) Сукцинатдегидрогеназа (единственный фермент ЦТК, локализованный на внутренней мембране митохондрий, 6*), благодаря простетической группе ФАД окисляет янтарную кислоту (9) до

- транс-фумаровой кислоты (10). Сукцинатдегидрогеназа во внутренней мембране митохондрий образует комплекс с железосеросодержащими белками, который носит название комплекса II дыхательной цепи. Малоновая кислота является конкурентным ингибитором фермента;
- 7) Фермент фумараза (7*) гидратирует по двойной связи только транс-форму фумаровой кислоты с образованием L-яблочной кислоты (по аниону- L-малат, 11). Реакция обратима, фумараза стереоспецифична только к L-малату.
- 8) На последней стадии цикла НАД⁺ – зависимая малатдегидрогеназа (8*) катализирует окисление L-малата в щавелевоуксусную кислоту (ЩУК) с образованием НАДН (донор электронов в дыхательную цепь). Реакция обратима, однако быстрое использование ЩУК в цитратсинтазной реакции сдвигает равновесие вправо.

Таким образом, за восемь реакций цикла Кребса, через образование трех трикарбоновых кислот (лимонной, цис-аконитовой, изолимонной), в ходе четырех дегидрогеназных реакций, две из которых сопровождались декарбоксилированием (3*, 4*), происходит образование 2 молей CO₂, 3 НАДН, 1 ФАДН₂ и 1 ГТФ равноценного 1 АТФ. Данные вещества называют конечными продуктами цикла Кребса в расчете на один цикл. ЩУК постоянно регенерирует и вновь включается в цитратсинтазную реакцию, поэтому данное вещество конечным продуктом цикла можно не называть.

Основными регуляторными реакциями ЦТК являются цитратсинтазная и изоцитратдегидрогеназная. В регуляции ЦТК имеет место принцип обратной метаболической связи. Интенсивность окисления в нём субстратов увеличивается в условиях повышения концентрации АДФ и НАД⁺. В условиях увеличения концентрации АТФ и НАДН скорость окисления субстратов в цикле Кребса снижается. Подобная регуляция позволяет адекватно менять интенсивность функционирования ЦТК в условиях, требующих срочного изменения уровня энергообеспечения клетки.

Интенсивность течения ЦТК можно определять по значению дыхательного контроля, который выражается отношением концентраций [АТФ]/[АДФ]. При значениях [АТФ]/[АДФ]<1 увеличивается скорость включения в дыхательную цепь восстановленных форм коферментов НАДН, при этом скорость ЦТК увеличивается.

Цикл Кребса является амфиболическим процессом, так как, хотя это катаболический процесс, некоторые его метаболиты могут быть использованы клеткой в синтетических целях. Сукцинил-КоА используется клеткой в качестве исходного субстрата для первой реакции синтеза гема. Оксалоацетат и его предшественники по циклу могут быть использованы в синтезе глюкозы (процесс глюконеогенеза). Кетокислоты – оксалоацетат и альфа-кетоглутарат, благодаря реакциям трансаминирования, могут быть использованы для образования заменимых аминокислот: аспарагиновой, глутаминовой кислот соответственно.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	У мальчика двух лет нарушен энергетический обмен – снижена скорость процессов окисления и синтеза АТФ; в крови повышено содержание метаболитов цикла Кребса. Какой продукт обмена веществ является конкурентным ингибитором сукцинатдегидрогеназы? А. Аспартат В. Малат С. Глутамат D. Малонат Е. Цитрат	

№	Тест:	Пояснения:
2.	<p>Цикл трикарбоновых кислот начинается с конденсации оксалоацетата и ацетил-КоА с образованием лимонной кислоты. Какую роль в цикле Кребса играет оксалоацетат (ЩУК)?</p> <p>A. Ингибитор B. Репрессор C. Реактиватор D. Модификатор E. Субстрат</p>	
3.	<p>Цикл трикарбоновых кислот является конечным этапом окисления углеводов, аминокислот, жирных кислот. Укажите, с каким субстратом вступает в первую реакцию ЦТК ацетил-КоА:</p> <p>A. С шавелевоуксусной кислотой B. С лимонной кислотой C. С изолимонной кислотой D. С фумаровой кислотой E. С яблочной кислотой</p>	
4.	<p>Митохондрии – субклеточные органеллы, присущие всем клеткам, кроме зрелых эритроцитов, бактерий, синезеленых водорослей. В каких основных клеточных функциях принимают участие митохондрии?</p> <p>A. Секреция B. Сборка рибосом C. Гидролиз веществ D. Окислительное фосфорилирование E. Транскрипция</p>	
5.	<p>В синтезе АТФ в клетке принимают участие целый ряд ферментов. Ферменты дыхательной цепи, обеспечивающие синтез АТФ, локализованы в:</p> <p>A. Ядре B. Лизосомах C. Рибосомах D. Митохондриях E. Пероксисомах</p>	
6.	<p>Во время электронной микроскопии в клетке зафиксирована деструкция митохондрий. О нарушении каких процессов это свидетельствует?</p> <p>A. Нарушение синтеза АТФ B. Нарушение синтеза нуклеиновых кислот C. Нарушение синтеза жиров D. Нарушение синтеза белка E. Нарушение гликолиза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
7	<p>Нуклеозидтрифосфаты являются макроэргическими соединениями. Универсальной энергетической “валютой” клетки называют:</p> <p>A. УТФ B. АТФ C. ГТФ D. ЦТФ E. ТТФ</p>	
8	<p>В результате процесса дыхания в организм поступает кислород. В каких клеточных органоидах происходят процессы окислительного фосфорилирования с участием кислорода?</p> <p>A. Ядре B. Эндоплазматическом ретикулуме C. Митохондриях D. Лизосомах E. Рибосомах</p>	
9	<p>Какое количество молекул АТФ может синтезироваться при полном окислении ацетил - КоА в цикле трикарбоновых кислот ?</p> <p>A 1 B 12 C 5 D 8 E 3</p>	
10	<p>Центральным промежуточным продуктом всех обменов (белков, липидов, углеводов) является:</p> <p>A. Ацетил-КоА B. Сукцинил-КоА C. Щавелево-уксусная кислота D. Лактат E. Цитрат</p>	
11	<p>Для нормального метаболизма клеткам необходимы макроэргические соединения. Какое из нижеуказанных веществ относят к макроэргам?</p> <p>A. Креатинфосфат B. Креатин C. Креатинин D. Глюкозо-6-фосфат. E. Аденозинмонофосфат.</p>	
12	<p>Цикл Кребса играет важную роль в реализации глюकोпластичного эффекта аминокислот (участие в синтезе глюкозы). Это обусловлено обязательным превращением некоторых аминокислот в:</p> <p>A. Малат B. Сукцинат C. Оксалоацетат D. Фумарат E. Цитрат</p>	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 141.

ЗАНЯТИЕ № 5

1. ТЕМА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ БИОЭНЕРГЕТИКИ (СЕМИНАР)**2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.****ПОНЯТИЕ О ТКАНЕВОМ ДЫХАНИИ. СТАДИИ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ. СОСТАВ И ФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ ВНУТРЕННЕЙ МЕМБРАНЫ МИТОХОНДРИЙ**

Тканевое дыхание - это совокупность реакций аэробного окисления органических молекул в клетке, при которых молекулярный кислород является обязательным субстратом для образования продуктов окисления. Однако использоваться клеткой данное вещество может для разных задач:

1. *во внутренней мембране митохондрий* кислород является конечным акцептором электронов от окисляемых субстратов типа НАДН или ФАДН₂ с возможностью включения его активной формы (оксид-анион; атомарный кислород) в молекулу воды – одного из конечных продуктов окисления органических молекул в клетках аэробного типа;

2. *монооксигеназные системы внутренней мембраны митохондрий или мембран эндоплазматического ретикулума (ЭПР)* используют один атом молекулярного кислорода для его включения в молекулы органических субстратов с целью модификации их структуры и появления таких функциональных групп, как гидроксильная, кето-, альдегидная, карбоксильная группы;

3. *диоксигеназные системы ЭПР* используют два атома молекулярного кислорода для образования перекисных соединений типа R₂O₂. Такие перекиси клетка утилизирует благодаря антиоксидантным ферментативным системам: глутатионпероксидаза и др..

Задача 1 выполняется клеткой аэробного типа преимущественно тогда, когда в клетке появляются вещества-энергоисточники, и есть необходимость для продукции энергии путем включения этих веществ-энергоисточников в катаболические пути. Тканевое дыхание клетки можно представить в виде стадий, их три:

1 стадия тканевого дыхания - 2-я стадия катаболических процессов;

2 стадия тканевого дыхания – Цикл Трикарбоновых Кислот (ЦТК);

3 стадия тканевого дыхания - функция дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий.

1-я и 2-я стадии тканевого дыхания продуцируют в цитозоле и в матриксе митохондрий восстановленные формы коферментов и простетических групп – потенциальные доноры электронов в дыхательную цепь внутренней мембраны митохондрий. Именно в этой мембране присутствует специальный комплекс ферментов и липофильных веществ (убихинон; коэнзим Q), который переносит электроны от восстановленных форм коферментов (НАДН) и простетических групп (ФАДН₂) на молекулярный кислород.

В структуре митохондрий выделяют наружную мембрану, внутреннюю мембрану, матрикс, межмембранное пространство. В матриксе и, частично, во внутренней мембране локализованы процессы первой и второй стадий тканевого дыхания: бета-окисление высших жирных кислот, реакции обмена аминокислот - окислительное дезаминирование, трансаминирование), цикл Кребса (ЦТК) за исключением сукцинатдегидрогеназной реакции.

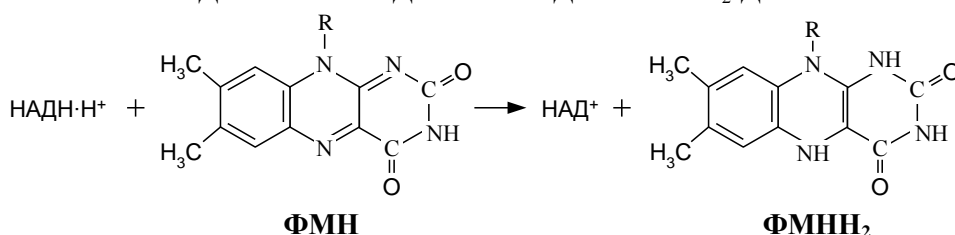
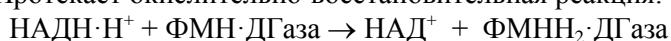
Обе мембраны пронизывают транспортные системы, отвечающие за:

1. транспорт аминокислот;
2. транспорт АТФ/АДФ;
3. транспорт ионов;
4. челночные системы (малат-аспартатная, глицеролфосфатная), осуществляющие транспорт электронов и протонов от цитозольных форм восстановленных коферментов в матрикс и во внутреннюю мембрану;
5. транспорт трикарбоновых кислот;
6. транспорт ацилов ВЖК;
7. транспорт катионов и анионов.

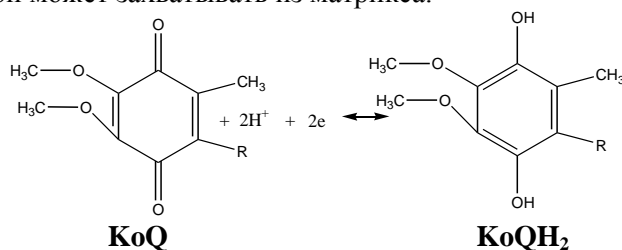
Транспортные системы обеспечивают постоянство состава матрикса митохондрии, обмен веществами с цитоплазмой, доставку образующихся субстратов из матрикса в цитоплазму для нужд клетки.

Наиболее важной с энергетической точки зрения является третья стадия тканевого дыхания, т.е. функция дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий. Дыхательная цепь состоит из переносчиков электронов от восстановленных форм коферментов на молекулярный кислород. Переносчики электронов объединены в комплексы дыхательной цепи. Деление участников дыхательной цепи на комплексы (I-IV) возникло в ходе экспериментальных исследований по выделению и разделению компонентов дыхательной цепи с целью изучения их структуры и функции.

Комплекс I дыхательной цепи состоит из трансмембранного белка-фермента НАДН-дегидрогеназы (небелковая часть – ФМН) и железосеросодержащих белков (FeS-белки). Из матрикса НАДН-формы мигрируют во внутреннюю мембрану митохондрий, где их захватывает флавопротеин НАДН-Дегидрогеназа. Протекает окислительно-восстановительная реакция:

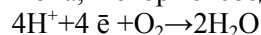


Восстановленная форма НАДН-ДГгазы через FeS-белки комплекса I передает электроны убихинону (КоQ), а протоны убихинон может захватывать из матрикса:



Убихинон - очень липофильная структура, свободно двигающаяся в направлении от поверхности внутренней мембраны, обращенной к матриксу (КоQH₂), к поверхности внутренней мембраны, обращенной к межмембранному пространству (ММП) и обратно (КоQ). Восстановленная форма убихинона отдает электроны комплексу III дыхательной цепи, содержащему цитохромы *v*, *c*₁ и FeS-белки. Цитохромы *v* и *c*₁ – гемопротеины третичной структуры. Особенностью гемов является наличие в них катионов железа, меняющих степень окисления Fe²⁺/Fe³⁺. Гем цитохромов *v*, *c*₁ или *c* способен принять только 1 ē, поэтому для передачи 2ē, которые транспортирует дыхательная цепь от окисляемого субстрата (восстановленной формы кофермента), нужны два цитохрома каждого типа. Цитохромы *v*, *c*₁ и *c* не способны принимать в свою структуру ионы H⁺. Следующим акцептором электронов является цитохром *c* (самый подвижный во внутренней мембране цитохром; не входит ни в один комплекс), это тоже гемопротеин третичной структуры.

Восстановленная форма цитохрома *c* (Fe²⁺) отдает далее электроны цитохром *c* оксидазе (ЦХО). Цитохром *c* оксидаза – трансмембранный белок, гемопротеин четвертичной структуры, состоящий из шести субъединиц: 4*a* и 2*a*₃, последние содержат только Cu²⁺/Cu⁺. Данный белок называют также комплексом IV дыхательной цепи. Цитохром *c* оксидаза, получая 4ē от цитохромов С (Fe²⁺), приобретает высокое сродство к молекулярному кислороду. Каждая пара электронов переходит на 1 атом молекулярного кислорода с формированием оксид-аниона, которые соединяясь с четырьмя протонами дают образование эндогенной воды:



Убихинон способен забирать электроны от восстановленной формы ФАДН₂-СукцинатДГгазы, которая образует вместе с FeS-белками и цитохромом *v*₅₆₀ комплекс II дыхательной цепи во внутренней мембране митохондрий. Таким образом, убихинон является коллектором, собирающим электроны от окисляемых субстратов и, передавая их дальше цитохромам (рис.25):

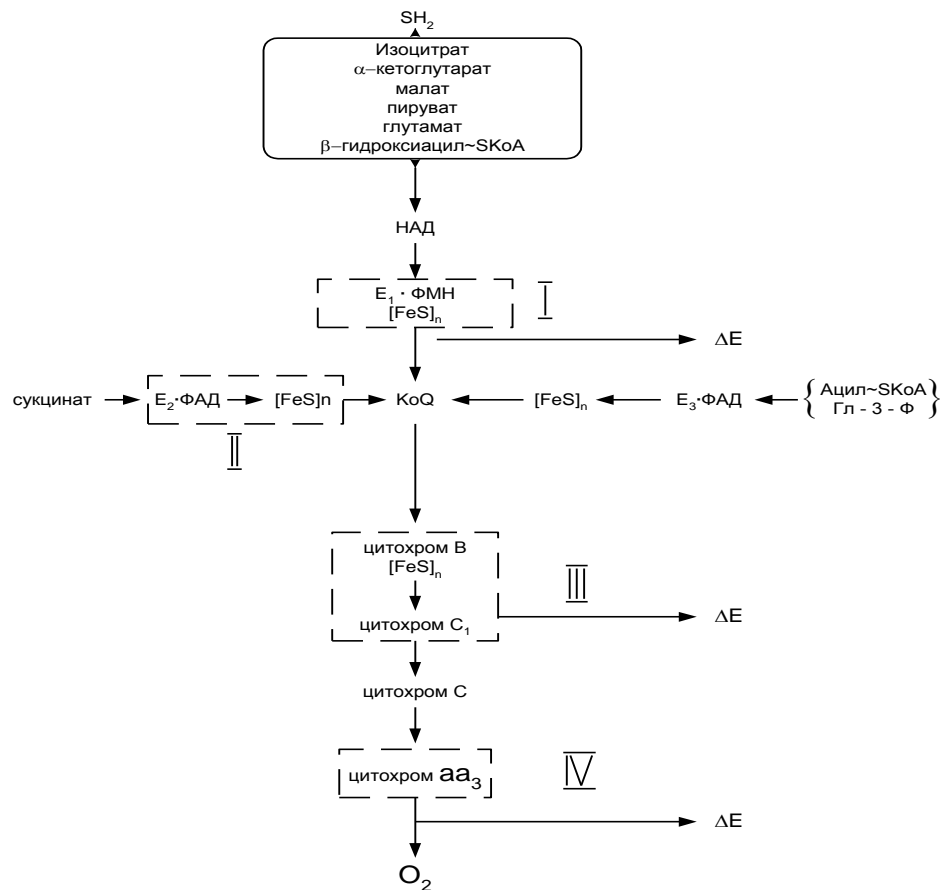


Рис. 25. Комплексы дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий. На схеме две дыхательные цепи: одна – длинная, начинается с функции НАДН-ДГазы; вторая – короткая, начинается с функции СДГазы.

Побочные эффекты стимуляции функции дыхательной цепи

Следует отметить, что при неполном переносе электронов на атом кислорода, либо при очень интенсивном транспорте электронов на молекулярный кислород происходит образование реакционно активных радикалов O_2^- , O_2^{\cdot} , $\cdot OH$ и токсичной гидроперекиси H_2O_2 , которые могут взаимодействовать с радикалами ненасыщенных ВЖК в составе фосфолипидов мембран, нарушая их целостность. Поэтому в клетке существует ряд антиоксидантных защитных систем: ферментативных (каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза) и неферментативных (вещества антиоксиданты: витамины Е, А, К, С, каротины, мелатонин, производные селена и др.)

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Для каждой пары переносчиков электронов (окислитель-восстановитель) в дыхательной цепи с помощью метода полярографии можно измерить показатель, называемый ред-окс-потенциалом пары окислитель-восстановитель. В системе «дыхательная цепь» наблюдается постепенное падение ред-окс-потенциала, что подтверждает выделение энергии при переносе электронов на молекулярный кислород. Часть энергии выделяется в виде тепловой энергии. Другая её часть трансформируется в электрохимический потенциал внутренней мембраны митохондрий ($\Delta\mu H^+$). Каким образом это происходит?

В 1961 г. Митчелл предложил в качестве гипотезы хемиосмотическую теорию, которая до сих пор не опровергнута, а только получает все новые и новые доказательства ее верности. Хемиосмотическая теория объясняет возможность запасаения энергии, выделяемой при функции дыхательной цепи в виде энергии макроэргических связей АТФ.

Главные положения хемиосмотической теории (П.Митчелл,1961):

1. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ионов вообще (особенно для протонов) в направлении от ММП к матриксу;

2. При переносе электронов от НАДН-ДГазы в конечном итоге на молекулярный кислород кислород, наблюдается вытяжка протонов из матрикса на наружную поверхность внутренней мембраны.

3. Участники дыхательной цепи, передавая e^- , формируют в движении три окислительно-восстановительные петли. Первая петля связана с функцией восстановленной НАДН-ДГазы. Это интегральный белок, который при передаче электронов FeS-белкам вытягивает $2H^+$ на наружную поверхность внутренней мембраны. 2-я и 3-я окислительно-восстановительные петли связаны с функцией убихинона. Убихинон, получая электроны от FeS-белков I-го комплекса дыхательной цепи захватывает $2H^+$ в матриксе. Вторая молекула убихинона, получает электроны от цитохрома В захватывает $2H^+$ из матрикса. Вновь двигается к внешней поверхности внутренней мембраны, передавая e^- цитохрому c1, восстановленный убихинон вновь выбрасывает $2H^+$ в ММП. Таким образом, согласно гипотезе П.Митчелла при переносе пары e^- от НАДН· H^+ на один атом молекулярного кислорода, происходит вытяжка $6H^+$ на внешнюю поверхность внутренней мембраны.

Современные экспериментальные данные подтверждают, что вытяжка H^+ из матрикса в ММП происходит за счет I, III и IV-го комплексов дыхательной цепи, которые работают как протонные помпы (рис.26).

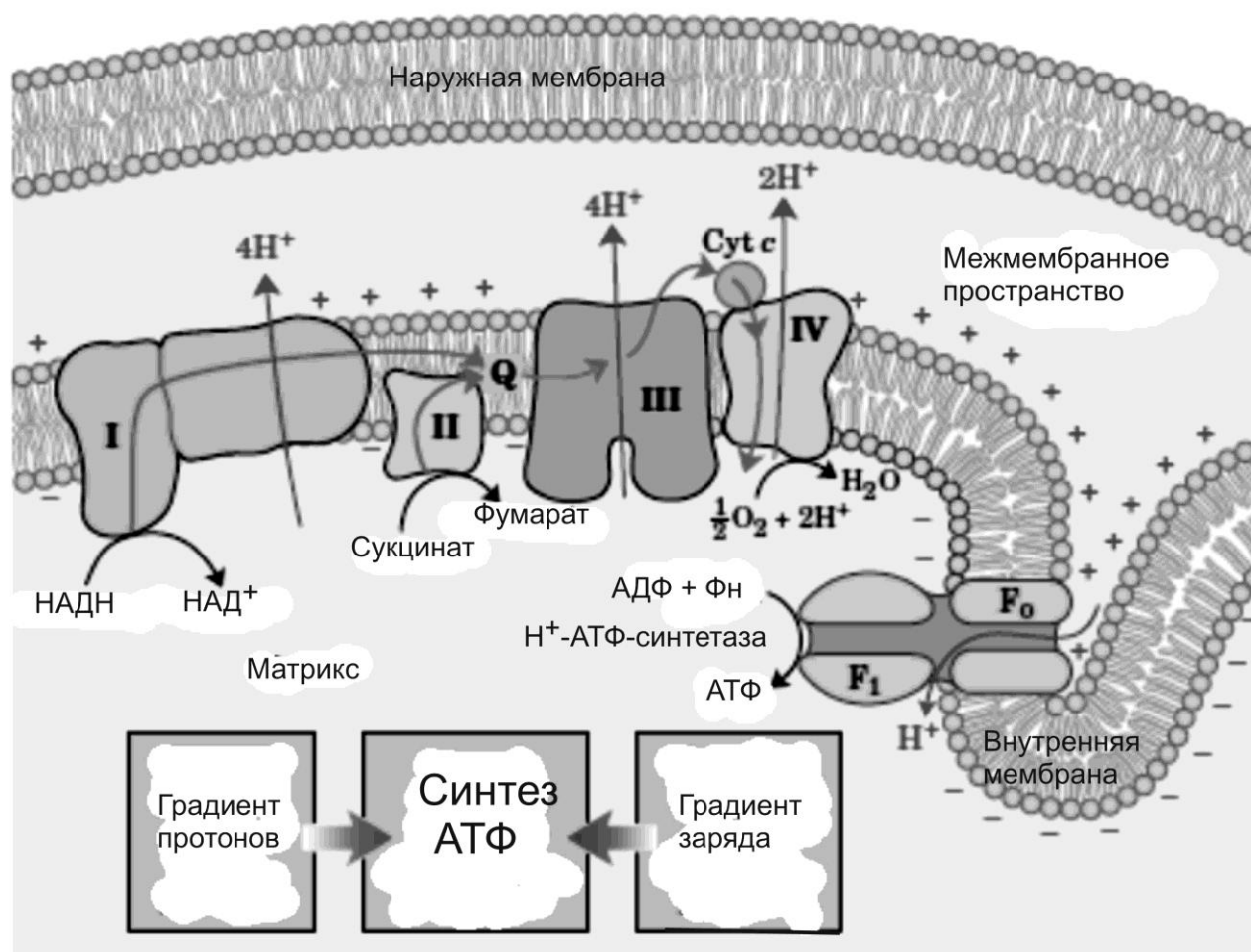


Рис.26. Механизм окислительного фосфорилирования в сопряжении с функцией комплексов I, III, IV дыхательной цепи.

4. Непроницаемость внутренней мембраны для H^+ определяет возможность возникновения электрохимического потенциала на внутренней мембране за счет создаваемого градиента концентрации протонов (ΔH^+) и градиента заряда ($\Delta \Psi$; мембрана заряжается):

$$\Delta \mu_{H^+} = \Delta H^+ + \Delta \Psi$$

5. Создание электрохимического потенциала на внутренней мембране митохондрий является главным фактором стимуляции активности фермента H^+ -АТФ-синтетазы – главного фермента **окислительного фосфорилирования**.

Окислительное фосфорилирование – синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата при действии H^+ -АТФ-синтетазы за счет энергии, трансформируемой данным ферментом из электрохимического потенциала внутренней мембраны митохондрий.

Строение и функция H^+ -АТФ-синтетазы

H^+ -АТФ-синтетаза – это трансмембранный белок четвертичной структуры, в котором выделяют фактор F_0 (протонный канал) и фактор F_1 (содержит активные центры для присоединения субстратов) (рис.26). Факторы F_0 и F_1 , объединяясь в пространстве, напоминают гриб (F_0 – ножка, F_1 – шляпка). Согласно современным данным, синтез АТФ не является главной энергопотребляющей стадией, скорее такой стадией является отрыв и высвобождение молекулы АТФ из фактора F_1 , в котором при этом идут конформационные изменения. Эти конформационные изменения происходят за счет разрядки мембраны при прохождении H^+ по протонному каналу фактора F_0 в направлении из ММП в матрикс. Расчеты биофизиков по скорости синтеза АТФ, благодаря действию H^+ -АТФ-синтетазы, дают следующие средние значения: при прохождении одной пары электронов от НАДН на атом молекулярного кислорода возможно максимальное образование 3 АТФ.

Пункты сопряжения окисления с фосфорилированием. Коэффициент фосфорилирования
Экспериментальная биофизика дает данные о **трех возможных пунктах сопряжения окисления в дыхательной цепи с окислительным фосфорилированием**, в которых падение ред-окс-потенциала позволяет создавать электрохимический потенциал $\Delta\mu H$ достаточный для синтеза АТФ. Падение ред-окс-потенциала должно быть не менее 0,22в, чтобы синтезировалась одна молекула АТФ. Таких пунктов в дыхательной цепи три: **1-й** - в месте передачи электронов от комплекса I на КоQ; **2-й** - в месте передачи электронов от цитохрома *c*1 на O_2 ; **3-й** - при передаче электронов от ЦХО на O_2 . Это не противоречит данным о функции соответствующих комплексов дыхательной цепи в качестве протонных помп. Эти пункты называют пунктами сопряжения окисления с фосфорилированием.

Для оценки эффективности окислительного фосфорилирования введен **показатель Р/О – коэффициент фосфорилирования**. Он может принимать значения: 3, 2, 1, 0 в расчет на одну молекулу окисляемого органического субстрата.

Р/О – это количество молекул фосфата неорганического, соединившихся с АДФ при синтезе АТФ в момент переноса одной пары электронов на один атом молекулярного кислорода.

Значение Р/О коррелирует с количеством пунктов сопряжения. Например: при окислении одной молекулы изоцитрата Р/О = 3, т.к. дыхательная цепь длинная и имеет три пункта сопряжения. При окислении одной молекулы янтарной кислоты дыхательная цепь короче, отсутствует первый пункт сопряжения, поэтому Р/О = 2. Однако Р/О может принимать значение меньше 2 и 0 при действии ряда факторов либо на функцию участников дыхательной цепи (ингибиторы тканевого дыхания), либо на процесс окислительного фосфорилирования.

РЕГУЛЯЦИЯ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

Ингибиторы тканевого дыхания

Каждый из комплексов дыхательной цепи может быть ингибирован, либо блокирован полностью.

Ингибиторы комплекса I дыхательной цепи:

- 1) барбитураты;
- 2) ротенон; Р/О = 0 для НАД-зависимых реакций окисления;
- 3) в матриксе: $НАДН \cdot H^+ / НАД^+ > 1$
- 4) пирицидин А;

Ингибиторы комплекса II дыхательной цепи:

- 1) малоновая кислота;
- 2) карбоксин; Р/О < 2 для ФАД-зависимых реакций окисления
- 3) теноилтрифторацетон;

Карбоксин и теноилтрифторацетон блокируют перенос электронов с $ФАДН_2 \cdot СДГ$ на КоQ.

Ингибиторы комплекса III дыхательной цепи:

- 1) димеркопрол;
- 2) антимицин А; P/O < 3 ; < 2 для реакций окисления

Ингибиторы комплекса IV (ЦХО) дыхательной цепи:

- 1) Сероводород H₂S;
- 2) Монооксид углерода CO;
- 3) Цианиды (CN⁻)
- 4) Органические азиды

Если блокируется ЦХО, то тканевое дыхание блокируется полностью, живая система умирает. Считать P/O не имеет смысла.

Ингибиторы окислительного фосфорилирования

Ингибитор H⁺-АТФсинтетазы: Олигомицин блокирует протонный канал F₀, при этом останавливается и окисление и фосфорилирование.

Ингибитор АТФ/АДФ транслоказы: Атрактилозид блокирует транспорт (АДФ из цитоплазмы в матрикс и (в обратном направлении, транспорт АТФ из матрикса в цитоплазму), таким образом нарушая окислительное фосфорилирование.

Разобщители тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования

Разобщителем называют вещество способное снизить электрохимический потенциал внутренней мембраны митохондрий. большей частью, это вещества очень липофильные и способные присоединять либо протоны (протонофоры), либо катионы Na⁺, K⁺ (ионофоры).

Протонофоры: Вещество снижает градиент ΔH⁺ на внутренней мембране митохондрий, забирая в свою структуру H⁺ и, будучи липофильным, диффундирует в матрикс, ΔμH⁺ тоже снижается: 2,4-динитрофенол; динитрокрезол; пентахлорфенол; карбонилцианид-м-хлорфенилгидразон; тироксин в концентрациях выше физиологических (нормальных) значений.

Ионофоры: валиномицин – переносит K⁺ через внутреннюю мембрану, снижает ΔμH. Нигерицин – ионофор для ионов K⁺, но в обмен на H⁺, снижает градиент ΔH⁺ на мембране. Появление в клетке аэробного типа таких веществ в достаточном количестве, приводит к удалению главного фактора стимуляции H⁺-АТФ-синтетазы - ΔμH⁺, данный фермент перестает функционировать. В таком случае: P/O=0 для всех реакций аэробного окисления! Однако дыхательная цепь продолжает более интенсивно транспортировать электроны на молекулярный кислород. Таким образом, вся энергия тканевого дыхания трансформируется в тепловую энергию, что может привести к перегреву живой системы.

В бурой жировой ткани животных (у человека она тоже есть, но в меньшей массе по сравнению с белой жировой тканью) присутствуют специальные белки-разобщители (термогенины), которые способны стимулировать окисление субстратов с продукцией, в большей степени, тепловой энергии, не позволяя стимулировать окислительное фосфорилирование. Стимуляция синтеза таких белков в бурой жировой ткани животных и человека происходит при понижении температуры окружающей среды.

Факторы, влияющие на скорости тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в клетке

1. Дыхательный контроль – отношение концентраций АТФ/АДФ в живой системе

Если АТФ/АДФ > 1, к моменту измерения дыхательного контроля в клетке активно протекало аэробное окисление, тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, на данный момент скорость этих процессов снижается; однако созданы условия для стимуляции синтетических процессов в клетке;

Если АТФ/АДФ < 1, к моменту измерения дыхательного контроля аэробное окисление, тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование по скорости были снижены, на данный момент эти процессы должны быть стимулированы. Синтез веществ в клетке на данный момент невозможен! снижается функция АТФ/АДФ транслоказы – скорость поставки АДФ;

Если АТФ/АДФ = 0 – система мертва!;

2. Скорость поставки субстратов для окислительного фосфорилирования: АДФ и неорганический фосфата. Своевременное удаление АТФ из матрикса митохондрий в цитоплазму клетки. Данные факторы контролируются функцией транспортной системы под названием АТФ/АДФ-транслоказа. Эта система пронизывает наружную и внутреннюю мембраны митохондрий, является антипортной, транспорт АТФ и АДФ осуществляется по градиенту концентрации.

3. Скорость поставки O_2 в клетку. Данный фактор определяется скоростью кровотока в кровеносных сосудах, имеющих контакт с тканью, к которой принадлежит рассматриваемая клетка, а также содержанием в крови эритроцитов и гемоглобина в них. Транспорт кислорода в клетку происходит по механизму пиноцитоза. Состояние гипоксии локальной или общей, состояние анемии, снижающей поставку кислорода в ткани, сопровождается снижением скорости тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

Лекарственные средства в качестве составных частей дыхательной цепи

При многих нарушениях биологического окисления благотворно влияет терапевтическое применение компонентов дыхательной цепи. В большинстве случаев - это метаболитная (субстратная) терапия. Введение в организм глюкозы, фруктозы, аминокислот, молочной, лимонной, янтарной, яблочной кислот в качестве энергоисточников может оказать благотворное влияние на состояние организма в условиях повышенного энергопотребления (эмоциональный стресс, физические, умственные нагрузки и т.д.). Параллельно важным является применение витаминов, в частности, никотинамида, рибофлавина, а также их кофакторов, например фармпрепаратов флавина (ФАД) и ФМН, как средств, входящих в состав ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в организме. Положительный результат кислородной терапии при гипоксии и аноксических состояниях известен давно. В последнее время большой интерес представляют попытки лечебного применения некоторых ферментов дыхательной цепи. Так, цитохром *c* - ферментный препарат, полученный путем экстракции из ткани сердца крупного рогатого скота, повышает использование кислорода в тканях. Применяют цитохром *c* для улучшения тканевого дыхания при асфиксии новорожденных, при астматических состояниях, хронической пневмонии, сердечной недостаточности, анемиях.

ГЛАВНЫЕ ВЫВОДЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Дыхательная цепь внутренней мембраны митохондрий осуществляет функции:

- *перенос электронов на молекулярный кислород с образованием его активной формы и далее эндогенной воды;*
- *образование энергии на каждом этапе переноса электронов, часть её в виде тепловой энергии;*
- *образование энергии, которая трансформируется в электрохимический потенциал внутренней мембраны митохондрий $\Delta\mu H$ при условии целостности внутренней мембраны под действием протонных насосов: комплексов дыхательной цепи I, III, IV.*

2. Окислительное фосфорилирование протекает эффективно и с наибольшей скоростью, если в клетке:

- *$\Delta\mu H^+$ трансформируется в энергию макроэргических связей АТФ благодаря функции H^+ -АТФсинтетазы при условии целостности мембран митохондрий;*
- *Отсутствуют ингибиторы тканевого дыхания.* Ингибиторы тканевого дыхания, влияющие на комплексы I, II, III дыхательной цепи снижают энергообеспечение клетки. Ингибиторы 4-го комплекса (ЦХО) блокируют тканевое дыхание полностью, что приводит к смерти;
- *Отсутствуют разобщители (-ионофоры и -протонофоры).* Эндогенные и экзогенные разобщители окисления с фосфорилированием вызывают снижение энергообеспечения клетки, при этом усиливая скорость тканевого дыхания и скорость образования тепловой энергии, что может привести к перегреву живой системы.
- *Хорошее обеспечение кислородом и субстратами для синтеза АТФ.*
- *Отсутствует дефицит витаминов: тиамина, никотиновой кислоты, рибофлавина, пантотеновой и липоевой кислот, убихинона.*

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<p>Митохондрии – субклеточные органеллы, присущие всем клеткам, кроме зрелых эритроцитов, бактерий, сине-зеленых водорослей. В каких основных клеточных функциях принимают участие митохондрии?</p> <p>А. Секреция В. Сборка рибосом С. Гидролиз веществ D. Окислительное фосфорилирование E. Транскрипция</p>	
2.	<p>У больного вследствие отравления цианидами имеет место блокада тканевых дыхательных ферментов (цитохромов). Какой вид гипоксии наблюдается?</p> <p>А. Гипоксическая В. Тканевая С. Дыхательная D. Циркуляторная E. Гемическая</p>	
3.	<p>При транспорте некоторых веществ происходит использование метаболической энергии (АТФ). Этим процессом является:</p> <p>А. Осмос В. Фильтрация С. Простая диффузия D. Активный транспорт E. Облегченная диффузия</p>	
4.	<p>Пациент ошибочно принял большую дозу снотворного препарата ряда барбитуратов (амитал), который является ингибитором НАДН-дегидрогеназы дыхательной цепи. Какой процесс нарушится в организме?</p> <p>А. Синтез меланина В. Синтез аммиака С. Синтез липидов D. Синтез АТФ E. Синтез аминокислот</p>	

№	Тест:	Пояснения:
5.	<p>В результате процесса дыхания в организм поступает кислород. В каких клеточных органоидах происходят процессы окислительного фосфорилирования с участием кислорода?</p> <p>А. Лизосомы В. Эндоплазматический ретикулум С. Ядро D. Рибосомы E. Митохондрии</p>	
6.	<p>Известно, что анаэробные микроорганизмы гибнут в присутствии кислорода из-за губительного действия перекиси водорода. Это связано с отсутствием продукции анаэробами фермента:</p> <p>А. Полимераза В. Протеаза С. Каталаза D. Редуктаза E. Лактаза</p>	
7.	<p>После введения больному больших доз тироксина у него повысилась температура тела. Гипертермия в данном случае обусловлена разобщением процессов биологического окисления и:</p> <p>А. Бета – окисления жирных кислот В. Окислительного фосфорилирования С. Окислительного дезаминирования аминокислот D. Окислительного декарбоксилирования пирувата E. Пероксидного окисления липидов</p>	
8.	<p>Для улучшения тканевого дыхания при асфиксии новорожденных и для восстановления окислительных процессов в организме используют цитохром С. К какому классу веществ принадлежит это соединение?</p> <p>А. Гемопротеины В. Фосфопротеины С. Нуклеопротеины D. Гликопротеины E. Липопротеины</p>	

№	Тест:	Пояснения:
9.	<p>Больному туберкулезом назначили антибиотик олигомицин. Назовите процесс, который ингибирует этот препарат у туберкулезной палочки:</p> <p>А Трансляция В. Транскрипция С. Репликация D. Трансаминирование Е. Окислительное фосфорилирование</p>	
10	<p>Наследственные дефекты глутатионпероксидазы в эритроцитах приводят к гемолитической анемии. Нарушение какого процесса имеет место при этих условиях?</p> <p>А. Цикл лимонной кислоты В. Метаболизм пуриновых нуклеотидов С. Анаэробный гликолиз D. Окисление жирных кислот Е. Обезвреживание активных форм кислорода</p>	
11.	<p>Процесс окислительного фосфорилирования – это главный путь биосинтеза АТФ в организме человека. В какой органелле клетки локализована АТФ-синтетаза?</p> <p>А. Ядро В. Микросомы С. Аппарат Гольджи D. Митохондрии Е. Лизосомы</p>	
12	<p>Больному, который страдает бессонницей, назначены снотворные класса барбитуратов. Назовите фермент митохондрий, для которого этот препарат является ингибитором.</p> <p>А. Сукцинатдегидрогеназа В. Цитохромоксидаза С. Изоцитратдегидрогеназа D. Альфа- кетоглутарат-дегидрогеназа Е. НАДН-дегидрогеназа</p>	

№	Тест:	Пояснения:
13	<p>При отравлении угарным газом у человека угнетается тканевое дыхание. Назовите фермент дыхательной цепи, активность которого резко снижается в этих условиях.</p> <p>А. НАДН-дегидрогеназа В. Сукцинатдегидрогеназа С. Цитохромоксидаза D. АТФ-синтетаза E КоQ</p>	
14	<p>Антибиотик антимицин А блокирует перенесение электронов в дыхательной цепи. Укажите, на какие точки он действует?</p> <p>А. Между нуклеотидами НАДН и ФАД В. Между нуклеотидами ФАДН₂ и КоQ С. Между цитохромами с₁ и с D. Между цитохромами b и с₁ E. Между КоQ и цитохромом b</p>	
15	<p>При обработке кровоточащих ран раствором перекиси водорода 3% наблюдается образование пены за счет разложения перекиси водорода одним из ферментов крови. Выберите этот фермент из предложенных ниже:</p> <p>А. Каталаза В. Моноаминоксидаза С. Цитохромоксидаза D. Карбоангидраза E. Лактатдегидрогеназа</p>	
16	<p>Анализ артериальной крови больного мужчины с диагнозом отравление барбитуратами показал снижение рН крови до 7,18. Какие метаболические нарушения при передозировке этого препарата могли привести к ацидозу?</p> <p>А. Блокирование электронного транспорта через НАДН- КоО - редуктазу В. Разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования С. Стимуляция поглощения кислорода D. Ингибирование функции АТФ-синтетазы E. Ингибирование цитохромоксидазы дыхательной цепи</p>	

№	Тест:	Пояснения:
17	<p>Цианистый калий является ядом, смерть наступает мгновенно. Назовите ферменты митохондрий, на которые действует этот яд:</p> <p>А Цитохром Р-450 В Флавиновые ферменты С Цитохром В₅ D НАД⁺ - зависимые дегидрогеназы E Цитохромоксидаза [цитохром <i>aa3</i>]</p>	
18	<p>Известно, что некоторые химические соединения разобщают тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование. Назовите это соединение:</p> <p>А. 2,4-динитрофенол В. СО С. Антимисин А D. Молочная кислота E. Ацетил-КоА</p>	
19	<p>Под действием некоторых веществ происходит блокирование окислительного фосфорилирования в митохондриях, однако потребление кислорода происходит и субстрат окисляется. Укажите соединение, которое разобщает этот процесс:</p> <p>А. Адреналин В. Тироксин С. Прогестерон D. Эстрадиол E. Соматостатин</p>	
20	<p>Гипоксия тканей сопровождается целый ряд патологических состояний. Какой процесс будет результатом влияния кислородного голода на дыхательную цепь?</p> <p>А. Снижение синтеза АТФ В. Необратимое ингибирование цитохромов С. Активация транспорта электронов D. увеличение образования эндогенной воды E. Увеличение синтеза АТФ</p>	

№	Тест:	Пояснения:
21	<p>В фармакологии как снотворные средства применяют барбитураты. Эти вещества подобно ротенону являются ингибиторами тканевого дыхания на уровне:</p> <p>А. Сукцинатдегидрогеназы В. Цитохромоксидазы С. Цитохрома b D. Цитохрома C1 E. НАДН-коэнзим Q-редуктазы</p>	
22	<p>При тиреотоксикозе повышается продукция тиреоидных гормонов T_3 и T_4, развивается похудение, тахикардия, психическое возбуждение и другое. Как именно влияют тиреоидные гормоны на энергетический обмен в митохондриях клеток?</p> <p>А. Блокируют субстратное фосфорилирование В. Разъединяют окисление и окислительное фосфорилирование С. Активируют окислительное фосфорилирование D. Активируют субстратное фосфорилирование E. Блокируют дыхательную цепь</p>	
23	<p>Женщина 38 лет жалуется на повышенную потливость, сердцебиение, повышение температуры тела в вечерние часы. Основной обмен увеличен на 60%. Врач установил диагноз: тиреотоксикоз. Какие свойства тироксина приводят к усилению теплопродукции?</p> <p>А. Уменьшает дезаминирование аминокислот В. Повышает сопряжение окисления и фосфорилирования С. Способствует накоплению ацетил-КоА D. Разобщает окисление и окислительное фосфорилирование E. Уменьшает β-окисление жирных кислот</p>	

№	Тест:	Пояснения:
24	<p>Цианиды являются чрезвычайно мощными клеточными ядами, которые при попадании в организм человека могут обусловить смерть. Блокирование какого фермента тканевого дыхания лежит в основе такого действия?</p> <p>А. Цитохромоксидаза В. Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа С. Кatalаза D. Феррохелатаза E. Гемоглобинредуктаза</p>	
25	<p>В больницу доставлен больной с отравлением инсектицидом – ротеноном. Какой участок митохондриальной цепи переноса электронов блокируется этим веществом?</p> <p>А. АТФ-синтетаза В. Коэнзим Q –цитохром C-редуктаза С. Сукцинат-коэнзим Q-редуктаза D. Цитохром C-оксидаза E. НАДН- коэнзим Q-редуктаза</p>	
26	<p>У больных тиреотоксикозом наблюдаются гипертермия, булимия, уменьшение массы тела, что связано с нарушением...</p> <p>А. Синтеза жиров В. β-окисления жирных кислот С. Сопряжения окисления и фосфорилирования D. Цикла лимонной кислоты E. Распада АТФ</p>	
27	<p>В реанимационное отделение в тяжелом состоянии, без сознания поступил пациент. Диагностирована передозировка барбитуратов, которые обусловили феномен тканевой гипоксии. На каком уровне произошло блокирование электронного транспорта?</p> <p>А. Убихинон В. Цитохром b- цитохром c С. АТФ-синтаза D. НАДН- коэнзим Q-редуктаза E. Цитохромоксидаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
28	<p>Судмедэксперт при осмотре трупа 20-летней девушки установил, что смерть наступила в результате отравления цианидами. Нарушение какого процесса было наиболее вероятной причиной смерти девушки?</p> <p>А Тканевое дыхание В Синтезу гемоглобина С Транспорту кислорода гемоглобином D Синтезу мочевины Е Транспорт протонов водорода по малат-аспаратному механизму</p>	
29	<p>Как тироксин влияет на процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования у больной тиреотоксикозом?</p> <p>А. Снижает активность ФАД-дегидрогеназы В. Блокирует транспорт электронов в цепи цитохромов С. Вызывает гидролиз АТФ. D. Разобщает процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования Е. Снижает активность НАДН-дегидрогеназы</p>	
30	<p>Судмедэксперт при осмотре трупа 20-летней девушки установил, что смерть наступила в результате отравления цианидами. Какой фермент в наибольшей степени ингибируется цианидами?</p> <p>А Малатдегидрогеназа В Цитохромоксидаза С Гемсинтаза D Аспаратаминотрансфераза Е Карбамоилфосфатсинтаза</p>	
31	<p>Процесс синтеза АТФ, идущий сопряженно с реакциями окисления при участии системы дыхательных ферментов митохондрий, называется:</p> <p>А Окислительным фосфорилированием В Субстратным фосфорилированием С Свободным окислением D Фотосинтетическим фосфорилированием Е Перекисное окисление</p>	

№	Тест:	Пояснения:
32	<p>Цианид калия, поступивший в организм пациента Б., вызвал почти мгновенную смерть на фоне симптомов гипоксии. Наиболее вероятной причиной токсического действия цианида было ингибирование активности:</p> <p>А Цитохромоксидазы В НАДН-дегидрогенази С АТФ-синтетазы D НАДФН-дегидрогеназы E АТФ-азы</p>	
33	<p>В процессе метаболизма в организме человека возникают активные формы кислорода, в том числе супероксиданион-радикал $\bullet\text{O}_2^-$. Этот анион разрушается с помощью фермента:</p> <p>А Супероксиддисмутазы В Каталазы С Peroксидазы D Глутатионпероксидазы E Глутатионредуктазы</p>	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 141.

ЗАНЯТИЕ № 6

1. ТЕМА: ПЕРЕВАРИВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ЧЕЛОВЕКА. ОБМЕН МОНОСАХАРИДОВ: АЭРОБНОЕ И АНАЭРОБНОЕ ОКИСЛЕНИЕ; ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ**2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Углеводы - это органические вещества, которые вместе с белками, липидами, витаминами и минеральными соединениями обеспечивают существование человека. На долю углеводов приходится где-то 2 % от сухой массы тела человека. В организме человека они выполняют очень важные функции:

- энергетическую ;
- структурную ;
- защитную ;
- пластическую ;
- гидроосмотическую ;
- кофакторную ;
- опорную.

Расщепление крахмала (и гликогена) начинается в ротовой полости под действием амилазы слюны. α -Амилаза расщепляет в полисахаридах внутренние α -1,4-гликозидные связи с образованием декстринов. Характерной особенностью α -амилазы животного происхождения является способность активироваться анионами хлора. Затем пища, более или менее смешанная со слюной, проглатывается и попадает в желудок.

Желудочный сок сам по себе не содержит ферментов, расщепляющих сложные углеводы. В желудке действие α -амилазы слюны прекращается, так как желудочное содержимое имеет резко кислую реакцию (рН 1,5 – 2,5). Однако в более глубоких слоях пищевого комка, куда не сразу проникает желудочный сок, действие амилазы некоторое время продолжается и происходит расщепление полисахаридов с образованием декстринов и мальтозы. Наиболее важная фаза распада крахмала (и гликогена) протекает в двенадцатиперстной кишке под действием α -амилазы поджелудочного сока. Здесь рН возрастает, приблизительно, до нейтральных значений и при этих условиях α -амилаза панкреатического сока обладает почти максимальной активностью. Этот фермент завершает превращение крахмала и гликогена в мальтозу, начатое амилазой слюны.

Образующаяся мальтоза быстро гидролизует под влиянием фермента мальтазы (α -гликозидазы) на две молекулы глюкозы. Кишечный сок содержит также активную сахаразу, под влиянием которой из сахарозы образуются глюкоза и фруктоза. Лактоза, которая содержится только в молоке, под действием лактазы кишечного сока расщепляется на глюкозу и галактозу. В конце концов углеводы пищи распадаются на составляющие их моносахариды (преимущественно, глюкоза, фруктоза и галактоза), которые всасываются ворсинками слизистой тонкого кишечника и затем попадают в кровь.

Свыше 90 % всосавшихся моносахаридов (главным образом глюкозы) через капилляры кишечных ворсинок попадает в кровеносную систему и с током крови через портальную вену доставляется, прежде всего, в печень. Остальное количество моносахаридов поступает по лимфатическим путям в венозную систему. В печени значительная часть всосавшейся глюкозы превращается в гликоген, который откладывается в печеночных клетках в форме своеобразных, видимых под микроскопом блестящих гранул.

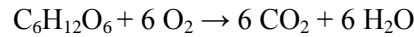
Небольшое количество глюкозы всегда циркулирует в крови и является необходимым условием нормального обмена веществ в организме. У взрослых людей содержание глюкозы в крови колеблется в узких, так называемых, гомеостатических границах, составляя в среднем 0,8-1,2 г/л или 3,33-5,55 ммоль/л. Это обеспечивается регулирующим влиянием нейрогормональной системы.

Повышение содержания глюкозы в крови выше указанного уровня называется **гипергликемией**. При повышении содержания глюкозы в крови выше так называемого **почечного порога** (выше 1,8 г/л) гипергликемия уже сопровождается выделением сахара с мочой - **глюкозурией**. Гипергликемия может быть физиологической и патологической. Первая может иметь место при потреблении большого количества углеводов. Это явление называется **алиментарной**, или **пищевой** гипергликемией. Патологическая гипергликемия и глюкозурия наблюдается при заболевании **сахарным диабетом**. Заболевание связано с недостаточностью гормона поджелудочной железы - инсулина.

При усиленных физических нагрузках, длительных нервно-психических напряжениях, в случаях передозировки инсулина при лечении сахарного диабета содержание сахара в крови может уменьшиться, наступает *гипогликемия*. Это также наблюдается при некоторых заболеваниях, например, при опухолях мозга, опухолях в поджелудочной железе, тяжелых поражениях паренхимы печени и других нарушениях.

Аэробное окисление глюкозы:

Окисление глюкозы до CO_2 и H_2O (аэробный распад), можно выразить суммарным уравнением:



Этот процесс включает несколько стадий (рис. 27):

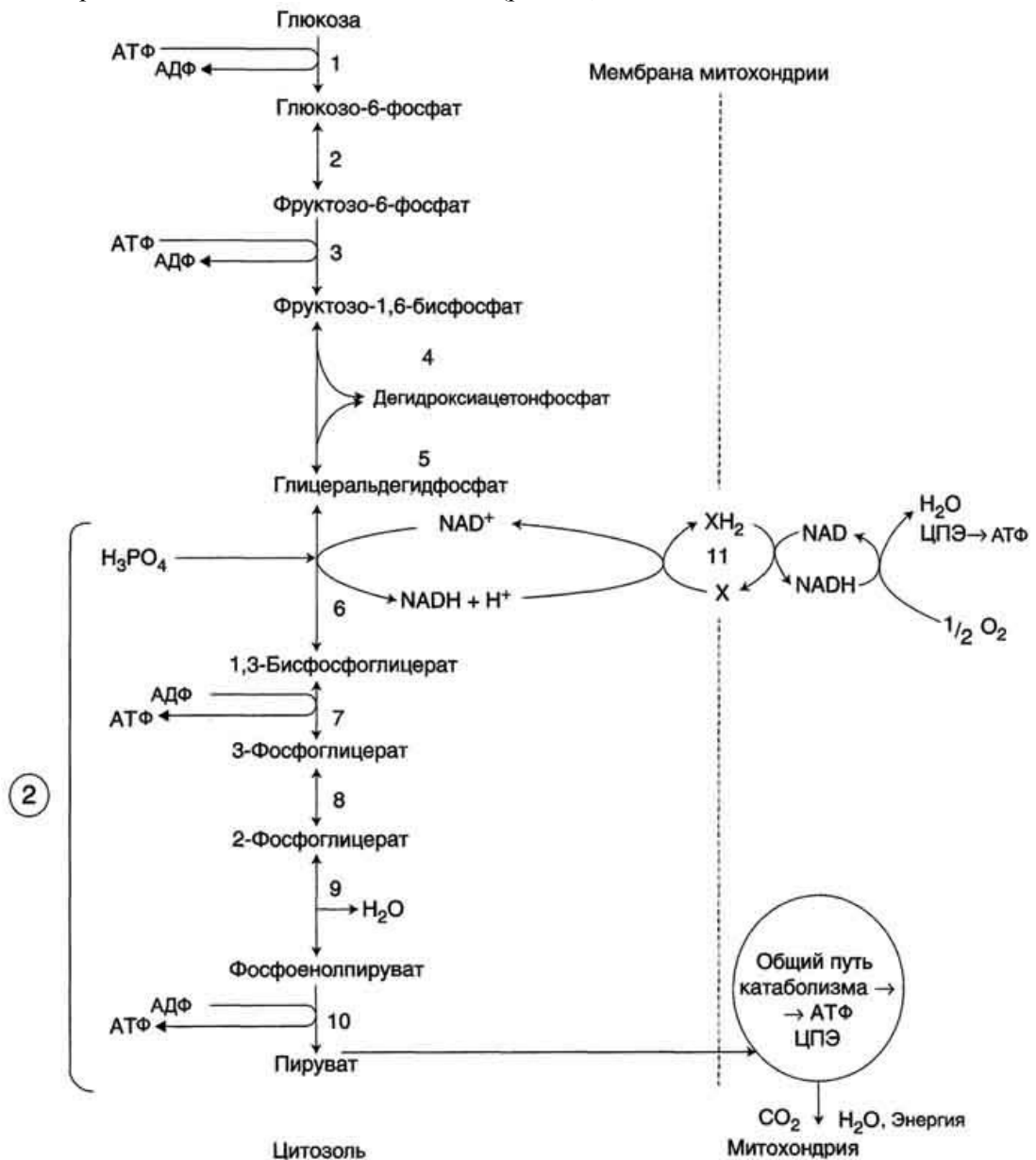


Рис. 27. Аэробный распад глюкозы. 1-10 – реакции аэробного гликолиза; 11 – малат-аспаратный челночный механизм транспорта водорода в митохондрии; 2 (в кружке) – стехиометрический коэффициент

Аэробный гликолиз - процесс окисления глюкозы с образованием двух молекул пирувата. Общий путь катаболизма, включающий превращение пирувата в ацетил-КоА и его дальнейшее окисление в цитратном цикле.

Гликолиз

Процесс окислительного расщепления одной молекулы глюкозы с образованием 2-х молекул

ПВК (пировиноградная кислота, пируват).

Анаэробный гликолиз – 2-е молекулы лактата (молочная кислота), 2 АТФ. Локализован в цитозоле клетки. Протекает в 2 стадии.

Аэробный гликолиз – 4 молекулы CO_2 , 2 H_2O , 36-38 АТФ. Протекает в три стадии. Локализован в цитозоле и митохондриях.

Аэробный гликолиз

Аэробным гликолизом называют процесс окисления глюкозы до пировиноградной кислоты, протекающий в присутствии кислорода. Все ферменты, катализирующие реакции этого процесса, локализованы в цитозоле клетки.

Этапы аэробного гликолиза

В аэробном гликолизе можно выделить 2 этапа.

1. Подготовительный этап, в ходе которого глюкоза фосфорилируется и расщепляется на две молекулы фосфотриоз. Эта серия реакций протекает с использованием 2 молекул АТФ.

2. Этап, сопряжённый с синтезом АТФ. В результате этой серии реакций фосфотриозы превращаются в пируват. Энергия, высвобождающаяся на этом этапе, используется для синтеза 10 моль АТФ.

Последовательность протекающих при гликолизе реакций представлена на рис. 28.

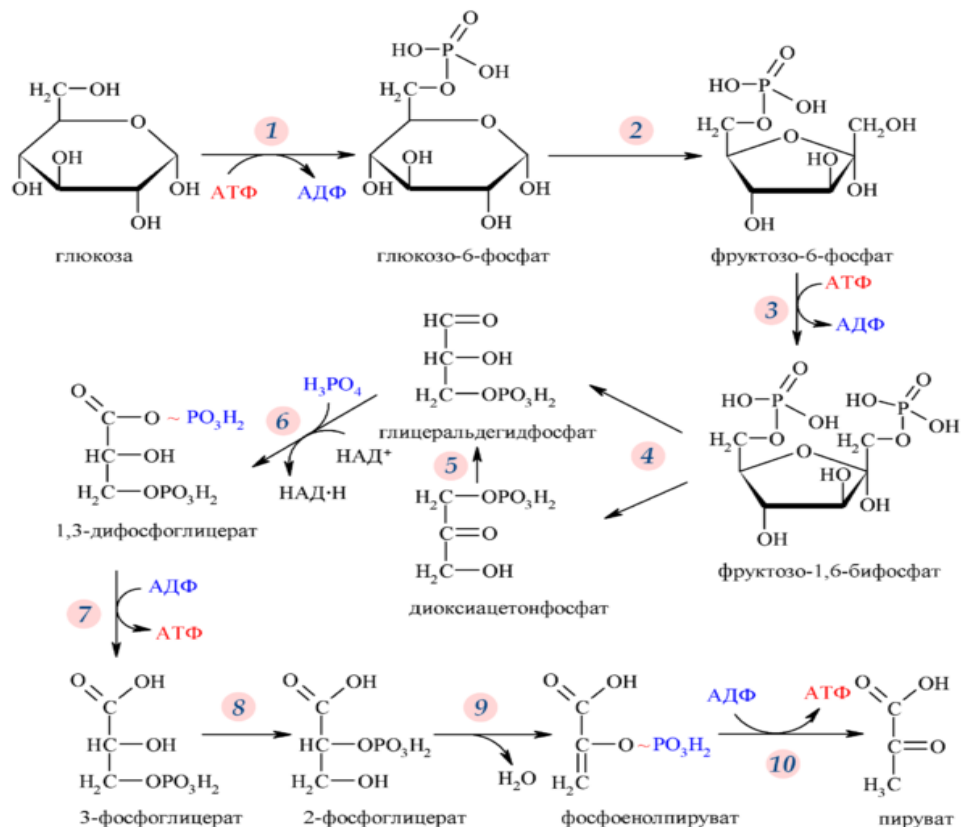


Рис. 28. Последовательность реакций гликолиза.

1 – гексокиназа; 2 – фосфоглюкоизомераза; 3 – фосфофруктокиназа; 4 – альдолаза; 5 – триозофосфатизомераза; 6 – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; 7 – фосфоглицераткиназа; 8 – фосфоглицеромутаза; 9 – енолаза; 10 – пируваткиназа.

Анаэробный гликолиз

В определённых ситуациях обеспечение кислородом тканей может не соответствовать их потребностям. Например, на начальных стадиях интенсивной мышечной работы при стрессе сердечные сокращения могут не достигать нужной частоты, а потребности мышц в кислороде для аэробного распада глюкозы велики. В подобных случаях включается процесс, который протекает без кислорода и заканчивается образованием лактата из пировиноградной кислоты. Этот процесс называют анаэробным распадом или анаэробным гликолизом (рис. 29). Анаэробный распад глюкозы энергетически малоэффективен, но именно этот процесс может стать единственным источником энергии для мышечной клетки в описанной ситуации. В дальнейшем, когда снабжение мышц

кислородом будет достаточным в результате перехода сердца на ускоренный ритм, анаэробный распад переключается на аэробный. Пути катаболизма глюкозы и их энергетический эффект показаны на рис. 30.

Анаэробный гликолиз

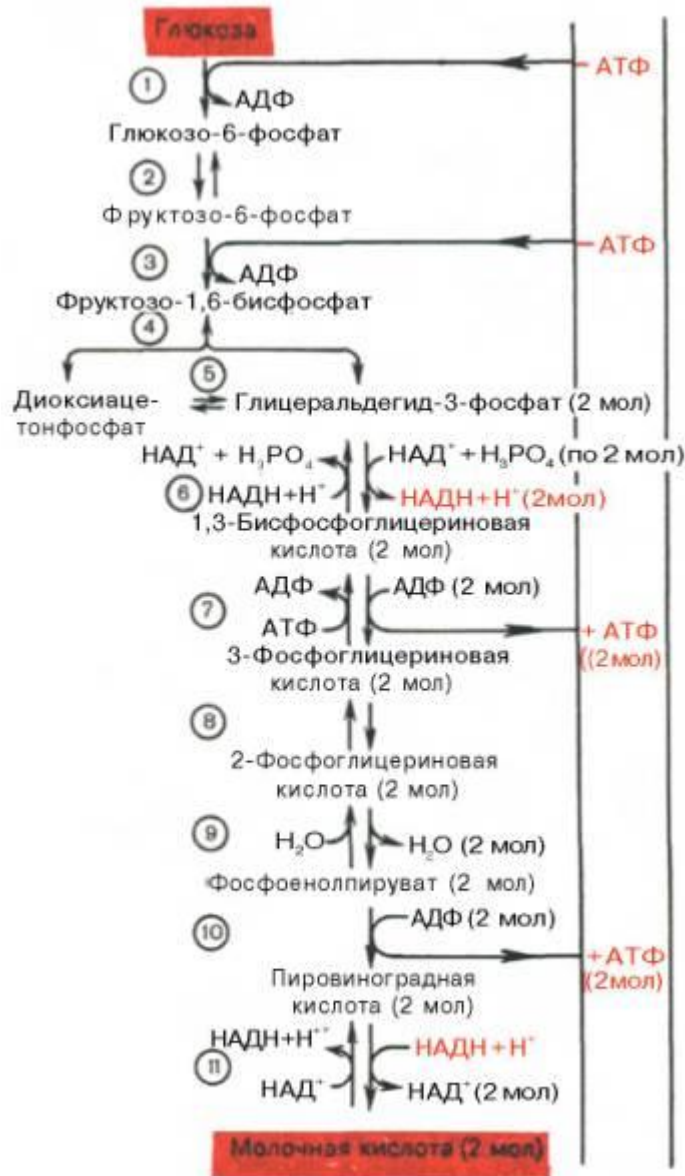


Рис. 29. Последовательность реакций гликолиза.

1 – гексокиназа; 2 – фосфоглюкоизомераза; 3 – фосфофруктокиназа; 4 – альдолаза; 5 – триозофосфатизомераза; 6 – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; 7 – фосфоглицераткиназа; 8 – фосфоглицеромутаза; 9 – енолаза; 10 – пируваткиназа; 11 – лактатдегидрогеназа.

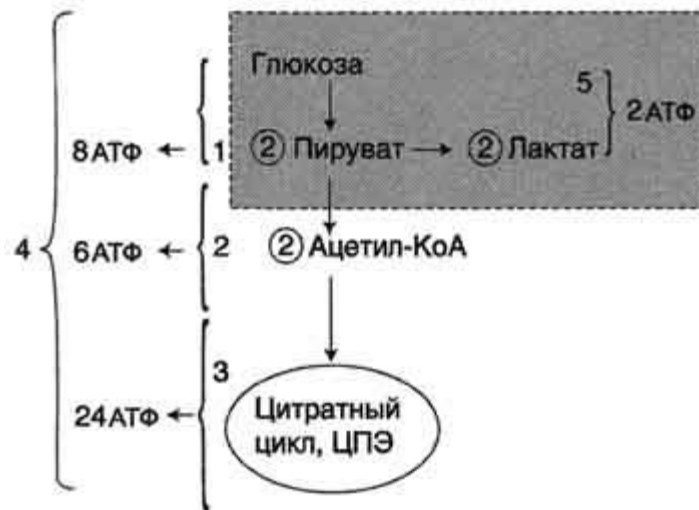


Рис. 30. Пути катаболизма глюкозы. 1 – аэробный гликолиз; 2, 3 – общий путь катаболизма; 4 – аэробный распад глюкозы; 5 – анаэробный распад глюкозы (в рамке); 2 (в кружке) – стехиометрический коэффициент.

Гликолитическая оксидоредукция

Для непрерывного протекания анаэробного распада глюкозы необходима постоянная регенерация НАД⁺. Это происходит в реакции гликолитической оксидоредукции, при которой НАДН, образовавшийся в глицеральдегидфосфатдегидрогеназной реакции окисляется в лактатдегидрогеназной реакции (при восстановлении ПВК до лактата).

Регуляция гликолиза осуществляется на уровне «ключевых» ферментов:

- ✓ фосфофруктокиназы ;
- ✓ гексокиназы ;
- ✓ пируваткиназы.

Эти ферменты катализируют необратимые реакции.

Анаэробный гликолиз активно происходит в мышцах в первые минуты работы и в эритроцитах.

Биологическая роль гликолиза

Энергетическое значение: образуется 2 АТФ за счет субстратного фосфорилирования, а так же НАДН, который при аэробном распаде глюкозы поступает в цепь тканевого дыхания, а при анаэробном – восстанавливает ПВК до лактата.

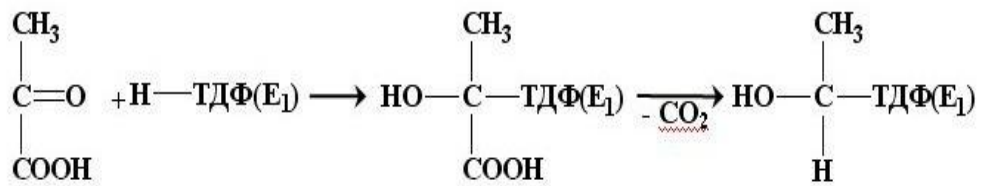
Анаболическое значение: промежуточные продукты могут использоваться для синтеза других веществ.

Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты

Клетки, недостаточно снабжаемые кислородом, могут частично или полностью существовать за счет энергии гликолиза. Однако большинство животных и растительных клеток в норме находится в аэробных условиях и свое органическое «топливо» окисляет полностью до CO₂ и H₂O. В этих условиях пируват, образовавшийся при расщеплении глюкозы, не восстанавливается до лактата, а постепенно окисляется до CO₂ и H₂O в аэробной стадии катаболизма. При этом первоначально происходит окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА.

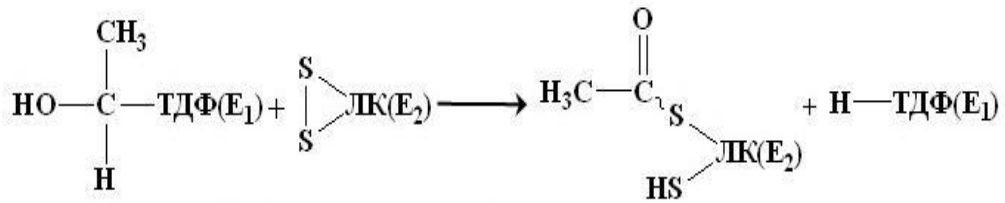
Окисление пирувата до ацетил-КоА происходит при участии ряда ферментов и коферментов, объединенных структурно в мультиферментную систему, получившую название «пируватдегидрогеназный комплекс» (рис. 31).

I стадия



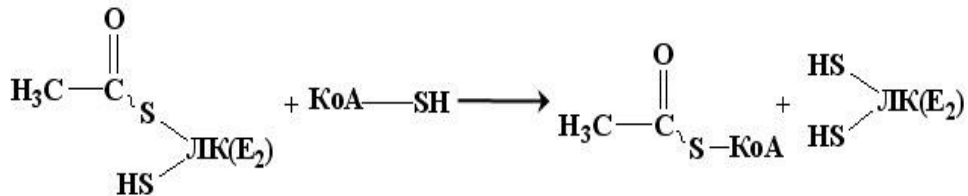
E₁- пируватдегидрогеназа

II стадия

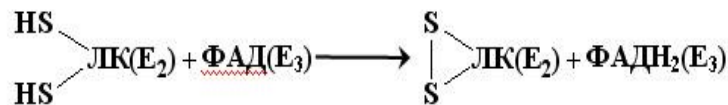


E₂- дигидролипоилацетилтрансфераза

III стадия



IV стадия



E₃- дигидролипоилдегидрогеназа

V стадия



Рис. 31. Схема окислительное декарбоксилирование пируватдегидрогеназного комплекса

Состав пируватдегидрогеназного комплекса:

Три фермента:

- пируватдегидрогеназа ;
- дигидролипоилацетилтрансфераза ;
- дигидролипоилдегидрогеназа.

Пять коферментов:

- ТПФ (тиаминпирофосфат, тиаминдифосфат – ТДФ, В₁);
- ФАД (флавинадениндинуклеотид, В₂);
- НАД (никотинамидадениндинуклеотид, В₃);
- HSKoA (коэнзим А, В₅);
- липоевая кислота

Суммарное уравнение окислительного декарбоксилирования ПВК

Пируват + НАД + КоА = Ацетил-КоА + НАДН + СО₂

Регуляция осуществляется за счет:

- - эффекта аллостерических регуляторов;
- - ковалентной модификации: фосфорилирование пируватдегидрогеназы;
- - обеспечение митохондрии коферментами.

Энергоэффект полного аэробного окисления глюкозы

- В процессе анаэробного гликолиза синтезируется 2 АТФ и 2 НАДН. Молекулы восстановленного НАДН⁺ переносятся в митохондрию малат-аспартатной челночной системой. Затем они окисляются в дыхательной цепи и дают $3 \times 2 = 6$ АТФ, а при переносе глицерофосфатной челночной системой – $2 \times 2 = 4$ АТФ.
- В процессе окислительного декарбоксилирования 2 ПВК синтезируется 2 НАДН ($3 \times 2 = 6$ АТФ).
- При окислении 2-х ацетил-КоА в ЦТК и биоокисления с окислительным фосфорилированием синтезируется ($12 \times 2 = 24$ АТФ).

Суммарный энергетический баланс полного аэробного окисления одной молекулы глюкозы до СО₂ и Н₂О составляет:

➤ в печени, почках, миокарде (где функционирует малат-аспартатная челночная система) – 38 АТФ.

В головном мозге, скелетных мышцах (глицерофосфатная челночная система) – 36 АТФ.

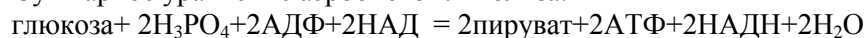
Эффект Пастера

В присутствии О₂ скорость анаэробного гликолиза снижается.

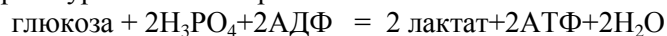
Эффект Кребтри

Анаэробный гликолиз подавляет тканевое дыхание.

- Диоксиацетонфосфат, глицеролфосфат, липиды (жировая ткань, печень)
- 1,3-дифосфоглицерат, 2,3-дифосфоглицерат (в эритроцитах снижает сродство гемоглобина с О₂)
- ПВК, аланин, синтез белка
- 3-фосфоглицерат, аминокислота серин
- Суммарное уравнение аэробного гликолиза:



Суммарное уравнение анаэробного гликолиза



Глюконеогенез

Глюконеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных продуктов. Такими продуктами или метаболитами являются, в первую очередь, молочная и пировиноградная кислоты, так называемые гликогенные аминокислоты, глицерол и ряд других соединений. Иными словами, предшественниками глюкозы в глюконеогенезе может быть пируват или любое соединение, превращающееся в процессе катаболизма в пируват или один из промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот.

У позвоночных наиболее интенсивно глюконеогенез протекает в клетках печени и почек (в корковом веществе).

Большинство стадий глюконеогенеза представляет собой обращение реакции гликолиза (рис. 32). Только 3 реакции гликолиза (гексокиназная, фосфофруктокиназная и пируваткиназная) необратимы, поэтому в процесс глюконеогенеза на 3 этапах используются другие ферменты.

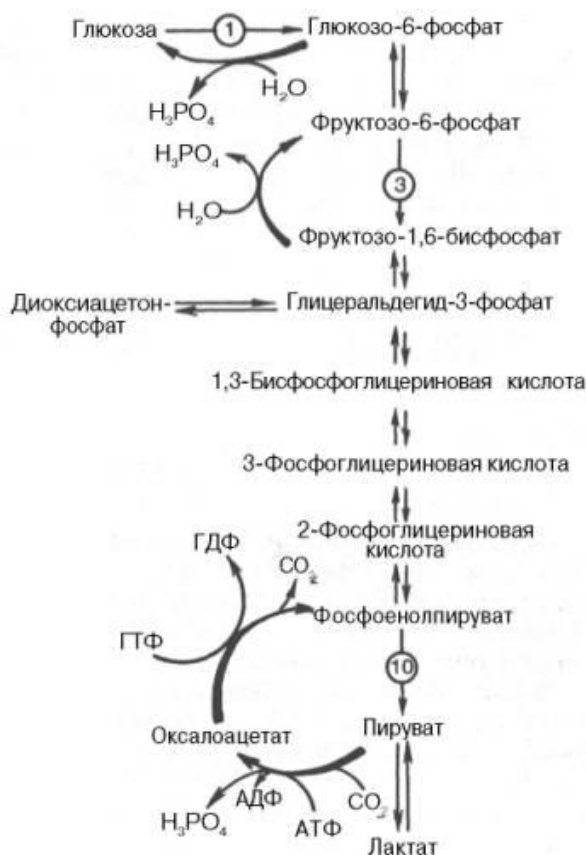


Рис. 32. Гликолиз и глюконеогенез. Изогнутыми стрелками указаны «обходные» пути глюконеогенеза при биосинтезе глюкозы из пирувата и лактата; цифры в кружках обозначают соответствующую стадию гликолиза.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<p>При уменьшении в пищевом рационе углеводов изменяются процессы их обмена в организме. За счет какого процесса поддерживается уровень глюкозы в крови?</p> <p>А. Гликогеногенез В. Глюконеогенез С. Гликолиз D. Липогенез E. Кетогенез</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
2.	<p>Лактоза – молочный сахар. На какие соединения разлагается лактоза во время гидролиза?</p> <p>А. Манноза и глюкоза В. Глюкоза и фруктоза С. Две молекулы глюкозы D. Галактоза и глюкоза E. Две молекулы галактозы</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

№	Тест:	Пояснения:
3.	<p>В результате длительной диеты с низким содержанием в рационе углеводов и достаточным количеством белков и жиров было обнаружено, что концентрация сахара в крови нормальна, уровень гликогена несущественно снижен. За счет какого процесса (преимущественно) поддерживался уровень глюкозы в крови в данном случае?</p> <p>А. Липогенеза В. Гликолиза С. Глюконеогенеза D. Гликогенолиза E. Гликогенеза</p>	
4.	<p>Главным резервом углеводов в организме является гликоген. В каком органе депонируется наибольшая его часть?</p> <p>А. Поджелудочная железа В. Селезенка С. Почки D. Печень E. Сердце</p>	
5.	<p>Больному после операции назначили гликозаминогликан, обладающий антикоагулянтным действием. Назовите данное вещество:</p> <p>А. Хондроитин-6-сульфат В. Гепарин С. Кератансульфат D. Гиалурионовая кислота E. Хондроитин-4-сульфат</p>	
6.	<p>Во время голодания важную роль в поддержании нормального уровня глюкозы в крови играет процесс глюконеогенеза. Укажите основной субстрат этого процесса:</p> <p>А. Желчные кислоты В. Аминокислоты С. Нуклеиновые кислоты D. Ацетон E. Холестерин</p>	

№	Тест:	Пояснения:
7.	<p>В анаэробных условиях в гликолизе синтез АТФ происходит путем субстратного фосфорилирования, в процессе которого используется энергия других макроэргических соединений. Укажите одно такое вещество:</p> <p>A. Лактат B. Фосфоенолпируват C. Глюкозо-6-фосфат D. Пируват E. Глюкоза</p>	
8.	<p>Во время голодания нормальный уровень глюкозы в крови поддерживается за счет стимуляции глюконеогенеза. Какое из перечисленных веществ может использоваться как источник для синтеза глюкозы при этом?</p> <p>A. Аммиак B. Никотинамид C. Аланин D. Мочевина E. Аденин</p>	
9.	<p>Какое название имеет указанная реакция: $C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{\text{энзимы}} C_2H_5OH + 2CO_2$?</p> <p>A. Окисление глюкозы B. Гидролиз глюкозы C. Молочнокислое брожение D. Восстановление глюкозы E. Спиртовое брожение глюкозы</p>	
10.	<p>Протеогликаны в организме выполняют разнообразные функции. Какой гетерополисахарид используется в медицинской практике как антикоагулянт?</p> <p>A. Гепарин B. Дерматансульфат C. Хондроитинсульфат D. Кератансульфат E. Гиалуроновая кислота</p>	

№	Тест:	Пояснения:
11.	<p>Вторым этапом аэробного окисления глюкозы в клетке является окислительное декарбоксилирование пирувата. Назовите главный продукт этого процесса.</p> <p>A. Цитрат B. Оксалоацетат C. Пируват D. Сукцинат E. Ацетил-S-КоА</p>	
12.	<p>Мужчина отдыхает после интенсивной физической работы. Какой из следующих путей обмена углеводов в печени является наиболее активным у него в настоящее время?</p> <p>A. Глюконеогенез из аминокислот B. Гликогенолиз C. Гликолиз D. Глюконеогенез из лактата E. Распад гликогена до глюкозы</p>	
13.	<p>У спортсменов после физической нагрузки спустя некоторое время активируется процесс глюконеогенеза. Укажите, какой субстрат используется в этом процессе:</p> <p>A. Глутаминовая кислота B. Серин C. α-Кетоглутарат D. Аспарагиновая кислота E. Лактат</p>	
14.	<p>При продолжительном голодании уменьшается уровень глюкозы в крови. Какой орган будет наиболее чувствительным к гипогликемии?</p> <p>A. Почки B. Скелетные мышцы C. Головной мозг D. Сердечная мышца E. Печень</p>	

№	Тест:	Пояснения:
15.	<p>Гликоген печени служит основным источником свободной энергии для всего организма, поскольку здесь присутствует фермент, который катализирует реакцию гидролиза глюкозо-6-фосфата до свободной глюкозы:</p> <p>A. Глюкозо-6-фосфатаза B. Фосфоорилаза C. Гексокиназа D. Глюкокиназа E. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа</p>	
16.	<p>Важную роль в поддержании нормогликемии играет процесс образования глюкозы из неуглеводных веществ. Этот процесс называется:</p> <p>A. Гликогенолиз B. Глюконеогенез C. Гликолиз D. Гликогенез E. Липогенез</p>	
17.	<p>Амилолитические ферменты катализируют гидролиз полисахаридов и олигосахаридов. На какую химическую связь они действуют:</p> <p>A. Пептидная B. Амидная C. Сложноэфирная D. Гликозидная E. Фосфодиэфирная</p>	
18.	<p>Действие некоторых гормонов на углеводный обмен проявляется в стимуляции распада гликогена в тканях. Какой фермент катализирует первую реакцию распада гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата?</p> <p>A. Фосфофруктокиназа B. Гликогенсинтетаза C. Гликогенфосфоорилаза D. Альдолаза E. Пируваткиназа</p>	

№	Тест:	Пояснения:
19.	<p>В матриксе митохондрий локализованы важные катаболические процессы. Выберите катаболический путь, отсутствующий в митохондриях.</p> <p>А. Окислительное декарбоксилирование α-кетоглутарата</p> <p>В. Цикл Кребса</p> <p>С. Окислительное декарбоксилирование пирувата</p> <p>Д. Гликолиз</p> <p>Е. Окисление СЖК в ацетил-SКоА</p>	
20.	<p>В настоящее время установлена последовательность ферментативных реакций гликолиза, а также их локализация в клетке. Укажите эту локализацию.</p> <p>А. Митохондрии</p> <p>В. Цитозоль</p> <p>С. Аппарат Гольджи</p> <p>Д. Лизосомы</p> <p>Е. Ядро</p>	
21.	<p>Известно, что некоторые углеводы не перевариваются в ЖКТ организма человека. Выберите такой углевод.</p> <p>А. Сахароза</p> <p>В. Крахмал</p> <p>С. Лактоза</p> <p>Д. Целлюлоза</p> <p>Е. Гликоген</p>	
22.	<p>В условиях гипоксии происходит накопление лактата в тканях. Укажите процесс, с усилением которого это связано.</p> <p>А. Пентозофосфатный цикл</p> <p>В. Цикл Кребса</p> <p>С. Гликолиз</p> <p>Д. Глюконеогенез</p> <p>Е. Гликогенолиз</p>	
23.	<p>Глюкоза в клетке подвергается целому ряду превращений в анаэробных условиях до молочной кислоты. Как называется этот процесс?</p> <p>А. Липогенез</p> <p>В. Гликогенолиз</p> <p>С. Гликолиз</p> <p>Д. Липолиз</p> <p>Е. Глюконеогенез</p>	

№	Тест:	Пояснения:
24.	<p>В двенадцатиперстной кишке под влиянием ферментов поджелудочной железы происходит переваривание различных компонентов пищи. Какие из перечисленных ферментов гидролизуют O-гликозидные связи углеводов?</p> <p>A. Липаза B. Эластаза C. Карбоксипептидаза D. Трипсин E. α-Амилаза</p>	
25.	<p>Гексокиназа мышц является аллостерическим ферментом. Укажите, какое из веществ является ингибитором ее активности?</p> <p>A. АМФ B. АДФ C. ГТФ D. Глюкозо-6-фосфат E. АТФ</p>	
26.	<p>При голодании важную роль в поддержании нормального уровня глюкозы в крови играет процесс глюконеогенеза. Укажите основной субстрат этого процесса:</p> <p>A. Нуклеиновые кислоты B. Ацетон C. Аминокислоты D. Желчные кислоты E. Холестерин</p>	
27.	<p>При исследовании содержания глюкозо-6-фосфатазы в гомогенатах печени и скелетных мышц было показано, что фермент содержат только гепатоциты. Для какого метаболического процесса он необходим в гепатоцитах?</p> <p>A. Для глюконеогенеза B. Для анаэробного гликолиза C. Для аэробного гликолиза D. Для гликогенеза E. Для пентозофосфатного пути</p>	

№	Тест:	Пояснения:
28.	<p>При беге на длинные дистанции скелетная мускулатура тренированного человека использует глюкозу с целью получения энергии АТФ для мышечного сокращения. Укажите процесс утилизации глюкозы в этих условиях.</p> <p>А. Аэробный гликолиз В. Анаэробный гликолиз С. Липолиз D. Глюконеогенез Е. Гликогенез</p>	
29.	<p>Одним из путей преобразования углеводов в организме является анаэробный распад. Гликолиз начинается с преобразования глюкозы под влиянием глюкокиназы в:</p> <p>А. Глюкозо-6-монофосфат В. Глюкозо-1-монофосфат С. Глюкозо-5-монофосфат D. Глюкозо-2-монофосфат Е. Глюкозо-3-монофосфат</p>	
30.	<p>Укажите локализацию в клетке процесса окислительного декарбоксилирования пирувата</p> <p>А. Митохондрии В. Цитозоль С. Ядро D. Рибосомы Е. Ретикулоэндотелиальная система</p>	
31.	<p>Спортсмен закончил тренировку. В результате активации какого процесса повышается содержание лактата в его крови?</p> <p>А. Цикла трикарбоновых кислот В. Глюконеогенеза С. Гликолиза D. Синтеза гликогена Е. Пентозофосфатного цикла</p>	
32.	<p>Основным источником энергии для эритроцитов является гликолиз. Какова энергетическая ценность гликолиза?</p> <p>А. 1 молекула АТФ В. 2 молекулы АТФ С. 5 молекул АТФ D. 3 молекулы АТФ Е. 4 молекулы АТФ</p>	

№	Тест:	Пояснения:
33.	<p>В анаэробных условиях в гликолизе синтез АТФ происходит путем субстратного фосфорилирования, в процессе которого используется энергия других макроэргических соединений. Укажите одно такое соединение.</p> <p>А. Глюкозо-6-фосфат В. Лактат С. Фосфоенолпируват D. Пируват Е. Глюкоза</p>	
34.	<p>Процесс гликолиза начинается с необратимой реакции преобразования глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Какой фермент катализирует эту реакцию?</p> <p>А. Липаза В. Каталаза С. Гексокиназа D. Альдолаза Е. Креатинкиназа</p>	
35.	<p>В организм человека уменьшено поступление углеводов, что вызывает усиленный распад гликогена. Активность какого фермента печени повышается в этих условиях?</p> <p>А. Альдолазы В. Амило-1,6-гликозидазы С. Гликогенфосфорилазы D. Глюкозо-6-фосфатазы Е. Пируваткиназы</p>	
36.	<p>Поджелудочная железа выделяет фермент, который способен разрушать α-1,4-гликозидные связи в молекуле гликогена. Укажите этот фермент.</p> <p>А. Энтерокиназа В. Химотрипсин С. Лизоцим D. α-Амилаза Е. Фосфатаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
37.	<p>При голодании нормальный уровень глюкозы в крови поддерживается за счет стимуляции глюконеогенеза. Какое из перечисленных веществ может использоваться как источник для синтеза глюкозы?</p> <p>A. Мочевина B. Никотинамид C. Аммиак D. Аланин E. Аденин</p>	
38.	<p>Назовите соединение, включающееся в реакцию субстратного фосфорилирования в ходе гликолиза.</p> <p>A. Фосфоенолпируват B. Глюкозо-6-фосфат C. Фруктозо-1,6-дифосфат D. Глицеральдегид-3-фосфат E. 2-Фосфоглицериновая кислота</p>	
39.	<p>При расщеплении глюкозы во время гликолиза происходит целый ряд превращений. Укажите, в какое соединение превращается глюкоза под действием фермента глюкозо-6-фосфатизомеразы?</p> <p>A. Фруктозо-6-фосфат B. Галактозо-6-фосфат C. Фруктозо-1-фосфат D. Галактозо-1-фосфат E. Маннозо-1-фосфат</p>	
40.	<p>Наиболее важная фаза распада крахмала и гликогена происходит в двенадцатиперстной кишке под действием ферментов поджелудочной железы. Какой фермент расщепляет α-1,4-гликозидные связи в этих молекулах?</p> <p>A. α-Амилаза B. Амило-1,6-гликозидаза C. Альдолаза D. Гексокиназа E. Мальтаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
41.	<p>В печени содержится фермент, способный разрушать α-1,4-гликозидные связи в молекуле гликогена. Укажите этот фермент.</p> <p>A. α-Глюкагонсфорилаза B. Гексокиназа C. Фосфофруктокиназа D. Глюкозо-6-фосфатаза E. Глюкокиназа</p>	
42.	<p>Гликолитический путь окисления глюкозы является генератором энергии. Назовите, какие соединения получают в этом процессе и выступают источником энергии для биосинтеза.</p> <p>A. АТФ B. ГТФ C. Кетоновые тела D. Гликоген E. Триацилглицериды</p>	
43.	<p>Главным резервом глюкозы в организме человека и высших животных является определенный полисахарид, который откладывается, преимущественно, в печени и мышцах. Назовите его.</p> <p>A. Гликоген B. Крахмал C. Целлюлоза D. Агар-агар E. Инулин</p>	
44.	<p>Поддержание постоянного уровня глюкозы в крови, как одного из показателей гомеостаза, имеет важное значение. Укажите, какой фермент выполняет регуляторную функцию по поддержанию постоянного уровня глюкозы в крови?</p> <p>A. Глюкокиназа B. Альдолаза C. Пируваткиназа D. Фосфатаза E. Гидратаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
45.	В аэробных условиях пировиноградная кислота подвергается окислительному декарбоксилированию под действием пируватдегидрогеназного комплекса. Укажите один из коферментов, который входит в состав этого комплекса. А. ФАД В. ПАЛФ С. ФМН D. Метилкобаламин E. N-Карбоксибиотин	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 141.

1. ТЕМА: АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ ОБМЕНА МОНОСАХАРИДОВ – ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ЦИКЛ. МЕТАБОЛИЗМ ПОЛИСАХАРИДОВ. РЕГУЛЯЦИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.

ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ (апотомический) ПУТЬ (ПФП), является альтернативным путем окисления глюкозы (рис. 33).

Все ферменты ПФП локализованы в цитозоле.

Наиболее активно протекает в печени, жировой ткани, молочной железе, коре надпочечников, эритроцитах.

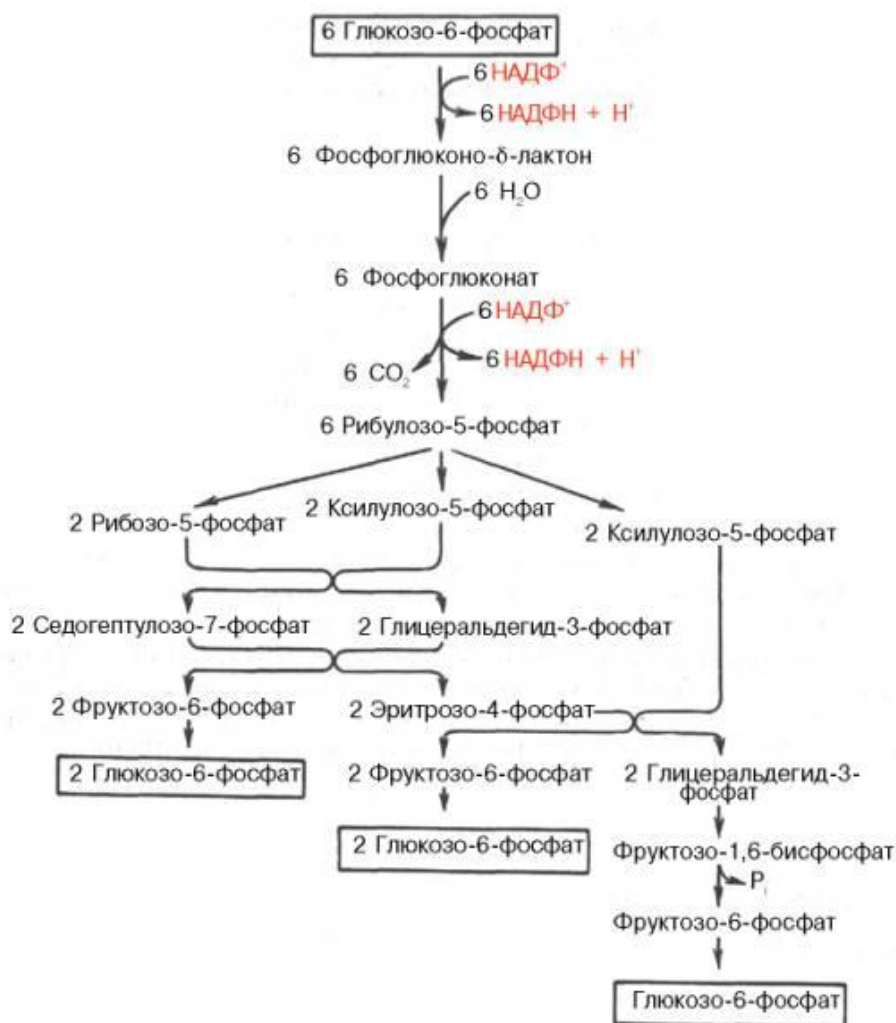


Рис. 33. Пентозофосфатный путь окисления углеводов

Значение пентозофосфатного пути окисления глюкозы

1. Синтез рибозо-5-фосфата, который используется для синтеза нуклеотидных коферментов (НАД, ФАД), нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), мононуклеотидов (АМФ, ГМФ, УМФ, ЦМФ, ТМФ).

2. Синтез в цитоплазме клетки восстановленных форм НАДФН

Восстановленные формы НАДФН используются для:

- синтеза жирных кислот, холестерина ;
- синтеза стероидных гормонов;
- синтеза тиреоидных гормонов;
- синтеза желчных кислот в печени;
- активации витамина D_3 ;

- инактивации лекарственных препаратов;
 - обезвреживания токсинов.
3. Промежуточные продукты (фруктозо-6-фосфат, глицероальдегид-3-фосфат) могут включаться в пути аэробного и анаэробного окисления и служить источником энергии для синтеза АТФ.
4. Неокислительная стадия образования пентоз обратима и может служить для образования гексоз из пентоз.



Рис. 34. Современная схема пентозофосфатного пути окисления углеводов, отражающая его связь с гликолизом (по Херсу).

1 – транскетолаза; 2 – трансальдолаза; 3 – альдолаза; 4 – фосфофруктокиназа; 5 – фруктозо-1,6-бисфосфатаза; 6 – гексокиназа; 7 – глюкозофосфатизомераза; 8 – триозофосфатизомераза; 9 – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; 10 – 6-фосфоглюконолактоназа; 11 – 6-фосфоглюконатдегидрогеназа; 12 – изомераза; 13 – эпимераза; 14 – лактатдегидрогеназа.

Общие представления о механизмах регуляции обмена веществ

В регуляции обмена веществ можно выделить три уровня.

Первый уровень – сигналами для изменения состояния клетки служат вещества, образующиеся в самой клетке или поступающие в неё извне. Эти вещества могут действовать тремя способами:

- 1) изменять активность ферментативных систем путём ингибирования или активации;
- 2) изменять количество ферментов и других белков путём индукции или репрессии их синтеза путём изменения скорости их распада;
- 3) изменять скорость трансмембранного переноса веществ, взаимодействуя с мембраной.

У многоклеточных межорганный координация обеспечивается двумя путями: через кровь с помощью гормонов (эндокринная система) и через нервную систему. Эндокринная система – это второй уровень регуляции. Секретция гормона осуществляется в ответ на специфический стимул: а) нервный импульс; б) или изменение концентрации вещества в крови, протекающей через эндокринную железу. Гормон транспортируется током крови к клетке-мишени, связываясь с рецептором, модифицирует в ней обмен веществ.

Механизм действия гормонов базируется обычно на первом уровне регуляции и является строго специфическим для каждого гормона.

Третий уровень регуляции – нервная система с рецепторами сигналов как внешней среды, так

и внутренней. Сигналы трансформируются в волну деполяризации нервного волокна (нервный импульс), который в синапсе с клеткой-эффектором вызывает освобождение нейромедиатора – химического сигнала. Медиатор, работая на первом уровне регуляции, вызывает изменение обмена веществ. Если клетка-эффектор эндокринная, то она отвечает на нервный импульс синтезом и секрецией гормона.

Все три уровня регуляции работают постоянно как единая система.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1	<p>У 22-летней женщины после употребления аспирина появились признаки гемолитической анемии вследствие наследственного дефекта фермента пентозофосфатного цикла - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая обеспечивает образование в организме:</p> <p>A. ФМН B. НАД⁺ C. ФАД D. АТФ E. НАДФН</p>	
2	<p>При употреблении молока у ребенка наблюдается расстройство желудочно-кишечного тракта, тогда как употребление других продуктов, содержащих углеводы, не вызывает подобных нарушений. Генетически детерминированное отсутствие какого фермента можно предположить в данном случае?</p> <p>A. Гексокиназы B. Лактазы C. Гликогенсинтетазы D. Глюкозо-6-фосфатазы E. Фосфоглюкомутазы</p>	
3	<p>У ребенка наблюдается недостаточно синтеза фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Какой метаболический путь превращения углеводов нарушен у этого ребенка?</p> <p>A. Гликогенез B. Глюконеогенез C. Гликогенолиз D. Аэробное окисление глюкозы E. Пентозофосфатный цикл</p>	

№	Тест:	Пояснения:
4	<p>После употребления пищи, обогащенной углеводами, уровень глюкозы в крови сначала увеличивается, а потом снижается под действием инсулина. Какой процесс активируется под действием этого гормона?</p> <p>A. Синтез гликогена B. Распад белков C. Распад гликогена D. Глюконеогенез E. Распад липидов</p>	
5	<p>Кофеин угнетает активность фосфодиэстеразы, превращающей цАМФ в АМФ. Наиболее характерным при отравлении кофеином является снижение интенсивности:</p> <p>A. Синтеза гликогена B. Фосфорилирования белков C. Гликолиза D. Липолиза E. Пентозофосфатного пути</p>	
6	<p>У женщины 45-лет, длительное время страдающей сахарным диабетом, после введения инсулина возникла слабость, бледность лица, сердцебиение, беспокойство, двоение в глазах, онемение губ и кончика языка. Уровень глюкозы в крови составляют 2,5 ммоль/л. Какое осложнение развивается у больной.</p> <p>A. Гипергликемическая кома B. Гиперосмолярная кома C. Уремическая кома D. Гипогликемическая кома E. Гиперкетонемическая кома</p>	
7	<p>Наследственные генетические дефекты приводят к нарушению синтеза некоторых ферментов в организме человека. Укажите, дефект какого фермента приводит к нарушению расщепления лактозы:</p> <p>A. Пептидаза B. Сахараза C. Мальтаза D. Амилаза E. Лактаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
8	<p>У новорожденного ребенка наблюдается диарея, рвота, а через определенное время наступает помутнение хрусталика (катаракта). С нарушением синтеза какого фермента связано указанное заболевание?</p> <p>А. Глюкозофосфатизомеразы В. Гексокиназы С. Глюкозо-6-фосфатазы D. Гликогенсинтетазы E. Галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы</p>	
9	<p>У ребенка при употреблении молока возникает рвота, понос, наблюдается отставание в умственном развитии, помутнение хрусталика, а в крови выявлен глюкозо-1-фосфат, снижена концентрация глюкозы и значительно увеличено содержание редуцирующих сахаров. В моче найдена галактоза. Указанные симптомы связаны с дефицитом:</p> <p>А. УДФ-глюкоза-4-эпимеразы В. Галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы С. Лактазы D. УДФ-глюкозопирофосфорилазы E. Галактокиназы</p>	
10	<p>Для диетотерапии при непереносимости молока у детей используют молоко, в котором ферментативным путем уменьшают содержимое лактозы. Какой фермент используют с этой целью:</p> <p>А. β-Галактозидазу В. β-Глюкозидазу С. α-Глюкозидазу D. α-Амилазу E. β-Амилазу</p>	
11	<p>После потребления высокоуглеводной пищи наблюдается алиментарная гипергликемия. Активность какого фермента гепатоцитов при этом индуцируется в наибольшей мере?</p> <p>А. Глюкокиназы В. Гексокиназы С. Фосфорилазы D. Фосфофруктокиназы E. Глюкозо-6-фосфатазы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
12	<p>У больного диагностирован острый панкреатит. Определение какого из перечисленных ферментов в крови может быть диагностическим критерием?</p> <p>A. Амилазы B. Альдолазы C. ЛДГ D. Креатинкиназы E. Аланинаминопептидазы</p>	
13	<p>Укажите фермент, активность которого необходимо определять в моче пациента при остром панкреатите</p> <p>A. Амилаза B. Протеинкиназа C. Холинэстераза D. Лейцинаминопептидаза E. Щелочная фосфатаза</p>	
14	<p>У женщины 52 года развилась катаракта (помутнение хрусталика) на фоне сахарного диабета. Усиление какого процесса является причиной помутнения хрусталика?</p> <p>A. Гликозилирования белков B. Липолиза C. Кетогенеза D. Протеолиза белков E. Глюконеогенеза</p>	
15	<p>Больной госпитализирован с диагнозом “сахарный диабет I типа”. Одним из метаболических изменений является снижение скорости синтеза оксалоацетата. Какой метаболический процесс нарушается вследствие этого?</p> <p>A. Цикл лимонной кислоты B. Гликолиз C. Синтез холестерина D. Мобилизация гликогена E. Синтез мочевины</p>	

№	Тест:	Пояснения:
16	<p>У ребенка 2-х лет задержка физического и психического развития, гепатомегалия. При углубленном биохимическом анализе диагностирована болезнь Гирке. Нарушение какого метаболического процесса лежит в основе этой болезни?</p> <p>A. Распада гликогена B. Распада глюкозы C. Распада жирных кислот D. Распада гема E. Распада тирозина</p>	
17	<p>Окончательное окисление “топливных” молекул (углеводов, аминокислот и жирных кислот) происходит в химических реакциях:</p> <p>A. Цикла трикарбоновых кислот B. Гликолиза C. Гликогенолиза D. Пентозофосфатного пути E. Окислительного дезаминирования</p>	
18	<p>Следствием развития какой опасной болезни является гипергликемия, гликозурия, кетонемия, кетонурия, ацидоз крови, запах ацетона из ротовой полости и др?</p> <p>A. Сахарного диабета B. Несахарного диабета C. Гепатита D. Желтухи E. Пиелонефрита</p>	
19	<p>Больному сахарным диабетом была введена большая доза инсулина, что привело к головокружению, потере сознания, судорогам. При каком уровне глюкозы в крови вероятно такое состояние?</p> <p>A. 2,3 ммоль/л B. 3,5 ммоль/л C. 6,5 ммоль/л D. 8,0 ммоль/л E. 12,5 ммоль/л</p>	

№	Тест:	Пояснения:
20	<p>Низкий уровень какого метаболита в гепатоцитах обуславливает торможение цикла Кребса и усиление кетогенеза?</p> <p>A. Оксалоацетата B. Жирных кислот C. АТФ D. АДФ E. Ацетил-КоА</p>	
21	<p>При синтезе биологических веществ важным источником восстановительных эквивалентов является кофермент НАДФН⁺H. Какой из процессов метаболизма углеводов является основным поставщиком этого кофермента?</p> <p>A. Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) B. Гликолиз C. Пентозофосфатный цикл D. Глюконеогенез E. Синтез гликогена</p>	
22	<p>У больного диагностирована гипергликемическая кома. Какой уровень глюкозы в крови является возможным для такого состояния?</p> <p>A. 7,5 ммоль/л B. 3,0 ммоль/л C. 9,0 ммоль/л D. 5,3 ммоль/л E. 18,0 ммоль/л</p>	
23	<p>Во время интенсивной физической работы, когда система кровообращения не успевает поставлять кислород, мышцы обеспечиваются энергией за счет реакций субстратного фосфорилирования. Какие метаболические пути включают эти реакции?</p> <p>A. Гликолиз и ЦТК B. Тканевое дыхание и окислительное декарбоксилирование пирувата C. Глюконеогенез и спиртовое брожение D. ПФЦ и глюконеогенез E. ПФЦ и тканевое дыхание</p>	

№	Тест:	Пояснения:
24	<p>У 4-летнего ребенка, больного ОРВИ, после приема аспирина наблюдается гемолиз эритроцитов. Причиной этого явления является врожденная недостаточность синтеза фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Какой метаболический путь превращения углеводов нарушается у ребенка?</p> <p>A. Аэробное окисление глюкозы B. Гликогенолиз C. Гликогенез D. Глюконеогенез E. Пентозофосфатный цикл</p>	
25	<p>У больных гликогенозом (болезнь Гирке) нарушено превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу, в результате чего происходит накопление гликогена в печени и почках. Наследственное нарушение синтеза какого фермента вызывает такое состояние?</p> <p>A. Глюкозо-6-фосфатазы B. Гликогенфосфорилазы C. Гликогенсинтетазы D. Гексокиназы E. Глюкокиназы</p>	
26	<p>У больных гликогенозом (болезнь Гирке) нарушено превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу, вследствие чего происходит накопление гликогена в печени и почках. Это происходит в результате наследственной недостаточности синтеза фермента глюкозо-6-фосфатазы. Какой биохимический путь превращения глюкозы при этом блокируется?</p> <p>A. Пентозофосфатный цикл B. Глюконеогенез C. Гликогенез D. Гликогенолиз E. Синтез глюкуроновой кислоты</p>	

№	Тест:	Пояснения:
27	<p>Однолетнего ребенка направили в стационар с такими симптомами: понос, рвота, нарушение роста и развития, умственная отсталость, катаракта. Установлен диагноз - галактоземия. Дефицит какого фермента имеет место у больного ребенка?</p> <p>А. Гексозо-1-фосфатуридилтоансферазы В. Глюкокиназы С. УДФ-глюкозо-4-эпимеразы D. УДФ-глюкозопирофосфорилазы Е. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы</p>	
28	<p>Женщина 47 лет жалуется на плохое самочувствие, при этом в крови натощак определяется повышенный уровень глюкозы (7,5 ммоль/л). Другие симптомы сахарного диабета отсутствуют. Какой тест следует провести больной для уточнения диагноза?</p> <p>А. Определение толерантности к глюкозе в крови В. Определение глюкозы в крови С. Определение активности амилазы в крови D. Определение галактозы в крови Е. Определение фруктозы в крови</p>	
29	<p>У мужчины 40 лет содержание глюкозы натощак в крови составляет 5,6 ммоль/л. Через 1 час после сахарной нагрузки содержание глюкозы повысилось до 8,0 ммоль/л, однако через 2 часа составило 4,5 ммоль/л. Такие биохимические показатели характерны для:</p> <p>А. Здорового человека В. Больного с инсулинзависимым сахарным диабетом С. Больного с инсулиннезависимым сахарным диабетом D. Больного со скрытым сахарным диабетом Е. Больного со стероидным диабетом</p>	

№	Тест:	Пояснения:
30	<p>У 5-летнего пациента наблюдается катаракта, жировая дистрофия печени. При биохимическом исследовании установлено высокое содержание галактозы в крови, в то время как уровень глюкозы ниже нормы. Какое заболевание имеет место у пациента?</p> <p>A. Галактоземия B. Фруктоземия C. Гликогеноз D. Агликогеноз E. Сахарный диабет</p>	
31	<p>У 60-летнего больного, который страдает сахарным диабетом, развился кетоацидоз. Биохимической причиной такого состояния является снижение утилизации ацетил-КоА клетками вследствие дефицита:</p> <p>A. Оксалоацетата B. 2-Оксоглутарата C. Глутамата D. Аспартата E. Сукцината</p>	
32.	<p>Родители двухлетней девочки жалуются на ее апатичность. При обследовании обнаружено увеличение размеров печени. Биопсия показала наличие избытка гликогена. Концентрация глюкозы в крови ниже нормы. В чем состоит причина снижения концентрации глюкозы в крови этой больной?</p> <p>A. Понижена (отсутствует) активность гликогенфосфорилазы в печени B. Понижена (отсутствует) активность гексокиназы C. Повышена активность гликогенсинтазы D. Понижена (отсутствует) активность глюкозо-6-фосфатазы E. Дефицит гена, ответственного за синтез глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
33	<p>У 47-летнего больного наблюдается повышенный уровень общих липидов в крови (16 г/л) и повышенный уровень глюкозы (8,0 ммоль/л). О какой патологии это может свидетельствовать?</p> <p>A. Сахарный диабет B. Атеросклероз C. Ишемическая болезнь сердца D. Гастрит E. Инфаркт миокарда</p>	
34.	<p>Женщина 65 лет жалуется на постоянную жажду, повышенный диурез. При обследовании поставлен диагноз - сахарный диабет II типа. Врач назначил бигуанидметформин. Какой процесс способен угнетать этот препарат?</p> <p>A. Глюконеогенез B. Гликолиз C. Розпад гликогена D. Пентозофосфатный путь E. Синтез гликогена</p>	
35.	<p>У 5-летнего ребенка с повышенной температурой после приема аспирина наблюдается гемолиз эритроцитов. Врожденный дефект какого фермента мог вызвать у него гемолитическую анемию?</p> <p>A. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы B. Глюкозо-6-фосфатазы C. γ-Глутамилтрансферазы D. Гликогенфосфорилазы E. Глюкокиназы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
36.	<p>У 40-летнего больного шизофренией наблюдается нормальное содержание в крови глюкозы, кетоновых тел и мочевины. Шоковая терапия регулярными инъекциями инсулина привела к развитию инсулиновой комы, после чего психическое состояние больного улучшилось. Что было наиболее вероятной причиной инсулиновой комы?</p> <p>A. Гипогликемия B. Гипергликемия C. Дегидратация тканей D. Метаболический ацидоз E. Глюкозурия</p>	
37.	<p>У больного, страдающего сахарным диабетом, развился кетоацидоз. Биохимической причиной такого состояния является уменьшение утилизации ацетил-КоА клетками вследствие торможения:</p> <p>A. Цикла трикарбоновых кислот B. Гликолиза C. Пентозофосфатного пути D. β-Окисления жирных кислот E. Орнитинового цикла</p>	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 141.

ЗАНЯТИЕ №8

1. ТЕМА: ОБМЕН ПРОСТЫХ ЛИПИДОВ И КЕТОВЫХ ТЕЛ.**2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

К **липидам (жирам)** относятся органические вещества, которые нерастворимы в воде, но растворимы в неполярных органических растворителях (хлороформе, диэтиловом эфире, бензоле). Все известные в настоящее время липиды подразделяются на 2 основные группы:

- *простые;*
- *сложные.*

Простые липиды не содержат в структуре нелипидных компонентов. К ним относятся:

- *триацилглицеролы;*
- *воска;*
- *стерины и стериды;*
- *терпены.*

Сложные липиды, в отличие от простых, содержат в своем составе нелипидный компонент. В зависимости от природы нелипидного компонента сложные липиды подразделяются на:

- *фосфолипиды (фосфатиды)*, содержащие в своем составе остаток фосфорной кислоты;
- *гликолипиды*, содержащие в составе углеводный компонент;
- *липопротеины*, содержащие в составе белковый компонент.

Большая часть липидов содержит в своем составе остатки высших жирных кислот. Высшие жирные кислоты различаются по числу входящих в их состав углеродных атомов и насыщенности углеводородного радикала. По насыщенности высшие жирные кислоты подразделяются на:

- *насыщенные* (предельные);
- *ненасыщенные* (непредельные)

В зависимости от количества двойных связей в молекуле они подразделяются на:

- **моноеновые**, в состав которых входит одна двойная связь. Наиболее широкое распространение среди них имеют пальмитолеиновая (C_{16}) и олеиновая (C_{18}) кислоты;
- **полиеновые**, в состав которых входит более одной двойной связи. К ним относятся:
 - **диеновые кислоты**, содержащие 2 двойные связи (линолевая кислота C_{18});
 - **триеновые кислоты**, содержащие 3 двойные связи (линоленовая C_{18});
 - **тетраеновые кислоты**, содержащие 4 двойные связи (арахидоновая C_{20}).

Высшие жирные кислоты подвергаются β -окислению, продукт которого – ацетилКоА, далее может утилизироваться в ЦТК, синтезе холестерина, синтезе витамина D_3 или в процессе кетогенеза в печени - для образования кетонных (ацетонных) тел: ацетоуксусной, β -гидроксимасляной кислот и ацетона.

Окисление высших жирных кислот происходит в митохондриях клеток, поэтому ацил-КоА, т.е. активные формы жирных кислот, переносятся из цитозоля в матрикс митохондрий с помощью карнитина (витаминоподобного вещества).

Высшие жирные кислоты, ввиду их нерастворимости в воде, практически не встречаются в клетках в свободном виде. Они входят в состав различных липидных молекул: триацилглицеролов, фосфолипидов, гликолипидов и др.

Триацилглицеролы представляют собой сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот:

где R_1, R_2, R_3 . – остатки жирных кислот.

Триацилглицеролы в больших количествах содержатся в жировых депо организма и представляют собой запасную форму жиров. Они находятся в цитоплазме клеток в форме включений – жировых капелек. В клетках жировой ткани человека (адипоцитах), жировая капля может заполнять большую часть цитоплазмы. Триацилглицеролы откладываются в клетках печени и вызывают ее жировое перерождение. Для предотвращения этого используют липотропные вещества, например, аминокислоту метионин, которая является донором метильных групп для синтеза холина и, таким образом, способствует образованию фосфатидилхолина и препятствует синтезу триацилглицерола.

В молекулах нейтральных жиров и фосфолипидов глицерол и высшие жирные кислоты соединены между собой сложноэфирными связями. Указанные связи соединяют холестерол с высшими жирными кислотами в эфирах холестерола. Переваривание липидов происходит в двенадцатиперстной кишке по действием липолитических ферментов поджелудочной железы – липазы, фосфолипаз, холестеролэстеразы, которые катализируют гидролиз указанных липидов, расщепляя в их молекулах сложноэфирные связи. В переваривании липидов важную роль играют желчные кислоты, которые являются конечными продуктами обмена холестерина, образованные в гепатоцитах и выделяемые в составе желчи.

Первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая (из которых образуются дезоксихолевая и лиохолевая кислоты) – образуются при гидроксировании циклопентанопрендренового цикла и частичного окисления в боковой цепи молекул холестерина. В желчи широко представлены конъюгаты желчных кислот с глицином и таурином.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<p>Больному для улучшения пищеварения жирной пищи назначено препарат желчи. Какие компоненты данного препарата принимают участие в эмульгировании жиров?</p> <p>А. Желчные кислоты В. Холестерин С. Диглицериды D. Аминокислоты Е. Высшие жирные кислоты</p>	
2.	<p>Транспортной формой липидов в крови являются липопротеины. В виде какого комплекса в основном транспортируется холестерин в печень?</p> <p>А. ЛПВП В. ЛПНП С. ЛПОНП D. Интерферонов Е. Альбуминов</p>	

№	Тест:	Пояснения:
3.	<p>У мужчины есть признаки атеросклеротического поражения сердечнососудистой системы. Увеличение какого из показателей биохимического анализа крови наиболее вероятно для этого состояния?</p> <p>А.Содержание липопротеинов низкой плотности В.Содержание хиломикронов С.Активность панкреатической липазы Д.Содержание липопротеинов высокой плотности Е. Активность ЛДГ-5</p>	
4.	<p>У больного, страдающего сахарным диабетом, развился кетоацидоз. Биохимической причиной такого состояния является уменьшение утилизации ацетил-КоА клетками вследствие торможения:</p> <p>А. Цикла трикарбоновых кислот В. Гликолиза С. Пентозофосфатного пути Д. β-окисления жирных кислот Е. Орнитинового цикла</p>	
5.	<p>У больного сахарным диабетом обнаружено повышенное содержание кетоновых тел в крови. Укажите, из какого соединения синтезируются кетоновые тела?</p> <p>А. Ацетил-КоА В. Сукцината С. Лактата Д. Глюкозы Е. Малата</p>	
6.	<p>Жиры являются наиболее ценным энергетическим материалом для организма. Какой основной путь превращения жирных кислот в митохондриях клеток?</p> <p>А. Декарбоксилирование В. α-окисление С. γ-окисление Д. β-окисление Е. Восстановление.</p>	

№	Тест:	Пояснения:
7.	<p>Обмен глицерина в тканях тесно связан с гликолизом. Какой метаболит промежуточного обмена глицерина непосредственно включается в гликолиз?</p> <p>А. Диацилглицерол В. Триацилглицерол С. Фосфоенолпировиноградная кислота Д. Дигидроксиацетонфосфат Е. Глицериновая кислота</p>	
8.	<p>Для активации и переноса ВЖК через митохондриальную мембрану необходимы витамины и витаминоподобные соединения. Укажите одно из них:</p> <p>А. Убихинон В. Биотин С. Карнитин Д. Рибофлавин Е. Тиамин</p>	
9.	<p>Биологическое значение гликолиза обусловлено не только тем, что он является источником энергии для всего организма, а также тем, что образуются соединения, которые используются для синтеза простых и сложных липидов. Какое это соединение?</p> <p>А. Пировиноградная кислота В. Дигидроксиацетонфосфат С. Глюконовая кислота Д. Фосфоенолпировиноградная кислота Е. Молочная кислота.</p>	
10.	<p>Пациенту назначено препарат L-карнитина. Трансмембранный перенос каких из перечисленных ниже веществ обеспечивает этот препарат?</p> <p>А. Аминокислот В. Глюкозы С. Пуриновых нуклеотидов Д. Пиримидиновых нуклеотидов Е. Высших жирных кислот</p>	

№	Тест:	Пояснения:
11.	<p>Липолитические ферменты ЖКТ катализируют гидролиз липидов. Укажите химическую связь, которую они расщепляют:</p> <p>А. Сложноэфирная В. Пептидная С. Гликозидная D. Водородная Е. Амидная</p>	
12.	<p>Производные холестерина, которые образуются в печени, необходимы для переваривания липидов. Назовите эти продукты.</p> <p>А. Желчные кислоты В. Катехоламины С. Кортикостероиды D. Ацетил-КоА Е. Кальциферолы</p>	
13.	<p>Для активации и переноса ВЖК сквозь митохондриальную мембрану необходимо витаминоподобное соединение. Назовите его:</p> <p>А. Карнитин В. Биотин С. Рибофлавин D. Убихинон Е. Тиамин</p>	
14.	<p>Для улучшения спортивных результатов спортсмену рекомендовано употреблять карнитин. Какой процесс активируется карнитином?</p> <p>А. Транспорт жирных кислот В. Транспорт аминокислот С. Транспорт витамина В₁₂ D. Транспорт глюкозы Е. Транспорт витамина К</p>	
15.	<p>Для повышения результатов спортсмену рекомендовали применять препарат, содержащий карнитин. Какой процесс в наибольшей степени активизируется карнитином?</p> <p>А. Синтез кетоновых тел В. Синтез стероидных гормонов С. Синтез липидов D. Транспорт жирных кислот в митохондрии Е. Тканевое дыхание</p>	

№	Тест:	Пояснения:
16.	<p>В клинику поступил ребенок 1 года с признаками поражения мышц. После обследования обнаружен дефицит карнитина в мышцах. Нарушение какого процесса является биохимической основой этой патологии?</p> <p>А. Транспорт жирных кислот в митохондрии В. Утилизация молочной кислоты С. Синтез актина и миозина D. Субстратное фосфорилирование E. Регуляция уровня Ca^{2+} в митохондриях</p>	
17.	<p>У больных сахарным диабетом и при голодании в крови увеличивается содержание ацетоновых тел, которые используются в качестве энергетического материала. Из какого вещества они синтезируются?</p> <p>А. Цитрат В. Малат С. Кетоглутарат D. Ацетил-КоА E. Сукцинил-КоА</p>	
18.	<p>Экспериментальному животному дали избыточное количество глюкозы, меченной по углероду, в течение недели. В каком соединении можно обнаружить метку?</p> <p>А. Арахидоновая кислота В. Метионин С. Холин D. Пальмитиновая кислота E. Витамин А</p>	
19.	<p>Пациентке с высокой степенью ожирения в качестве пищевой добавки рекомендован карнитин для улучшения «сжигания» жира. Какое непосредственное участие принимает карнитин в процессе окисления жиров?</p> <p>А. Транспорт ВЖК из цитозоля в митохондрии В. Активация ВЖК С. Транспорт ВЖК из жировых депо в ткани D. Участвует в одной из реакций β-окисления ВЖК E. Активация внутриклеточного липолиза.</p>	

№	Тест:	Пояснения:
20.	<p>У пациента камень общего желчного протока перекрыл поступление желчи к кишечнику. Нарушение переваривания каких веществ при этом наблюдается?</p> <p>А. Микроэлементов В. Белков С. Водорастворимых витаминов D. Жиров E. Углеводов</p>	
21.	<p>При β-окислении липидов необходим транспорт ацил-КоА из цитозоля в митохондрии. Эту функцию выполняет:</p> <p>А. Липоевая кислота В. Оротовая кислота С. Инозит D. Холин E. Карнитин</p>	
22.	<p>За один цикл β-окисления жирных кислот в митохондриях получается 1 ФАДН₂ и 1 НАДН₂. Восстановленные коферменты передают атомы водорода в дыхательную цепь, где за счет окислительного фосфорилирования образуются:</p> <p>А. 5 АТФ В. 10 АТФ С. 8 АТФ D. 15 АТФ E. 3 АТФ</p>	
23.	<p>В организме постоянно происходит биосинтез жирных кислот. Какое из перечисленных веществ является основным источником их биосинтеза?</p> <p>А. Ацетил-КоА В. Глюкозо-6-фосфат С. Сукцинил-КоА D. Ациладенилат E. Аминоациладенилат</p>	
24.	<p>Энтеральный обмен липидов возможен при наличии целого ряда условий. Какие из перечисленных веществ обеспечивают эмульгирование жиров, активирование липазы, всасывание жирных кислот?</p> <p>А. Углеводы В. Аминокислоты С. Билирубин D. Желчные кислоты E. Холестерин</p>	

№	Тест:	Пояснения:
25.	<p>Внутриклеточный метаболизм глицерина начинается с его активации. Какое соединение получается в первой реакции его преобразования?</p> <p>А. Лактат В. Пируват С. Холин Д. α-глицерофосфат Е. Ацетилкоэнзим А</p>	
26.	<p>Пациенту назначен препарат L-карнитина. Трансмембранное перенесение каких из перечисленных веществ обеспечивает данное вещество?</p> <p>А. Пуриновых нуклеотидов В. Глюкозы С. Аминокислот Д. Пиримидиновых нуклеотидов Е. Высших жирных кислот</p>	
27.	<p>Гидролиз жиров в жировой ткани активируется адреналином. Активность какого фермента при этом возрастает?</p> <p>А. Моноаминоксидазы В. Альдолазы С. Ацетилхолинэстеразы Д. Триацилглицеринлипазы Е. Фосфолипазы</p>	
28.	<p>При систематических интенсивных физических нагрузках содержание жира в жировой ткани уменьшается. Он выходит из клеток в кровь в форме:</p> <p>А. Кетоновых тел В. Свободных жирных кислот и глицерина С. Липопротеинов Д. Хиломикронов Е. Глюкозы</p>	
29.	<p>В состав желчи входят желчные кислоты. Выберите одну из них:</p> <p>А. Глютаминовая В. Молочная С. Холевая Д. Арахидоновая Е. Пировиноградная</p>	

№	Тест:	Пояснения:
30.	<p>Торможение синтеза желчных кислот из холестерина в печени экспериментального животного привело к нарушению переваривания липидов. Какова роль этих кислот в переваривании липидов?</p> <p>А. Эмульгируют пищевые липиды В. Принимают участие в ресинтезе липидов С. Входят в состав ЛПНП Д. Поддерживают щелочную среду в кишечнике Е. Активируют образование хиломикронов</p>	
31.	<p>Выберите дополнительный фермент, необходимый для окисления ненасыщенных жирных кислот:</p> <p>А. дельта3,4-Цис-дельта2,3 –транс-эронил-КоА-изомераза В. Ацил-КоА-дегидрогеназа С. Еноил-КоА-гидратаза Д. Оксиацил-КоА- дегидрогеназа Е. Тиолаза</p>	
32.	<p>Укажите, где локализован процесс синтеза жирных кислот в клетке</p> <p>А. Цитоплазма В. Митохондрии С. Лизосомы Д. Ядро Е. Эндоплазматический ретикулум</p>	
33.	<p>Какой сок органов системы пищеварения принимает участие в процессе эмульгирования жиров?</p> <p>А. Желчь В. Слюна С. Панкреатический сок Д. Желудочный сок Е. Кишечный сок</p>	
34.	<p>Жирные кислоты, которые образуются в клетке при гидролизе липидов или поступают с кровью, подвергаются окислению. Укажите, в каких органеллах клетки проходит их окисление?</p> <p>А. Митохондриях В. Ядре С. Цитоплазме Д. Микросомах Е. Гиалоплазме</p>	

№	Тест:	Пояснения:
35.	<p>При стрессовом состоянии в организме происходит активизация внутриклеточного липолиза. Это обусловлено действием на клетки-мишени адреналина. На какой фермент внутриклеточного липолиза влияет через вторичные посредники адреналин?</p> <p>А. Триацилглицероллипаза В. Диацилглицероллипаза С. Моноацилглицероллипаза Д. Амилаза Е. Фруктокиназа</p>	
36.	<p>У больного атеросклерозом 60-летнего мужчины наблюдается нарушение функционирования плазматических мембран за счет увеличения их жесткости. Увеличение уровня какого компонента биомембран приводит к этому?</p> <p>А. Холестерина В. Фосфатидилхолина С. Гликолипидов Д. Фосфатидилэтаноламина Е. Белков</p>	
37.	<p>В организме человека и триацилглицеролы (нейтральные жиры), и глицерофосфолипиды синтезируются из одного и того же предшественника, а именно из:</p> <p>А. Фосфатидной кислоты В. Оротовой кислоты С. Уксусной кислоты Д. Липоевой кислоты Е. Малоновой кислоты</p>	
38.	<p>Больному для улучшения переваривания жирной пищи назначен препарат желчи. Какие компоненты данного препарата принимают участие в эмульгировании жиров?</p> <p>А. Желчные кислоты В. Холестерин и его эфиры С. Диглицериды Д. Билирубинглюкурониды Е. Высшие жирные кислоты</p>	

№	Тест:	Пояснения:
39.	<p>Транспортной формой липидов в крови являются липопротеины. Какая из фракций липопротеинов транспортирует холестерин от периферических тканей к печени?</p> <p>А. ЛПВП В. ЛПНП С. ЛПОНП D. Хиломикроны Е. ЛПСР</p>	
40.	<p>В основе липолиза лежит ферментативный процесс гидролиза жиров до жирных кислот и глицерина. Образованные жирные кислоты поступают в кровь и транспортируются в комплексе с:</p> <p>А. Альбуминами В. Глобулинами С. ЛПВП (липопротеидами высокой плотности) D. ЛПНП (липопротеидами низкой плотности) Е. Хиломикронами</p>	
41.	<p>Всасывание карбоновых кислот в тонкой кишке зависит от длины углеродной цепи. Жирные кислоты, которые имеют более 14 атомов углерода, образуют комплексы, которые называют:</p> <p>А. Холеиновые комплексы В. Желчные комплексы С. Жирные комплексы D. Кислотные комплексы Е. Длинноцепочечные комплексы</p>	
42.	<p>При обследовании больного выявлено, что причиной гипоплазии зубов является гиповитаминоз жирорастворимых витаминов А и Д. Эти витамины назначали per os, но лечебного эффекта не достигли. Какова возможная причина нарушения усвоения витаминов?</p> <p>А. Недостаток желчных кислот В. Гипохлоргидрия С. Гиперхлоргидрия D. Ахилия Е. Ахлоргидрия</p>	

№	Тест:	Пояснения:
43.	Укажите конечный продукт бета-окисления жирных кислот с непарным числом углеродных атомов: А. Пропионил-КоА В. Сукцинил-КоА С. Ацетил-КоА D. Ацетоацетил-КоА Е. Оксиметилглутарил-КоА	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу141.

ЗАНЯТИЕ 9

1. ТЕМА: ОБМЕН СЛОЖНЫХ ЛИПИДОВ: ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ И СТЕРОИДОВ. РЕГУЛЯЦИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.

В состав молекул сложных липидов, помимо гидрофобного липидного компонента, входят нелипидные компоненты. К ним относятся фосфолипиды и гликолипиды.

В структуре фосфолипидов содержится остаток ортофосфорной кислоты. Помимо этого, в их состав входят остатки спирта (аминоспирта или аминокислоты) и высших жирных кислот. В зависимости от природы спиртового компонента, **фосфолипиды** подразделяются на:

- **глицерофосфатиды**, в состав которых входит трёхатомный спирт глицерин;
- **сфингофосфатиды**, в состав которых входит спирт сфингозин.

Наиболее широкое распространение среди фосфолипидов имеют **глицерофосфатиды**.

В клетках существует большое количество разнообразных глицерофосфатидов. Они различаются по:

- жирно-кислотному составу;
- структуре аминспирта (спирта) или другого заместителя, присоединенного к молекуле через остаток фосфорной кислоты.

В качестве аминспиртов в состав глицерофосфатидов могут входить: этаноламин и холин. Помимо них в состав глицерофосфатидов могут входить аминокислота серин или циклический многоатомный спирт – инозитол. В зависимости от природы этого компонента глицерофосфатиды подразделяются на:

- **фосфатидную кислоту** (не содержит аминспирта, спирта или аминокислоты);
- **фосфатидилэтанолламины** (содержат этаноламин);
- **фосфатидилхолины** (содержат холин);
- **фосфатидилинозитолы** (содержат инозитол);
- **фосфатидилсерины** (содержат серин) и др.

Фосфатидилхолин

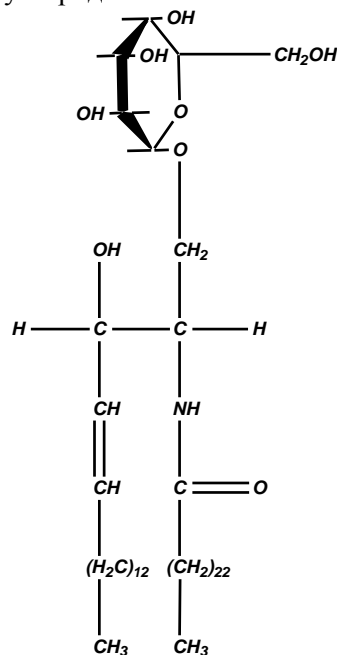
Наиболее распространенным представителем сфингофосфатидов является сфингомиелин. В его состав входят остаток сфингозина, высшей жирной кислоты, фосфорной кислоты и холина. Молекула сфингомиелина обладает значительно большей гидрофобностью, чем молекулы глицерофосфатидов.

В структуру большинства гликолипидов входит одноатомный спирт – сфингозин. Существуют три основные группы гликолипидов:

- цереброзиды;
- сульфатиды;
- ганглиозиды.

Цереброзиды представляют собой гликолипиды, состоящие из остатка сфингозина, эстерифицированной высшей жирной кислоты и моносахарида (чаще галактозы), присоединённой к ОН-группе сфингозина. Особенно богато цереброзидами белое вещество мозга.

Сульфатиды являются сульфированными галактоцереброзидами. Остаток серной кислоты присоединяется к гидроксилу у 3-его углеродного атома гликозидного остатка.



Цереброзид

Ганглиозиды представляют собой наиболее сложно устроенные гликолипиды. Они являются высокомолекулярными веществами. Их молекула состоит из двух частей. Одна является гидрофильной и представляет собой полисахаридный компонент. Он образован ветвистыми полисахаридными цепями, в состав которых входят остатки глюкозы, галактозы, глюкозамина, галактозамина, N-ацетилгалактозамина, нейраминовой кислоты и др. Другая часть молекулы ганглиозидов – керамидная часть, является гидрофобной. Она образована связанными друг с другом остатком сфингозина и высшей жирной кислоты.

Стерины и стериды представляют собой циклические одноатомные спирты, производные циклопентанпергидрофенантрена. В организме человека стерины представлены холестерином (холестерином). Он в значительных количествах присутствует в тканях внутренних органов, являясь компонентом биологических мембран. Помимо этого холестерол выступает в качестве предшественника стероидных гормонов, витамина D и желчных кислот (холановая, холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, гликохолевая, таурохолевая).

Стериды представляют собой сложные эфиры стеринов и высших жирных кислот.

Холестерол

Транспорт липидов в организме осуществляется посредством липопротеидов, которые представляют собой надмолекулярные образования и состоят из гидрофобного ядра и гидрофильной оболочки. Для них характерно разное соотношение липидного и белкового компонентов. Увеличение доли белков в липопротеидной частице ведет к повышению ее плотности.

В зависимости от плотности при ультрацентрифугировании, липопротеины крови подразделяются на:

- **Хиломикроны** – обеспечивают транспорт триацилглицеролов экзогенного происхождения. Высокая концентрация хиломикронов в плазме крови является следствием недостаточности липопротеинлипазы, которая расщепляет триацилглицерины, и свидетельствует о развитии гиперлипотеинемии 1-го типа.
- **Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)** – переносят преимущественно триацилглицеролы, синтезированные в печени (эндогенные).
- **Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)** – транспортируют преимущественно свободный и эстерифицированный холестерол. Наряду с ЛПОНП относятся к атерогенным липопротеинам. Повышение их уровня является причиной атеросклероза – осложнения сахарного диабета.
- **Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)** – переносят преимущественно фосфолипиды и эфиры стероидов. Способствуют выходу холестерина из сосудистой стенки и препятствуют накоплению его в клетках, в связи с чем рассматриваются как антиатерогенные липопротеины.

К **патологиям обмена липидов** относятся: ожирение, атеросклероз, гиперлипотеинемия и в том числе болезнь Тея-Сакса – при которой наблюдается накопление значительного количества липидов в лизосомах.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ. В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	У больного в крови повышенное содержание хиломикронов, особенно после употребления пищи, обогащенной жирами, выявлено гиперлипотеинемия I типа, которая связана с нарушением синтеза: А. Липопротеинлипазы В. Аденилатциклазы С. Протеинкиназы Д. Фосфолипазы С Е. Простагландинсинтетазы	
2.	У больного в плазме крови повышенное содержание липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. О наличии какой патологии свидетельствуют эти изменения? А. Артроз В. Подагра С. Гастрит Д. Атеросклероз Е. Лейкоз	

№	Тест:	Пояснения:
3.	<p>Препарат «Линетол» используется в медицинской практике для коррекции липидного обмена. Какая незаменимая жирная кислота (полиненасыщенная) входит в его состав?</p> <p>А. Линолевая В. Пальмитиновая С. Масляная D. Стеариновая E. Капроновая</p>	
4.	<p>Определите, какие из перечисленных нарушений липидного обмена происходят в жировой ткани?</p> <p>А. Кетоз В. Ретенционная гиперлипидемия С. Жировая инфильтрация печени D. Стеаторея E. Ожирение</p>	
5.	<p>После вирусного гепатита для предупреждения жирового перерождения печени больному следует назначить липотропные факторы. Укажите один из них:</p> <p>А. Триптофан В. Холин С. Викасол D. Контрикал E. Аллопуринол</p>	
6.	<p>Больной сахарным диабетом, который долго принимает инсулин, жалуется на увеличение веса. Укажите возможные механизмы побочного действия инсулина:</p> <p>А. Активирует распад белков В. Содействует превращению белков в жиры С. Подавляет гликолиз D. Подавляет всасывание липидов E. Подавляет мобилизацию жира из депо</p>	

№	Тест:	Пояснения:
7.	<p>Больной страдает атеросклерозом сосудов головного мозга. Анализ крови выявил гиперлипопротеинемию. Содержание липопротеинов плазмы крови какого класса наиболее вероятно повышено в этом случае?</p> <p>А. Липопротеины низкой плотности В. Липопротеины высокой плотности С. Хиломикроны D. Комплексы глобулинов со стероидными гормонами E. Комплексы жирных кислот с альбуминами.</p>	
8.	<p>Больному ишемической болезнью сердца врач рекомендовал употреблять полиненасыщенные высшие жирные кислоты (ПВЖК). Какая из приведенных жирных кислот является полиненасыщенной?</p> <p>А. Арахидоновая В. Олеиновая С. Пальмитиновая D. Стеариновая E. Пальмитоолеиновая</p>	
9.	<p>У больного плазма крови имеет молочный цвет из-за высокого содержания хиломикрон. При этом наблюдается нарушение расщепления триацилглицеролов. Нарушение активности какого фермента наблюдается у пациента?</p> <p>А. Липопротеинлипазы В. Амилазы С. Трипсина D. Холестеролэстеразы E. Лактазы</p>	
10.	<p>В яде змей имеется вещество, которое при попадании в организм человека вызывает гемолиз эритроцитов. При анализе крови было обнаружено большое количество лизолейцина. Укажите, какой фермент приводит к накоплению в крови лизолейцина?</p> <p>А. Фофолипаза А2 В. Фофолипаза А1 С. Фофолипаза С D. Фофолипаза D E. Нейраминидаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
11.	<p>У работника химчистки обнаружена жировая дистрофия печени. Нарушение синтеза какого вещества в печени может привести к данной патологии?</p> <p>А. Холевой кислоты В. Фосфатидилхолина С. Тристеароилглицерола D. Фосфатидной кислоты E. Мочевины</p>	
12.	<p>В больницу доставили больного сахарным диабетом в бессознательном состоянии. Дыхание типа Куссмауля, артериальное давление 80/50 мм рт. ст., запах ацетона изо рта. Накоплением в организме каких веществ можно объяснить возникновение данных расстройств?</p> <p>А. Кетоновых тел В. Молочной кислоты С. Модифицированных липопротеидов D. Сложных углеводов E. Угольной кислоты</p>	
13.	<p>При жировой инфильтрации печени нарушен синтез фосфолипидов. Укажите, какое из приведенных веществ может усиливать процессы метилирования в процессе синтеза фосфолипидов?</p> <p>А. Аскорбиновая кислота В. Цитрат С. Метионин D. Глицерин E. Глюкоза</p>	
14.	<p>Больному 65 лет с признаками общего ожирения, опасностью жировой дистрофии печени рекомендована диета, обогащенная липотропными веществами. Содержание какого вещества в рационе имеет наибольшее значение в данном случае?</p> <p>А. Глюкоза В. Глицин С. Витамин С D. Холестерин E. Метионин</p>	

№	Тест:	Пояснения:
15.	<p>Жалобы и объективные данные позволяют предположить наличие у больного воспалительного процесса в жёлчном пузыре, нарушение коллоидных свойств жёлчи и возможность образования жёлчных камней. Что главным образом может обусловить образование камней?</p> <p>А. Холестерин В. Хлориды С. Фосфаты D. Ураты E. Оксалаты</p>	
16.	<p>При обследовании подростка, страдающего ксантоматозом, обнаружена семейная гиперхолестеринемия. Концентрация липопротеинов какого класса значительно повышена в крови при данной патологии?</p> <p>А. ЛПВН В. ЛПОНП С. ЛПНП D. НЭЖК E. Хиломикроны</p>	
17.	<p>В культуре клеток, полученных от больного с лизосомной патологией, обнаружено накопление значительного количества липидов в лизосомах. При каком из перечисленных заболеваний имеет место это нарушение?</p> <p>А. Болезнь Вильсона-Коновалова В. Подагра С. Фенилкетонурия D. Болезнь Тея-Сакса E. Галактоземия</p>	
18.	<p>У больного в крови повышено содержание хиломикронов, в особенности после употребления пищи, обогащенной жирами, выявлена гиперлипопротеинемия I типа, которая связана с нарушением синтеза:</p> <p>А. Фосфолипазы С В. Простагландинсинтазы С. Протеинкиназы D. Липопротеинлипазы E. Аденилатциклазы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
19.	<p>Жировое перерождение печени происходит при недостаточном поступлении в организм человека липотропных факторов. Укажите, какое из перечисленных веществ используется при лечении этого заболевания:</p> <p>А. Холестерин В. Пиридоксин С. Триглицериды D. Метионин E. Жирные кислоты</p>	
20.	<p>Биосинтез простагландинов начинается с высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов. Какой фермент катализирует этот процесс?</p> <p>А. Липопротеинлипаза В. Холестеролэстераза С. Сфингомиелиназа D. Триацилглицеридлипаза E. Фосфолипаза A2</p>	
21.	<p>Конечные продукты обмена холестерина в печени играют важную роль в процессе пищеварения липидов. Назовите эти продукты.</p> <p>А. Кортикостероиды В. Катехоламины С. Ацетил-SКоА D. Холановая кислота E. Желчные кислоты</p>	
22.	<p>Одной из ведущих патогенетических цепей в развитии лучевой патологии является интенсификация процессов свободнорадикального окисления. Какие вещества являются ведущим источником свободных радикалов?</p> <p>А. Липиды В. Углеводы С. Белки D. Вода E. Ионы металлов</p>	
23.	<p>В яде некоторых змей находится липаза, которая при попадании в организм может приводить к образованию веществ с сильным гемолитическим действием. Укажите какая это липаза?</p> <p>А. С В. Д С. A1 D. A2 E. B</p>	

№	Тест:	Пояснения:
24.	<p>У больного, который обратился к врачу, выявлен повышенный уровень глюкозы в крови, моче. Подозрение на сахарный диабет. К каким изменениям в липидном обмене приведет это заболевание:</p> <p>А. Гиперкетонемия, кетонурия В. Гиперхолестеринемия С. Гипокетонемия, кетонурия D. Гиперфосфолипидемия, гипокетонемия E. Гипофосфолипидемия, гипокетонемия</p>	
25.	<p>Жировое перерождение печени предотвращают липотропные вещества. Какое из нижеперечисленных веществ относится к ним:</p> <p>А. Метионин В. Холестерин С. Билирубин D. Глицин E. Глюкоза</p>	
26.	<p>При обследовании больного в крови выявлено повышенное содержание хиломикронов. Активность какого фермента снижена при данной патологии?</p> <p>А. Липопротеинлипазы капилляров В. Липазы поджелудочной железы С. Панкреатической фосфолипазы D. Тканевой триацилглицероллипазы E. Тканевой диацилглицероллипазы</p>	
27.	<p>При обследовании больного диабетом выявлено, что содержание холестерина в крови составляет 12 ммоль/л. Укажите возможное осложнение болезни.</p> <p>А. Рахит В. Атеросклероз С. Дерматит D. Параличи E. Диарея</p>	

№	Тест:	Пояснения:
28.	<p>При воспалительных процессах в желчном пузыре усиливаются коллоидные свойства желчи. Это может привести к образованию желчных камней. Кристаллизация какого вещества является основной причиной их образования?</p> <p>А. Оксалатов В. Биливердина С. Холестерина D. Уратов E. Альбумина</p>	
29.	<p>УЗИ пациента обнаружило наличие камней в желчном пузыре. Причиной этого состояния может быть возрастание концентрации в желчи:</p> <p>А. 25-гидроксихолекальциферола В. Мочевины С. Креатина D. Фосфолипидов E. Холестерина</p>	
30.	<p>При секреторной недостаточности поджелудочной железы иногда пользуются препаратом «Фестал», который содержит панкреатические ферменты, для улучшения переваривания пищи рекомендуют препараты желчных кислот. С какой целью используется такая добавка?</p> <p>А. Для эмульгирования жиров В. Для активации протеолитических ферментов С. Для активации α-амилазы D. Для стимуляции секреции панкреатического сока E. Для стимуляции перистальтики кишечника</p>	
31.	<p>Больному атеросклерозом с целью профилактики осложнений были назначены статины, ингибиторы синтеза холестерина. Активность какого фермента они тормозят?</p> <p>А. ГОМК-редуктазы В. 7-Гидроксилазы С. Лецитин-холестерин ацилтрансферазы D. Эстеразы E. Оксигеназы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
32.	<p>При непоступлении или недостаточном образовании в организме человека липотропных факторов у него развивается жировая дистрофия печени на фоне других изменений в организме. Какое из приведенных соединений можно отнести к липотропным факторам?</p> <p>А. Холин В. Холестерин С. Холевую кислоту D. Пиридоксин E. Никотинамид</p>	
33.	<p>В клинику поступил больной с нарушениями функций печени. Врач посоветовал ему употреблять домашний сыр. Какой органический компонент находится в домашнем сыре и принимает участие в синтезе фосфолипидов и восстановлении биомембран гепатоцитов?</p> <p>А. Метионин В. Метанол С. Аргинин D. Фосфатидилхолин E. Глицерин</p>	
34.	<p>У 47-летнего больного наблюдается повышенный уровень общих липидов в крови [16 г/л] и повышенный уровень глюкозы в крови [8,0 ммоль/л]. О какой патологии это может свидетельствовать?</p> <p>А. Сахарный диабет В. Атеросклероз С. Ишемическая болезнь сердца D. Гастрит E. Инфаркт миокарда</p>	
35.	<p>Больному ишемической болезнью сердца врач рекомендовал употреблять жиры, которые содержат полиненасыщенные высшие жирные кислоты. Какие компоненты биомембран синтезируются при участии этих веществ?</p> <p>А. Фосфолипиды В. Холестерин С. Белки D. Гликолипиды E. Липопротеины</p>	

№	Тест:	Пояснения:
36.	<p>Пациенту с жировой ин- фильтрацией печени назначили аминокислоту, которая является донором металльных групп для синтеза холина, с чем связан ее липотропный эффект. Укажите эту аминокислоту. А. Метионин В. Цистеин С. Алании D. Валин E. Глицин</p>	
37.	<p>Ресинтезированные в эпите- лиальных клетках кишечника триацилглицерина в составе хиломикроннов через лимфа- тическую систему поступают в кровь, где под действием фермента гидролизуются на глицерин и жирные кислоты. Какой фермент осуществляет этот гидролиз? А. Липопротеинлипаза В. Триаилглицеринлипаза С. Фосфолипаза А2 D. Протеинкиназа E. Гексокиназа</p>	
38.	<p>Атеросклероз - заболевание, которое связано с нарушением обмена холестерина, который транспортируется липопротеинами. Укажите, из- менения каких липопротеинов приводит к развитию данного заболевания? А. ЛПНП В. ЛПВП С. ЛПОВП D. Хиломикроны E. Триглицериды</p>	
39.	<p>Больному 40 лет поставлен диагноз феохромоцитомы. При данной патологии повышается секреция гормонов адреналина и норадреналина. Анализ крови показал, что концентрация свободных жирных кислот почти в 10 раз превышает нормальный уровень. Укажите, активация какого фермента приводит к гиперлипидемии? А. Триглицеридлипазы В. Фосфолипазы А2 С. Фосфокиназы D. Липопротеинлипазы E. Фосфолипазы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
40.	<p>У ребенка 12 лет диагностирована гиперлипопротеинемия 1 типа, которая характеризуется высоким содержанием в плазме крови хиломикронов. Высокая концентрация хиломикронов является следствием недостаточности:</p> <p>А. Липопротеинлипазы В. Триацилглицероллипазы С. Карнитинацилтрансферазы D. Холестеролэстеразы E. Фосфокиназы</p>	
41.	<p>Пациенту назначено сделать утром анализ крови на определение гиперлипопротеинемии. Врач-лаборант заметил, что кровь пациента имела белесый оттенок, а через 1 час на поверхности появился белый слой. Оказалось, что пациент за 10 часов до этого употреблял жирную пищу. Какой тип липопротеинов увеличен у пациента?</p> <p>А. Хиломикроны В. Липопротеины очень низкой плотности С. Липопротеины низкой плотности D. Липопротеины промежуточной плотности E. Липопротеины высокой плотности</p>	
42.	<p>Для синтеза фосфатидилхолина в печени необходимы физиологически активные вещества, которые получили название липотропных соединений. Какое из приведенных органических соединений принадлежит к липотропным?</p> <p>А. Метионин В. Холестерин С. Жирные кислоты D. Цистеин E. Триптофан</p>	
43.	<p>У пациента диагностировано дефицит карнитина. Какой биохимический показатель наиболее вероятно возрастет в плазме крови пациента?</p> <p>А. Жирные кислоты В. Ацетоацетат С. Глюкоза D. β-гидроксимасляная кислота E. Ацетон</p>	

№	Тест:	Пояснения:
44.	<p>Лецитин различного происхождения как поверхностноактивное соединение используется для изготовления пищевых продуктов (как эмульгатор). По классификации он относится к:</p> <p>А. Фосфолипидам В. Гликолипидам С. Триглицеридам D. Стеридам E. Сульфополипидам</p>	
45.	<p>К наиболее опасным и частым осложнениям атеросклероза относится ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, облитерирующий эндартериит. Главной причиной развития атеросклероза является:</p> <p>А. Гиперхолестеролемиа В. Гипохолестеролемиа С. Гиперхиломикронемия D. Гипергликемия E. Гиперлипопротеинемия</p>	
46.	<p>У больного ребенка при анализе крови было выявлено гиперлипопротеинемию, которая передалась по наследству. Генетический дефект синтеза какого фермента обуславливает это явление?</p> <p>А. Липопротеинлипаза В. Гликозидаза С. Протеиназа D. Гемсинтаза E. Фенилаланингидроксилаза</p>	
47.	<p>При обследовании в клинике у женщины выявлена недостаточная активность липопротеинлипазы, которая гидролизует триглицериды хиломикронов на поверхности эндотелия капилляров жировой ткани. Какие биохимические нарушения следует ожидать?</p> <p>А. Гиперлипопротеинемия I типа В. Гиперлипопротеинемия IIА типа С. Гиперлипопротеинемия III типа D. Гиперлипопротеинемия IV типа E. Гиперлипопротеинемия IIБ типа</p>	

№	Тест:	Пояснения:
48.	<p>Пациенту пожилого возраста с целью предупреждения развития жировой инфильтрации печени рекомендовано употреблять в пищу творог. Какая незаменимая аминокислота, необходимая для синтеза фосфолипидов, содержится в твороге?</p> <p>А. Метионин; В. Аргинин; С. Лизин; D. Валин; E. Пролин.</p>	
49.	<p>У мальчика 7 лет, который питается преимущественно растительной пищей (аллергия на животные продукты), обнаружили признаки инфильтрации печени, вероятной причиной которой является нарушение:</p> <p>А. Синтеза аполипопротеинов В. Синтеза гликогена С. Окисления жирных кислот D. Секреции поджелудочной липазы E. Секреции липотропина</p>	
50.	<p>Пациента 58 лет направили в больницу для обследования: он при росте 172 см весит 95 кг, жалуется на одышку при физической нагрузке, периодические боли в области сердца, повышение АД. Биохимический анализ крови показал, что ЛПВП / ЛПНП составляет 16% / 84%. О какой патологии идет речь?</p> <p>А. Осложненный атеросклероз В. Синдром Иценко-Кушинга С Микседема D Гиперлипопротеинемия I типа E Сахарный диабет.</p>	
51.	<p>Укажите эйкозаноид, который синтезируется в клетках эндотелия сосудов и препятствует оседанию крови, тормозя агрегацию тромбоцитов:</p> <p>А. Простаглицлин. В. Тромбоксан. С. Лейкотриен С4 D. Лейкотриен D4. E. Лейкотриен E4.</p>	

№	Тест:	Пояснения:
52.	<p>Для изготовления мазей, кремов, косметических средств используют пчелиный воск, ланолин. Укажите, к какой группе липидов они относятся:</p> <p>А. Цериды. В. Триацилглицеролы. С. Стериды. Д. Фосфолипиды. Е. Гликолипиды.</p>	
53.	<p>Активация перекисного окисления липидов является одним из механизмов повреждения биоструктур и развития клеточной патологии. Назовите соединение, которое принимает участие в обезвреживании органических пероксидов:</p> <p>А. Глутатион. В. Таурин. С. Глицин. Д. Цистеин. Е. Метионин.</p>	
54.	<p>Мужчина в возрасте 69 лет страдает атеросклерозом сосудов. В анамнезе больного артериальная гипертензия и ожирение. Определение какого показателя крови позволит оценить нарушения липидного обмена у пациента?</p> <p>А. Уровень ЛПНП. В. Уровень хиломикронов. С. Уровень желчных кислот. Д. Уровень ЛПОНП. Е. Уровень ЛПВП.</p>	
55.	<p>Укажите липиды, транспорт которых, преимущественно, обеспечивают хиломикроны крови:</p> <p>А. Экзогенные триглицериды В. Эндогенные триглицериды С. Холестерол Д. Фосфолипиды Е. Холестерол и его эфиры</p>	

№	Тест:	Пояснения:
56.	<p>Больному с диагнозом атерогенез врач рекомендовал ограничить употребление животных жиров изаменить их растительными, которые богаты эссенциальными (незаменимыми) жирными кислотами. К таким соединениям относится:</p> <p>А. Линолевая кислота В. Олеиновая кислота С. Аскорбиновая кислота D. Пальмитиновая кислота E. Стеариновая кислота</p>	
57.	<p>Больному хроническим панкреатитом в курсе комплексной терапии рекомендован препарат желчи. Какие компоненты желчи берут участие в переваривании жиров?</p> <p>А. Панкреатическая липаза В. Панкреатическая α-амилаза. С. Соли желчных кислот D. Холестерол и его эфиры E. Высшие жирные насыщенные кислоты</p>	
58.	<p>Пациенту поставлен диагноз – стеаторея, т.е. нарушение переваривания пищевых жиров. Какой процесс нарушен в данном случае?</p> <p>А. Эмульгирование жиров солями желчных кислот в тонком кишечнике В. Гидролиз жиров амилазой в ротовой полости С. Переваривание жиров в желудке с помощью кислоты желудочного сока D. Прямой транспорт триацилглицеридов в кровь E. Денатурация пищевых жиров</p>	
59.	<p>Функция каждого класса липопротеинов, которые транспортируют нерастворимые или малорастворимые в воде жиры, холестерин и его эфиры, специфична. Какие из них транспортируют жиры от кишечника к тканям?</p> <p>А. Хиломикроны В. ЛПОНП С. ЛПНП D. ЛПВП E. Пре-β-липопротеины</p>	

№	Тест:	Пояснения:
60.	<p>К противовоспалительным средствам, которые тормозят продукцию простагландинов относится аспирин. Каким образом действует это средство?</p> <p>А. Блокирует циклооксигеназу В. Активирует циклооксигеназу С. Тормозит липооксигеназу D. Активирует липооксигеназу E. Блокирует аргиназу</p>	
61.	<p>Больному с язвенной болезнью врач назначил противовоспалительное средство, которое является производным простагландина E1. Что является метаболическим источником этого вещества?</p> <p>А. Арахидоновая кислота В. Масляная кислота С. Олеиновая кислота D. Пальмитиновая кислота E. Стеариновая кислота</p>	
62.	<p>Какое вещество не определяется при электрофоретическом разделении липопротеинов у здорового человека?</p> <p>А. Хиломикроны В. ЛПОНП С. ЛПНП D. Промежуточные ЛП E. ЛПВП</p>	
63.	<p>У мужчины желчекаменная болезнь. К нарушению какого процесса это может привести?</p> <p>А. Переваривания липидов В. Распада гликогена С. Синтеза ТАГ D. Распада ТАГ E. Синтеза гликогена</p>	

4. ЛИТЕРАТУРА. см страницу 141.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основная

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. - Київ-Тернопіль: Укрмед- книга, 2000. - 508 с.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Біологічна хімія. -М.: Медицина, 1990. – 528 с.
3. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. - Екатеринбург: Урал. рабочий, 1994. - 384 с.
4. Губський Ю. І. Біоорганічна хімія. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. - 464 с.
5. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини. Підручник .-Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.-744 с.
6. Кучеренко Н.Е., Бабенюк Ю.Д., Васильев А.Н. и др. Биохимия. К.: Выща шк. Изд-во при КГУ, 1988. - 432 с.
7. Николаев А.Я. Биологическая химия. - М.: Мед. информац. агентство, 1998. - 496 с.
8. Хмелевский Ю.В, Губский Ю.И., Зайцева С.Д. и др. Биологическая химия: Практикум. - К.: Вища шк., 1985. - 212 с.

Дополнительная

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1998. – 582 с.
2. Боечко Л.Ф., Боечко Л.О. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни: Навч. посібник. - К.: Вища шк., 1993. - 528 с.
3. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран: Учебн.пособие. М.: Высш. шк., 1986. - 112 с.
4. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3 т.- М.: Мир, 1985. - 1056 с.
5. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. - М.: Мир, 1980. - 368 с.
6. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2 т. - М.: Мир, 1993. - т.1 - 381 с.; т.2 - 414 с.
7. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. - М.: Медицина, 1985. - 432с.
8. Николс Д.Дж. Биознергетика. Введение в химию-осмотическую теорию. – М.: Мир, 1985. - 190 с.
9. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. - М.: Мир, 1977. - 407 с.
10. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987. - 815 с.
11. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. - М.: Медицина, 1973. - 288 с.
12. Розен В.Б. Основы эндокринологии. - М.: Высш. шк., 1984. - 336 с.
13. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. – М.: Наука, 1989. – 564с.
14. Стент Г., Кэлиндар Р. Молекулярная генетика. - М.: Мир, 1981. – 646 с.
15. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И. Биоорганическая химия. – М.: Медицина, 1985. – 480с.
16. Фридрих П. Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. - М.: Мир, 1986. - 374 с.
17. Хухо Ф. Нейрохимия: основы и принципы.- М.: Мир, 1990. - 384 с.
18. Черних В. П., Зіменковський Б. С., Грищенко І. С. Органічна хімія: у 3 кн. – Харків: Основа, 1997. – Кн. 1. – 145 с.; Кн. 2. – 480 с.; Кн. 3. – 256 с.
19. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. / Под ред. Н.А.Тюкавкиной. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
20. Halkerston I.D.K. Biochemistry: 2nd edition. The National medical series for independent study. - 1988. - 522 p.
21. Murray R.K, Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. . Harper`s Illustrated Biochemistry., LANGE medical books, 26-edition, India, 2006.-868 p.
22. Stryer L. Biochemistry. - W.H.Freeman and Company. New York. - 1995. - 1064 p.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Аминокислотный состав, строение, физико-химические свойства, классификация и функции простых и сложных белков (Макоед О.Б., Шкода А.С., Черчесова А.Ю.)	4
Ферменты: строение, физико-химические свойства, классификация и механизм действия (Крисанова Н.В.)	26
Кинетика ферментативных реакций. Регуляция и определение активности ферментов (Крисанова Н.В.)	40
Общие закономерности обмена веществ и энергии. Цикл трикарбоновых кислот (Крисанова Н.В.)	56
Молекулярные основы биоэнергетики (семинар) (Крисанова Н.В.)	63
Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте человека. Обмен моносахаридов: аэробное и анаэробное окисление; глюконеогенез (Евсеева Л.В., Юрченко Д.Н.)	79
Альтернативный путь обмена моносахаридов – пентозофосфатный цикл. Метаболизм полисахаридов. Регуляция и нарушения обмена углеводов (Евсеева Л.В., Юрченко Д.Н.)	98
Обмен простых липидов и кетовых тел (Швец В.Н.)	111
Обмен сложных липидов: глицерофосфолипидов и стероидов. Регуляция и нарушения обмена липидов (Швец В.Н.)	123
Рекомендованная литература	141