

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра биологической химии

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**МОДУЛЬ 1. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕТАБОЛИЗМА.
МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ,
АМИНОКИСЛОТ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

*для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному
интегрированному экзамену «Крок 1. Стоматология»
для студентов медицинского факультета
специальности «Стоматология»*

Запорожье
2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра биологической химии

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**МОДУЛЬ 1. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕТАБОЛИЗМА.
МЕТАБОЛИЗМ УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ,
АМИНОКИСЛОТ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

*для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному
интегрированному экзамену «Крок 1. Стоматология»
для студентов медицинского факультета
специальности «Стоматология»*

Студента _____
(Ф.И.О.)

_____ группы _____ курса

Запорожье
2017

УДК 577.1(075.8)

Б 48

*Утверждено на заседании Центрального методического Совета ЗГМУ
(протокол № 3 от « 2 » марта 2017 г.)
и рекомендовано для использования в образовательном процессе*

Составители:

Александрова Екатерина Вячеславовна – д-р хим. наук, профессор;

Швец Владимир Николаевич – д-р биол. наук, доцент;

Макоед Ольга Борисовна - канд. биол. наук, доцент;

Дьячков Михаил Викторович - канд. фарм. наук, ассистент.

Рецензенты:

Коваленко Сергей Иванович - заведующий кафедрой органической и биоорганической химии ЗГМУ, д.фарм.н. профессор;

Куц Оксана Георгиевна - заведующая кафедрой нормальной физиологии, д.б.н., профессор

Биологическая химия. Модуль 1. Общие закономерности метаболизма. Метаболизм углеводов, липидов, аминокислот и его регуляция : учеб. пособие для самостоят. работы по подготовке к лицензионному интегрированному экзамену «Крок 1. Стоматология» для студентов мед. фак. спец. «Стоматология» / сост. : Е. В. Александрова, В. Н. Швец, О. Б. Макоед, М. В. Дьячков. – Запорожье : [ЗГМУ], 2017. – 190 с.

ВВЕДЕНИЕ

Концепцией развития здравоохранения Украины предусмотрено проведение лицензионных интегрированных экзаменов в высших учебных медицинских заведениях для унифицированного контроля за качеством подготовки специалистов для сферы здравоохранения. Предлагаемое учебное пособие содержит необходимый материал для успешной подготовки к сдаче лицензионного интегрированного тестового экзамена «Крок 1. Стоматология» для студентов медицинского факультета специальности «Стоматология». Тетрадь охватывает всю учебную программу модуля 1. 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.

ЗАНЯТИЕ № 2

1. ТЕМА: СТРОЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ. ФУНКЦИИ БЕЛКОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА. КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ. ПРОСТЫЕ БЕЛКИ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

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 — простетическая 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);

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, асн, глн);

б) заряженные:

- отрицательно заряженные (глу, асп);
- положительно заряженные (лиз, арг, гис).

IV. По биологической ценности

I. 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.

II. Частично заменимые аминокислоты (арг и гис) синтезируются сложным путём в небольших количествах. Большая их часть должна поступать с пищей.

III. Условно заменимые (тир и цис). Для их синтеза требуются незаменимые аминокислоты фенилаланин и метионин соответственно

IV. Заменимые аминокислоты – синтезируются в организме для обеспечения биологических потребностей: ала, асн, асп, глу, глн, гли, про, сер.

V. На основе метаболических превращений

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

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

III. Гликогенные и кетогенные, углеродный скелет которых может являться 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 Na₂S. 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

I. Кислотно-основные свойства. 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).

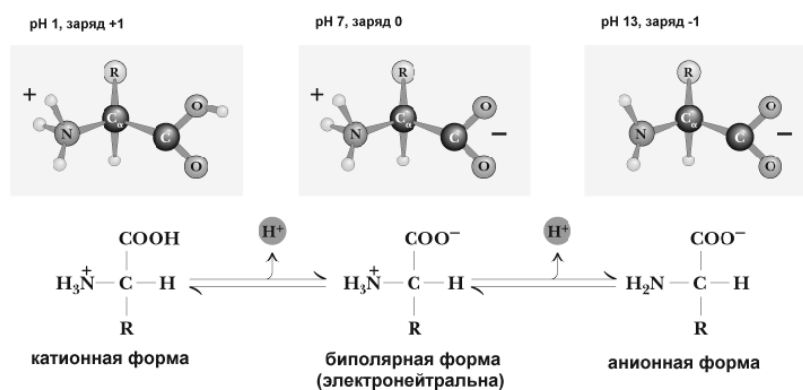


Рис. 1. Анионная, биполярная и катионная форма аминокислот в водных растворителях.

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, pH 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.

Диаминомонокарбоновые 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 слабоосновной, а нейтральные — в нейтральной.

II. 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. Ассимметрический атом углерода у аминокислот.

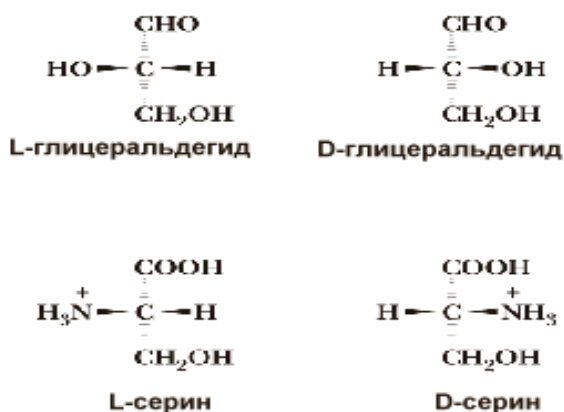


Рис. 3. L- и D-стереоизомеры АК.

Виды вторичной структуры:

- *α-спираль* (правозакрученная)

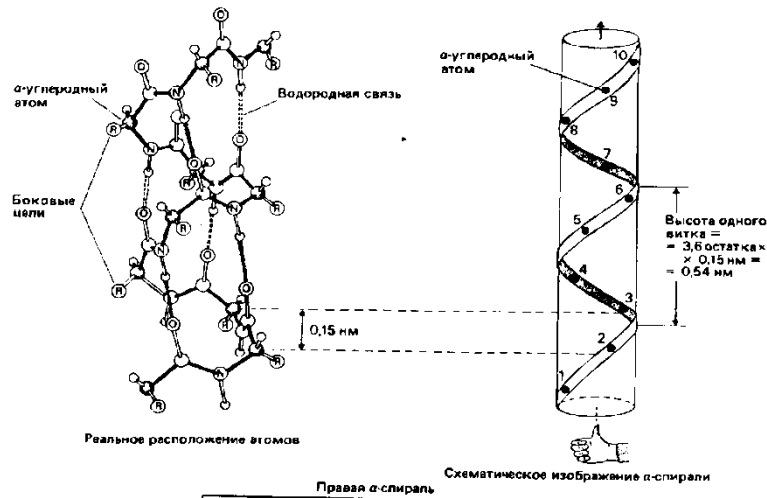
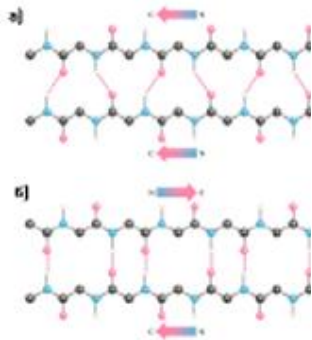
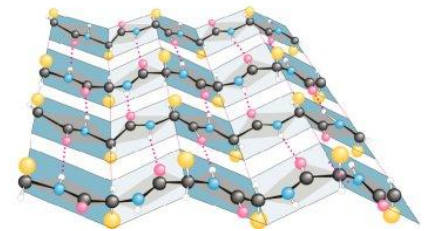


Рис. 5. Вторичная структура белка: α-спираль (основной тип связи - водородная).

- *β-структура*



- *β-слой*



- *β-поворот*

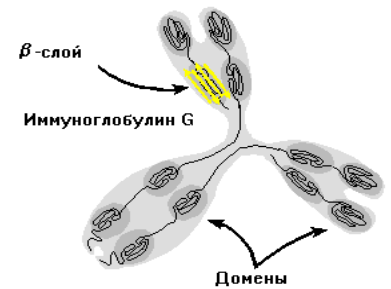
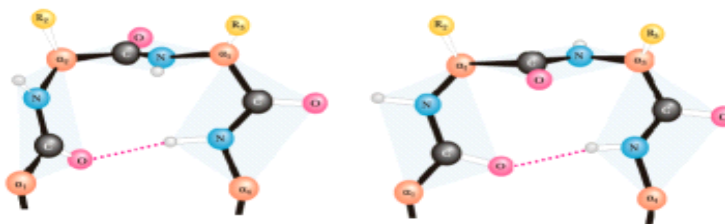


Рис. 6. Вторичная структура белка: β-складчатость (основной тип связи - водородная).

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).

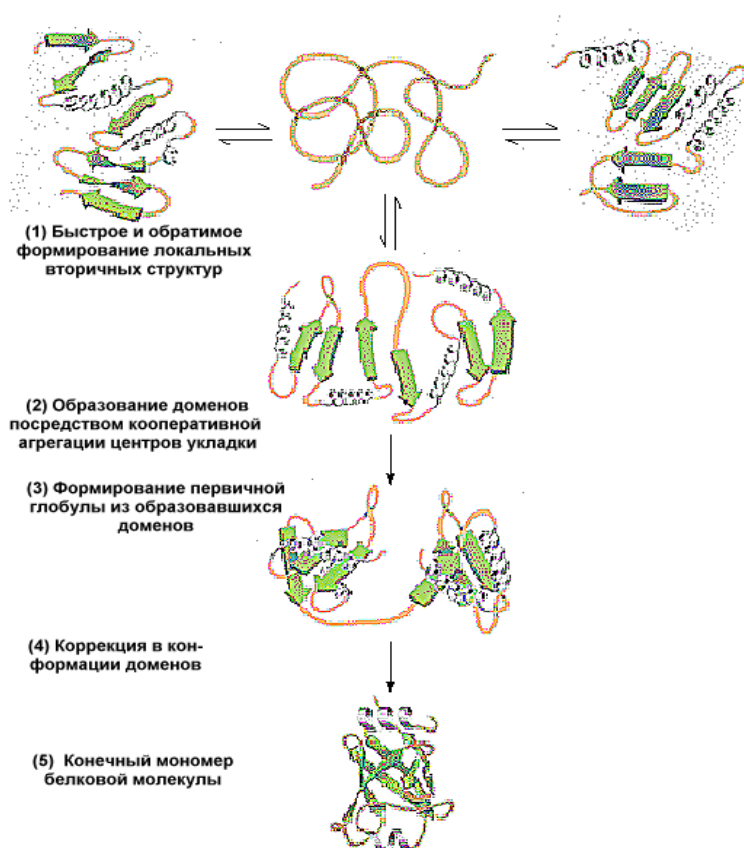


Рис. 8. Этапы формирования третичной структуры.

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).

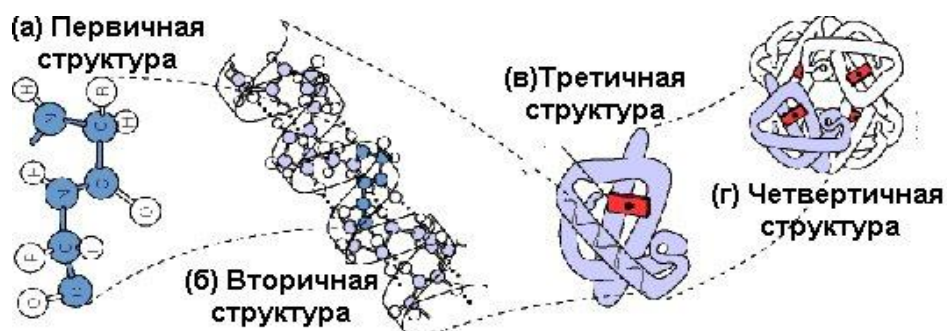


Рис. 9. Четвертичная структура белка.

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.

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:

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

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<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>А. Иманин В. Комплемент С. Интерлейкин D. Интерферон E. Лизоцим</p>	
2.	<p>К фибриллярным белкам соединительной ткани принадлежат коллаген, эластин и ретикулин. Укажите аминокислоту, входящую только в состав коллагена, определение которой в биологических жидкостях используется для диагностики заболеваний соединительной ткани:</p> <p>А. Пролин В. Фенилаланин С. Лизин D. Глицин</p>	

	Е. Гидроксипролин	
3.	Наличие белка в растворе можно выявить с помощью цветных реакций. Какая из нижеперечисленных реакций даст отрицательный результат при полном гидролизе белка А. Биуретовая В. Нингидриновая С. Ксантопротеиновая D. Фоля Е. Сакагучи	
4.	При активации воспалительного процесса, некоторых аутоиммунных и инфекционных заболеваний в плазме крови резко возрастает уровень белков острой фазы. Какой из приведенных ниже белков способен образовывать гель при охлаждении сыворотки? А. С-реактивный белок В. Гаптоглобин С. Альфа 2-макроглобулин D. Церулоплазмин Е. Криоглобулин	
5.	Укажите, какая из приведенных аминокислот, которые содержат гидроксильную группу, имеет наибольшее значение в формировании структуры коллагена и органического матрикса зуба. А. Гомосерин. В. Оксипролин. С. Серин. D. Тирозин. Е. Треонин.	

6.	<p>Огромная роль в совершении иммунологической защиты от инфекции ротовой полости и зубов принадлежит иммуноглобулинам. Укажите, какой из данных иммуноглобулинов способен секретироваться и выполнять эту важную функцию.</p> <p>A. IgA. B. IgG. C. IgM. D. IgD. E. IgE.</p>	
7.	<p>Назовите, какой из данных белков имеет основное значение в формировании органического матрикса зуба:</p> <p>A. Альбумин. B. Глобулин. C. Эластин. D. Коллаген. E. Фибронектин.</p>	
8.	<p>Коллаген – это нерастворимый в воде белок, который является основным в формировании зуба. Какие аминокислоты входят в значительном количестве в состав коллагена?</p> <p>A. Лизин, глицин. B. Лизин, гидроксизин, глицин. C. Пролин, гидроксизин. D. Пролин, лизин. E. Гидроксизин, гидроксипролин.</p>	
9.	<p>Известно, что деструкция белковых и полисахаридных</p>	

	<p>компонентов соединительной ткани вызывает развитие парадонтоза. Укажите, какой из данных белков входит в состав соединительной ткани:</p> <p>А. Антитрипсин. В. Альбумин. С. Коллаген. D. Трансферрин. E. Церулоплазмин.</p>	
10.	<p>Присутствие белка в растворе определяется с помощью цветных реакций. Какая из нижеперечисленных реакций даст позитивный результат при полном гидролизе молекул?</p> <p>А. Биуретовая. В. Ксантопротеиновая. С. Нингидриновая. D. Сакагучи. E. Фоля.</p>	
11.	<p>Больному с печеночной недостаточностью проведено исследование электрофоретического спектра белков сыворотки крови. Какие физико-химические свойства белковых молекул лежат в основе этого метода?</p> <p>А. Гидрофильность. В. Гидрофобность. С. Наличие заряда. D. Неспособность к диализу. E. Оптическая активность.</p>	
12.	<p>Катионные гликопротеины являются основными компонентами слюны</p>	

	<p>околоушных желез. Какие основные аминокислоты обуславливают их позитивный заряд?</p> <p>А. Аспарат, аргинин, глутамат.</p> <p>В. Аспарат, глутамат, глицин.</p> <p>С. Глутамат, валин, лейцин.</p> <p>Д. Лизин, аргинин, гистидин.</p> <p>Е. Цистеин, глицин, пролин.</p>	
13.	<p>Хирург использовал 70% раствор этилового спирта для обработки рук перед оперативным вмешательством. Каков основной механизм антисептического действия препарата на микроорганизмы?</p> <p>А. Блокада сульфгидрильных групп ферментных систем.</p> <p>В. Взаимодействие с аминокруппами белков протоплазмы.</p> <p>С. Взаимодействие с гидроксильными группами ферментов.</p> <p>Д. Денатурация белков протоплазмы.</p> <p>Е. Окисление органических компонентов протоплазмы</p>	

4.Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ. СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

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 изоаллоксазиновым кольцом рибофлавина – vit B₂) и гемопроотеины, красное окрашивание которых обусловлено наличием гема с включенным в него атомом железа: гемоглобин, миоглобин, цитохромы. Простетическая группа гемопроотеинов 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 *протеогликианы*, которые состоят из небольшой белковой части с ковалентно присоединенными гетерополисахаридными цепями, содержащими в своих молекулах остатки аминсахаров и урановых кислот. Углеводные компоненты – гликозаминогликаны – представлены гетерополисахаридами: гиалуроновой 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).

6. 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.

МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ, ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ БЕЛКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

I. Методы разделения:

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 - $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Чем выше растворимость белка, тем большая концентрация соли необходима для его высаливания. Например, глобулины выпадают в осадок при полунасыщении, а альбумины при полном насыщении $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

Разделение белков по молекулярной массе

Гель-хроматография

Хроматографическую колонку заполняют гранулами геля (сефадекса), который имеет поры определенной величины (рис.10). 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

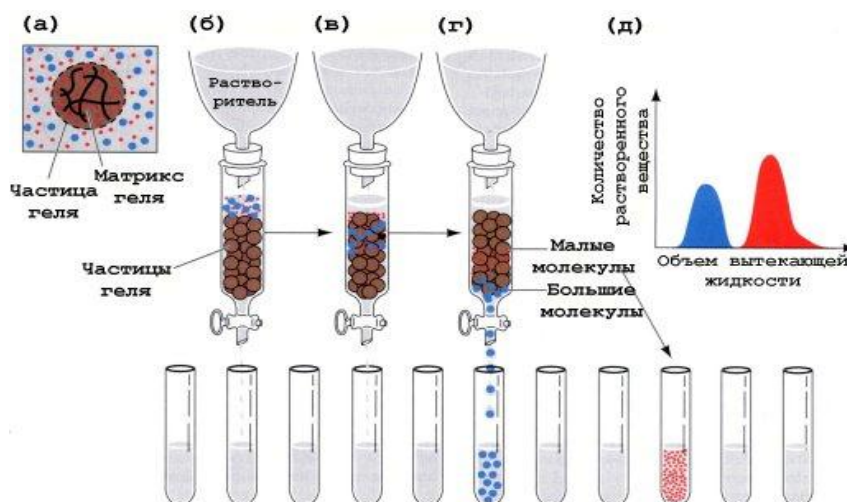


Рис. 10. Метод гель-хроматографии.

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).

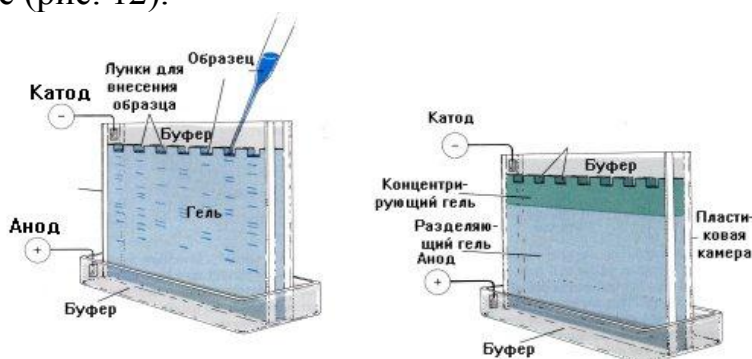


Рис. 12. Электрофорез.

II. Метод выделения 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.

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.

III. Метод очистки белков:

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

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<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 Е. Оптическая активность</p>	
2.	<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. Металлотионеина В. Гаптоглобина С. Транскобаламина D. Сидерофилина Е. Церулоплазмина</p>	
3.	<p>Одним из основных компонентов слюны является сложный белок муцин. К какой группе белков его можно отнести?</p> <p>А. Гликопротеинов. В. Липопротеинов. С. Металлопротеинов.</p>	

	D. Нуклеопротеинов. E. Фосфопротеинов.	
4.	У пациента, страдающего анемией, молекулярный анализ гемоглобина обнаружил замену в β -цепи с N-конца в 6-м положении аминокислотного остатка глутаминовой кислоты на валин. Каков молекулярный механизм патологии у этого больного? A. Амплификация генов. B. Генная мутация. C. Геномная мутация. D. Трансдукция генов. E. Хромосомная мутация.	
5.	Какой уровень структурной организации имеет гемоглобин взрослого человека (HbA) - белок-тетрамер, состоящий из двух альфа-и двух бета-пептидных цепей? A. Первичная структура. B. Вторичная структура. C. Третичная структура. D. Четвертичная структура. E. Линейная структура.	
6.	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? A. Глюкозу B. Крахмал C. Сахарозу D. Целлюлозу E. Лактозу	
7.	Больной находится в отделении	

	<p>«искусственная почка».</p> <p>Укажите метод, который используется для очистки его крови от низкомолекулярных соединений:</p> <p>А. Денатурация</p> <p>В. Высаливание</p> <p>С. Диализ</p> <p>Д. Гидролиз</p> <p>Е. Электрофорез</p>	
8.	<p>Гемоглобин транспортирует кислород в организме и выводит углекислый газ из него. Укажите, к какому классу сложных белков он относится:</p> <p>А. Металлопротеинов</p> <p>В. Нуклеопротеинов</p> <p>С. Липопротеинов</p> <p>Д. Гликопротеинов</p> <p>Е. Хромопротеинов</p>	
9.	<p>Изучение пространственной конформации белков осуществляется с помощью определенного метода. Укажите его.</p> <p>А. Высаливание</p> <p>В. Электрофорез</p> <p>С. Рентгеноструктурный анализ</p> <p>Д. Диализ</p> <p>Е. Изоэлектрическое фокусирование</p>	
10.	<p>С целью профилактики тромбозов больному назначен антикоагулянт гепарин. Небелковая часть этого протеогликана представлена:</p> <p>А. Гетерополисахаридами</p> <p>В. Олигосахаридами</p> <p>С. Гомополисахаридами</p> <p>Д. Моносахаридами</p>	

	Е. Липидами	
11.	<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>	
12.	<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>	
13.	<p>Большинство белковых факторов свертывания крови по химической природе являются:</p> <p>А. Гликопротеинами</p> <p>В. Гемопропротеинами</p> <p>С. Флавопротеинами</p> <p>Д. Фосфопротеинами</p> <p>Е. Металлопротеинами</p>	
14.	<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>	

	Е. Интерферон	
15.	<p>Для белковых молекул как биополимеров характерным является образование нескольких уровней структурной организации. Укажите уровень структурной организации для гемоглобина:</p> <p>А. Четвертичная структура В. β-Складчатая структура С. Третичная структура D. Первичная структура Е. Вторичная структура</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ-ФЕРМЕНТОВ. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТОВ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ 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, дегидро-аскорбиновая кислота</i>	Не известны	Участвует в гидроксировании остатков пролина и лизина препроколлагена в процессе созревания коллагена, в гидроксировании

Витамин	Витамеры	Активные формы витаминов	Специфические функции витаминов
			многих субстратов
Тиамин (витамин В₁)	<i>Тиамин</i>	Тиаминдифосфат (ТДФ, тиаминпирофосфат, кокарбоксилаза)	ТДФ является коферментом ферментов пируватДГ, альфа-кетоглутаратДГ ЦТК, транс-кетолаз ПФЦ
Рибофлавин (витамин В₂)	<i>Рибофлавин</i>	Флавинмононуклеотид (ФМН), флавинадениндинуклеотид (ФАД)	ФМН и ФАД – простетические группы флавиновых оксидоредуктаз — сукцинат-ДГ и α-кетоглутрат-ДГ-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-фосфопантетеин	КоА участвует в процессах обмена жирных кислот и стероидов (холестерина, стероидных гормонов), в процессах ацетилирования, синтезе ацетилхолина; 5-фосфопантетеин – простетическая группа ацил-переносящего белка пальмитатсинтазного комплекса
Пиридоксин, витамин В₆	<i>Пиридоксаль, пиридоксамин</i>	Пиридоксальфосфат (ПАЛФ)	ПАЛФ является коферментом большого числа ферментов азотистого обмена (аминотрансфераз, декарбоксилаз)

Витамин	Витамеры	Активные формы витаминов	Специфические функции витаминов
			аминокислот) и ферментов, участвующих в обмене серусодержащих аминокислот, триптофана, в синтезе гема.
Витамин В₁₂ (кобаламины)	Цианокобаламин, оксикобаламин	Метилкобаламин (СН ₃ -В ₁₂), дезоксиаденилкобаламин (дА-В ₁₂)	В форме СН ₃ -В ₁₂ участвует в ресинтезе метионина из гомоцистеина; в форме дА-В ₁₂ участвует в расщеплении жирных кислот и аминокислот с разветвленной цепью или нечетным числом атомов углерода; в обмене фолиевой кислоты.
Ниацин; Никотиновая кислота (витамин В₃)	Никотинамид (витамин РР)	Никотинамидадениндинуклеотид (НАД ⁺); никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ ⁺)	НАД ⁺ /НАДФ ⁺ – коферменты дегидрогеназ, участвующих в окислении субстратов; НАДФН является первичным донором электронов и протонов для монооксигеназных систем, редуктаз, участвующих в синтезе ВЖК, холестерина
Фолиевая кислота, витамин В₉ (устаревшее название — витамин Вс)	Фолиевая кислота, полиглутаматы фолиевой кислоты	Тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК), её производные	Производные ТГФК участвуют в переносе одноуглеродных фрагментов при биосинтезе пуриновых оснований и тимидина.
Биотин	Биотин	Карбоксибиотин,	Входит в состав

Витамин	Витамеры	Активные формы витаминов	Специфические функции витаминов
(устаревшее название — витамин Н)		связанный с ϵ -аминогруппой остатка лизина в молекуле апофермента	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:

1. **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.

2. **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).

3. **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.

4. **ЛИАЗЫ:** участвуют в разрыве связей C-O, C-C, C-N, в реакциях отщепления различных групп от субстратов без участия воды, с образованием двойной связи (енолаза), либо присоединения по месту двойной связи (фумаратгидратаза); ферменты декарбонирования.

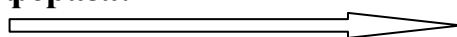
5. **ИЗОМЕРАЗЫ:** участвуют во внутримолекулярном переносе фрагментов структуры субстрата с образованием продукта-изомера.

6. 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 «синтетаза».

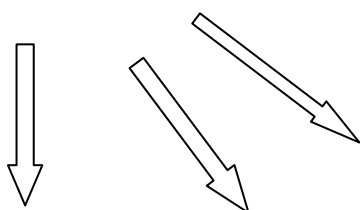
В связи с увеличением числа открытых ферментов к 1972 году Международный союз биохимиков рекомендовал ввести десятичную номенклатуру ферментов, основываясь на принципе классификации по типу химической реакции. В 1973 году комиссия по биохимической номенклатуре ИУРАС опубликовала новое приложение к номенклатуре ферментов. При формировании названия фермента учитывается обычно название 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:

К.Ф. 2. 6. 1 . 5.



**порядковый номер
этого фермента в под-
под-классе**



Под-под-класс:

Природа субстрата (донор)

Класс:

Подкласс:

Трансфераза

Тип группы,

которая переносится

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 полисахаридов 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 сродство только к определенным органическим веществам, которые называются его субстратами (S). Высокая специфичность действия фермента (E) обусловлена конформационной и электростатической комплементарностью молекул S и активного центра молекулы E.

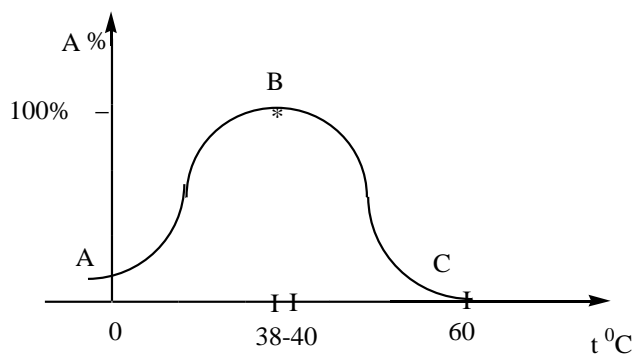
Специфичность действия называют **абсолютной**, если фермент катализирует превращение только одного вещества в продукты реакции. Таких ферментов гораздо меньше по количеству (примеры: аргиназа цикла мочевинообразования; уреазы, разрушающая структуру мочевины; глюкокиназа, фосфорилирующая только глюкозу), 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. Термолабильность 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°С ферменты организма человека полностью денатурируют. Участок ВС - при температуре большей оптимальной начинается тепловая денатурация белковой молекулы фермента. При 0°С 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°С. Поэтому образцы крови (плазмы, сыворотки) иногда (в случае необходимости сохранения и использования не сразу) нужно хранить в морозильной камере при температуре -4-12°С, размораживать пробы можно один раз.

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

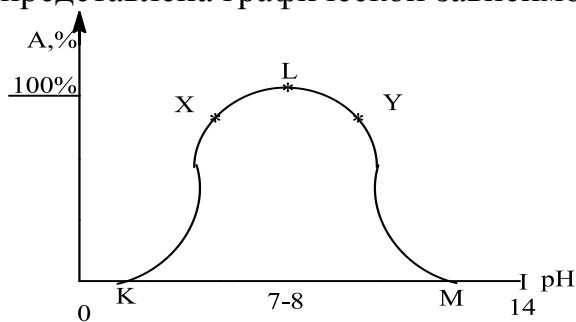


Рис. 18. Влияние рН среды на активность фермента цитоплазмы клетки ткани человека.

1) в точке L достигается наивысшая активность фермента – значение рН среды для этой точки оптимальное. Функциональные группы аминокислотных остатков активного центра фермента при таком значении рН 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 рН 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.	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? А. Одинаковая молекулярная масса В. Катализируют одну и ту же реакцию С. Одинаковая электрофоретическая подвижность D. Тканевая локализация Е. Одинаковые физико-химические свойства	
2.	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? А. Карбоангидраза В. Каталаза С. Пероксидаза D. Цитохром С Е. Цитохромоксидаза	
3.	Недостаток в организме микроэлемента селена проявляется кардиомиопатией.	

	<p>Вероятной причиной такого состояния является снижение активности такого селенсодержащего фермента:</p> <p>А. Лактатдегидрогеназа В. Цитохромоксидаза С. Сукцинатдегидрогеназа D. Кatalаза E. Глутатионпероксидаза</p>	
4.	<p>Вследствие дефицита витамина В₁ нарушается окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Синтез какого из приведенных коферментов нарушается при этом?</p> <p>А. Коэнзима А. В. Липоевой кислоты. С. Никотинамидадениндинуклеотида. D. Тиаминпирофосфата (ТПФ) E. Флавинадениндинуклеотида.</p>	
5.	<p>У пациента 32-х лет имеет место гиповитаминоз В₂. Причиной возникновения специфических симптомов (поражение эпителия, слизистых, кожи, роговицы глаза), наиболее вероятно, является дефицит:</p> <p>А. Флавиновых коферментов. В. Цитохрома a1. С. Цитохрома в. D. Цитохрома с. E. Цитохромоксидазы</p>	
6.	<p>В состав пестицида входит арсенат натрия, который блокирует липоевую кислоту. Укажите, активность каких ферментов нарушается при воздействии этого пестицида.</p> <p>А. Глутатионпероксидазы. В. Глутатионредуктазы. С. Метгемоглобинредуктазы. D. Микросомального окисления. E. ПВК – дегидрогеназного комплекса</p>	
7.	<p>Реакции межмолекулярного транспорта</p>	

	<p>одноуглеродных радикалов являются необходимыми для синтеза белков и нуклеиновых кислот. Из какого из перечисленных ниже витаминов образуется кофермент, необходимый для указанных выше реакций?</p> <p>А. Аскорбиновой кислоты. В. Пантотеновой кислоты. С. Рибофлавина. D. Тиамин. E. Фолиевой кислоты.</p>	
8.	<p>В сыворотке крови больного с жалобами на боль в грудной клетке обнаружено значительное повышение активности ферментов: МВ креатинфосфокиназы и аспартатаминотрансферазы. О развитии патологического процесса в какой ткани свидетельствуют эти изменения?</p> <p>А. В гладких мышцах. В. В сердечной мышце. С. В скелетных мышцах. D. В ткани легких. E. В ткани печени.</p>	
9.	<p>Синтез одного из приведенных коферментов нарушается при окислительном декарбоксилировании α-кетоглутаровой кислоты вследствие дефицита витамина В₁. Назовите его.</p> <p>А. Коэнзим А (НС-КоА) В. Липоевая кислота (ЛК). С. Никотинамид (НАД). D. Тиаминпирофосфат (ТПФ). E. Флавинадениндинуклеотид (ФАД).</p>	
10.	<p>При исключении липоевой кислоты из рациона питания экспериментальных животных у них наблюдалось ингибирование пируватдегидрогеназного комплекса. Чем является липоевая кислота для этого фермента?</p> <p>А. Аллостерическим регулятором. В. Ингибитором.</p>	

	С. Простетической группой. D. Продуктом. E. Субстратом.	
11.	Важным ферментом слюны является щелочная фосфатаза. К какому классу ферментов она принадлежит? A. Осидоредуктаз. B. Трансфераз. C. Гидролаз D. Лиаз. E. Лигаз.	
12.	Активность какого фермента будет наиболее повышена в течение первых двух суток у больного с диагнозом инфаркт миокарда? A. Аланинаминопептидазы. B. Аланинаминотрансферазы. C. Аспартатаминотрансферазы. D. ЛДГ4. E. ЛДГ5.	

4. Литература. см. страницу 189.

ЗАНЯТИЕ № 5

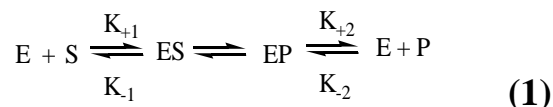
1. ТЕМА: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ И КИНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ. РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

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):

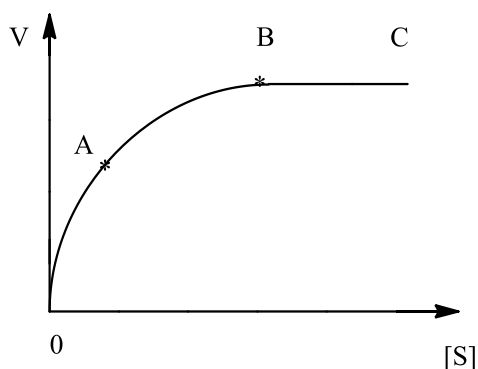


Рис.19. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата.

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).

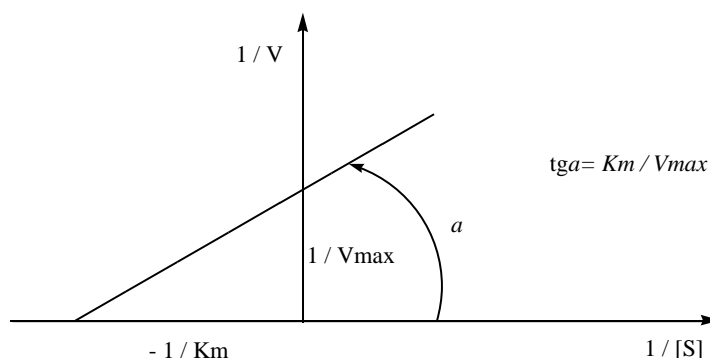


Рис.20. График зависимости $1/[V]$ от $1/[S]$ (метод Лайнуивера-Бэрка), где у-отсекаемый участок - $\frac{1}{V_{max}}$, а х – отсекаемый участок - $-\frac{1}{K_m}$, тангенс

угла α - $\frac{K_m}{V_{max}}$.

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

Данная графическая зависимость (рис.21) рассматривается при оптимальных температуре и рН окружающей среды, при концентрациях субстрата, значительно превышающих концентрацию насыщения активных центров фермента.

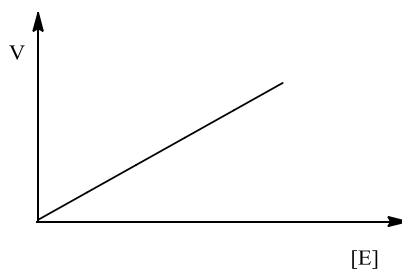


Рис. 21. Влияние концентрации фермента на скорость ферментативной реакции.

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:

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

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. 22).

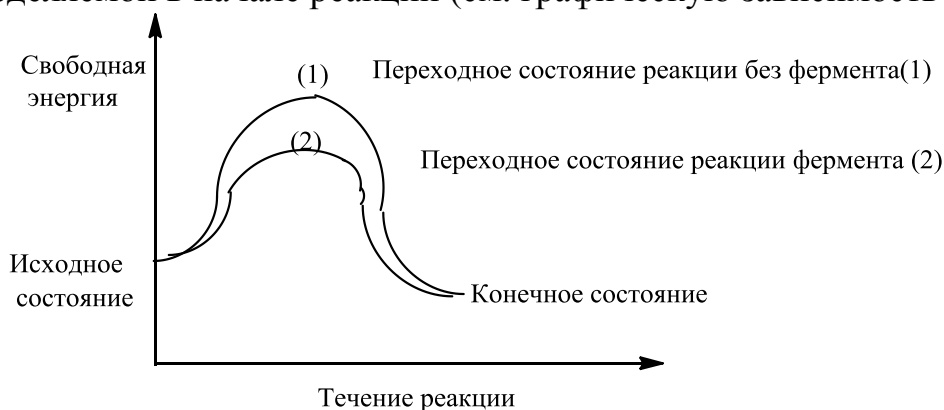
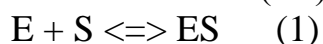


Рис. 22. Графическая зависимость энергетического состояния химической реакции без фермента (1) и в присутствии фермента (2) от времени течения реакции.

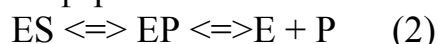
Работы В. Генри и, в особенности, Л. Михаэлиса, М. Ментен по изучению механизма моносубстратных обратимых ферментативных реакций позволили постулировать, что фермент E сначала обратимо и относительно

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 четырёх 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.

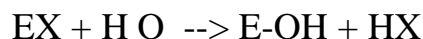
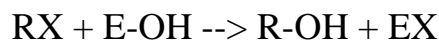
3. **Общий кислотно-основной катализ.** В активном центре фермента всегда присутствуют группы специфических аминокислотных остатков, которые являются хорошими донорами и акцепторами протонов. Эти группы являются мощными катализаторами многих органических реакций, протекающих в водной фазе:

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: $RX + H_2O \rightarrow R-OH + HX$ (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 Zn^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} . Ионы щёлочноземельных металлов, такие как Na^+ и K^+ , не обладают этим свойством. Ионы цинка стабилизируют четвертичную структуру фермента алкогольдегидрогеназы (рис. 23), при этом меняется конформация молекулы с формированием контактного участка активного центра. Одновременно формируется каталитическая часть активного центра, благодаря коферменту НАД⁺, отвечающему за дегидрирование спирта.

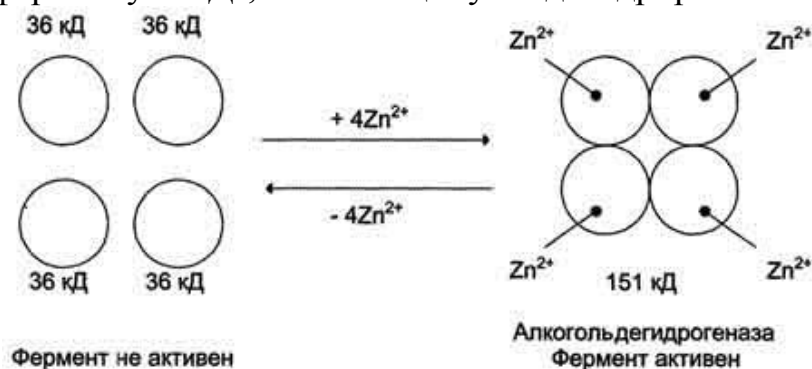


Рис. 23. Роль ионов цинка в стабилизации четвертичной структуры алкогольдегидрогеназы.

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. 24). 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:

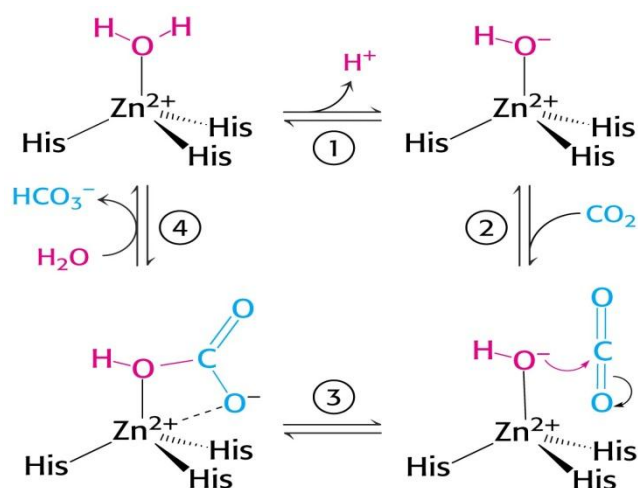
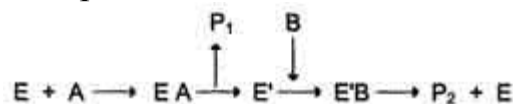


Рис. 24. Механизм действия фермента карбоангидразы.

Механизм действия ферментов в мультисубстратных реакциях

Большинство ферментов катализируют 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 (Р₁). 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 (Р₂) 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. 25. 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 кетокислота 2

(КК₂), которая забирает аминогруппу от кофермента и превращается в α-аминокислоту (АК₂).

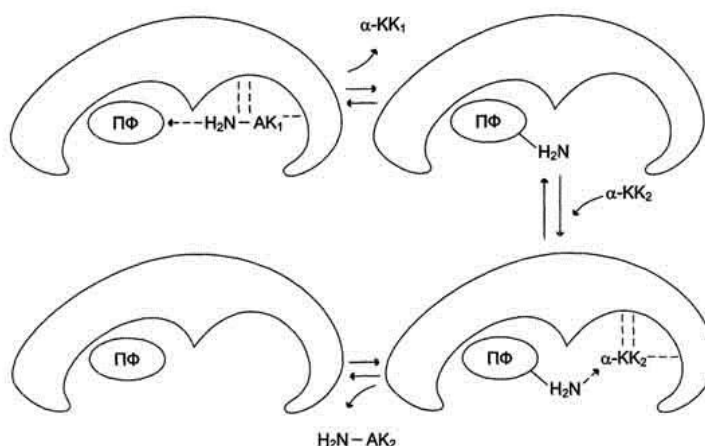
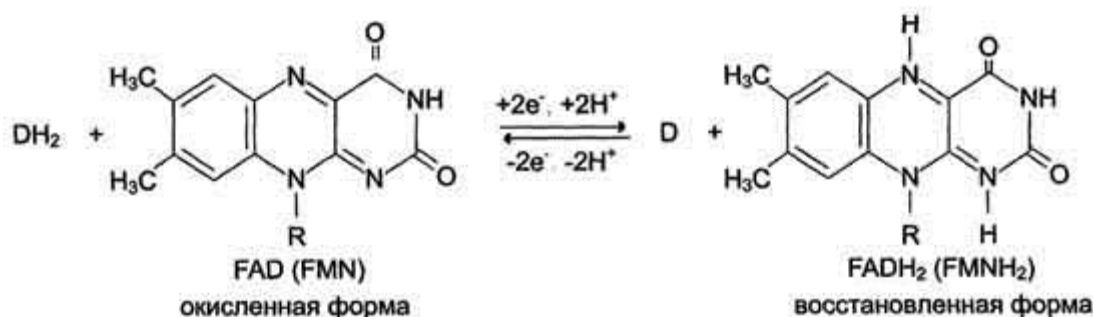
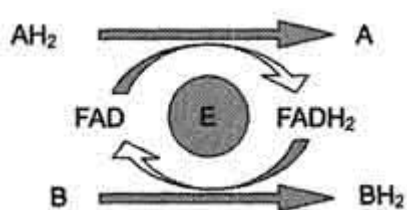


Рис. 25. События в активном центре аминотрансферазы как пример механизма "пинг-понг".

Другой пример механизма "пинг-понг" - реакции дегидрирования с участием кофермента FAD\ФАД(флавинадениндинуклеотид) или FMN\ФМН (флавинмононуклеотид), 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:



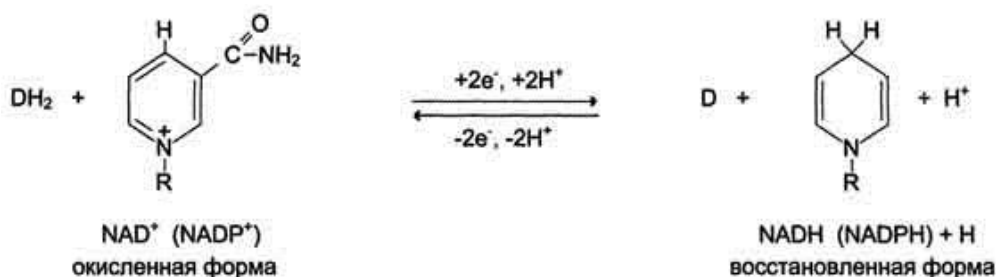
где AH₂ - донор водорода, окисляемый субстрат 1; А - окисленная форма субстрата 1; В - акцептор водорода - субстрат 2; ВН₂ - восстановленная форма субстрата 2; Е (FAD=ФАД), Е (FADH₂=ФАДН₂) - окисленная и восстановленная формы кофермента FAD, входящего в состав фермента Е. В качестве примера FAD-зависимой реакции можно привести сукцинатдегидрогеназную реакцию цикла Кребса.

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:

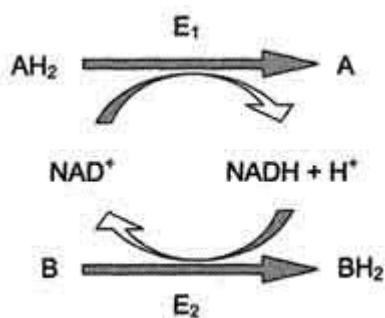
- **Механизм упорядоченного взаимодействия субстрата с активным центром фермента:**



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

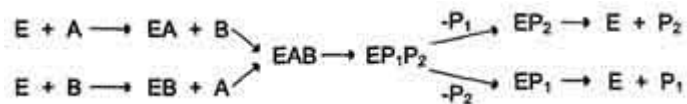


Две ферментативные реакции, катализируемые ферментами E_1 и E_2 , сопряжены друг с другом посредством кофермента $NAD^+ \setminus НАД^+$, служащего в каждом из этих случаев субстратом. Для первого фермента субстратом служит окисленная форма $НАД^+$, в качестве второго субстрата выступает донор водорода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



где AH_2 - донор водорода, восстановленная форма субстрата 1; А - окисленная форма субстрата 1; В - 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 - глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; E_2 - лактатдегидрогеназа.

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



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

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**:

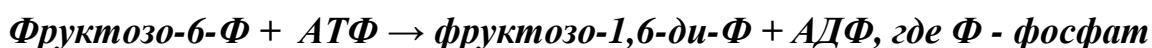
1. **отщепление олигопептида от профермента** (ограниченный протеолиз; примеры: образование пепсина, трипсина);
2. **образование дополнительных -S-S- связей**, делающее доступным активный центр;
3. **образование комплекса с ионами металлов**;
4. **ковалентная модификация зимогена путем фосфорилирования (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 26.

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.

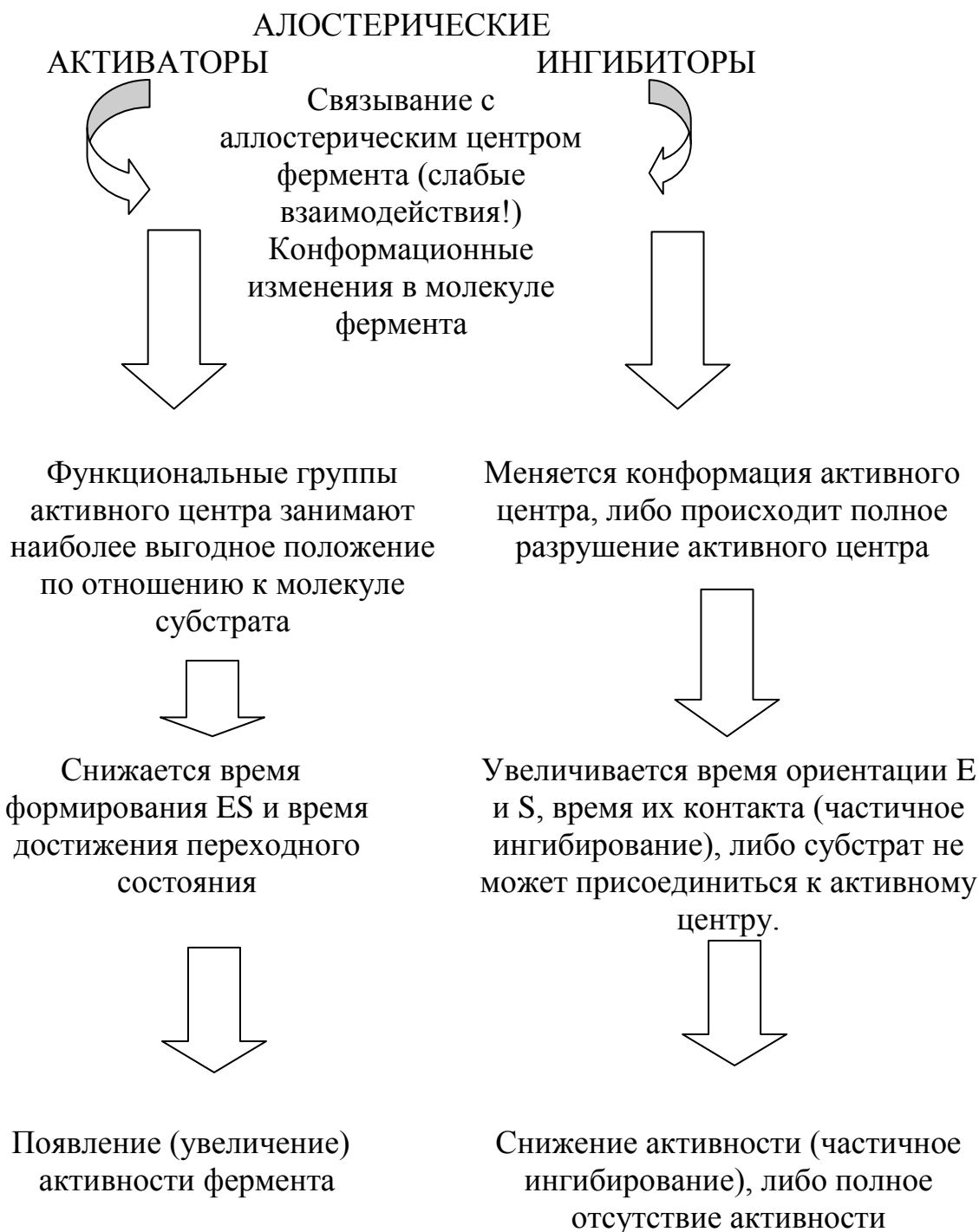


Рис. 26. Механизм действия аллостерических эффекторов

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 этого продукта через ряд последовательных превращений образуется гем. 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 пируватдегидрогеназного 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 антивитаминой 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 протетической 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 ксантиноксидазы, 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 субстрату (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 необязательно 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-комплексом. 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 :
E – ацетилхо-	E – ферменты,	E – щелочная	E –

линэстераза; J – лекарственный препарат прозерин	содержащие в активном центре остатки цистеина; J– ионы тяжелых металлов: Pb ²⁺ , Hg ²⁺ , Cu ²⁺ .	фосфатаза; J – L-фенилаланин.	ксантинооксидаза; J - аллопуринол
---	---	----------------------------------	--------------------------------------

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	В регуляции активности ферментов важное место принадлежит их пост-синтетической ковалентной модификации. С помощью какого механизма осуществляется регуляция гликогенфосфорилазы и гликогенсинтетазы? А. Фосфорилирование-дефосфорилирование В. Метилирование С. Аденилирование D. Ограниченный протеолиз Е. АДФ-рибозилирование	
2.	В медицинской практике для профилактики алкоголизма широко используется препарат тетурам, являющийся ингибитором альдегиддегидрогеназы. Повышение в крови какого метаболита вызывает отвращение к алкоголю? А. Ацетальдегида В. Етанола С. Малонового альдегида D. Пропионового альдегида Е. Метанола	
3.	Попадая в организм человека, цианид калия, являющийся ядом, вызывает смерть через несколько минут. Наиболее вероятной причиной его токсического действия является	

	<p>нарушение активности:</p> <p>А. АТФ-синтетазы.</p> <p>В. Каталазы.</p> <p>С. НАДФН-дегидрогеназы.</p> <p>Д. Метгемоглобинредуктазы.</p> <p>Е. Цитохромоксидазы</p>	
4.	<p>Постсинтетический ковалентной модификации принадлежит важное место в регуляции активности ферментов. Каким из видов этой модификации осуществляется регуляция активности гликогенфосфорилазы и гликогенсинтетазы?</p> <p>А. Аденилированием.</p> <p>В. АДФ-рибозилированием.</p> <p>С. Метилированием.</p> <p>Д. Ограниченным протеолизом.</p> <p>Е. Фосфорилированием-дефосфорилированием.</p>	
5.	<p>Больному стоматитом назначили препарат из группы сульфаниламидов. Каков механизм его антибактериального действия?</p> <p>А. Уменьшение проницаемости мембран.</p> <p>В. Коагуляция белка.</p> <p>С. Конкурентный антагонизм с ПАБК.</p> <p>Д. Нарушение синтеза белков клеточной стенки.</p> <p>Е. Угнетение сульфгидрильных групп тиоловых ферментов.</p>	
6.	<p>Для лечения некоторых инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями, применяются сульфаниламидные препараты, блокирующие синтез фактора роста бактерий. Каков механизм действия этих препаратов?</p> <p>А. Участвуют в окислительно-восстановительных процессах.</p> <p>В. Являются аллостерическими ингибиторами ферментов.</p> <p>С. Являются аллостерическими ферментами.</p> <p>Д. Являются авитаминами п-аминобензойной кислоты.</p> <p>Е. Ингибируют всасывание фолиевой</p>	

	кислоты.	
7.	<p>При изучении свойств фермента к системе фермент-субстрат добавили неизвестное вещество, в результате чего константа Михаэлиса выросла в 2 раза. Какое явление имело место?</p> <p>А. Аллостерическая активация. В. Бесконкурентное ингибирование. С. Конкурентное ингибирование. D. Необратимое ингибирование. E. Неконкурентное ингибирование.</p>	
8.	<p>В клетках E. coli синтез пиримидиновых нуклеотидов осуществляется по схеме метаболического пути из исходных субстратов CO₂, NH₃, 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 В. Частичный протеолиз фермента С. Фосфорилирование молекулы фермента D. Присоединение белков-ингибиторов E. Отщепление белка-ингибитора</p>	
9.	<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. Диаминооксидазы В. Моноаминооксидазы С. Сахаразы D. Ацетилхолинэстеразы E. Гистидиндекарбоксилазы</p>	
10.	<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</p>	

	<p>В. Фосфорилирование</p> <p>С. Дефосфорилирование</p> <p>Д. Действие аллостерического эффектора</p> <p>Е. Активация субстратом</p>	
11.	<p>Аспирин используют в качестве противовоспалительного средства, блокирующего ЦОГ (циклооксигеназу). Укажите, каким образом, данный препарат оказывает своё ингибирующее действие?</p> <p>А. Путём ацетилирования ОН-группы серина в активном центре фермента</p> <p>В. Путём фосфорилирования ОН-группы серина в активном центре фермента</p> <p>С. Путём метилирования его простетической группы</p> <p>Д. Путём декарбоксилирования радикалов глутамата в активном центре фермента</p> <p>Е. Путём фосфорилирования ОН-группы тирозина в активном центре фермента</p>	
12.	<p>Работник санэпидемстанции при обработке учреждения отравился фосфорноорганическим инсектицидом. Определите механизм действия данного вещества на организм человека:</p> <p>А. Необратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы</p> <p>В. Гидролиз ацетилхолина</p> <p>С. Необратимое ингибирование триптофанпирролазы</p> <p>Д. Конкурентное ингибирование ацетилхолинэстеразы</p> <p>Е. Аллостерическое ингибирование ацетилхолинэстеразы</p>	
13.	<p>Прозерин использовался для лечения миастений и других заболеваний мышечной системы. Этот препарат является конкурентным ингибитором фермента:</p> <p>А. Лактатдегидрогеназы</p> <p>В. Ацетилхолинэстеразы</p> <p>С. Цитратсинтазы</p> <p>Д. Сукцинатдегидрогеназы</p> <p>Е. Аргиназы</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ. ЕДИНИЦЫ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ. ЭНЗИМОПАТИИ. МЕДИЦИНСКАЯ ЭНЗИМОЛОГИЯ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

Достижения энзимологии находят все большее применение в медицине, в частности в профилактике, диагностике и лечении болезней. Успешно развивается новое направление энзимологии - медицинская энзимология, которая имеет свои цели и задачи, специфические методологические подходы и методы исследования. Одним из наиболее важных достижений современной медицины является широкое использование ферментов в клинических лабораториях всего мира. Выделяют три основных направления развития медицинской энзимологии: энзимопатология, энзимодиагностика и энзимотерапия.

Область исследований энзимопатологии является теоретической, фундаментальной частью патологии. Она изучает молекулярные основы патологических процессов, причиной которых является нарушение механизмов регуляции активности или синтеза индивидуального фермента или группы ферментов. Благодаря достижениям биохимической генетики установлено, что молекулярной основой врожденных нарушений метаболизма могут быть дефекты ферментов, обусловленные мутациями генов, ответственных за синтез определенных ферментных белков. Для ряда заболеваний установлено, что развитие болезни может быть вызвано наследственной недостаточностью или полным отсутствием синтеза одного единственного фермента в организме больного. Такие болезни называют энзимопатии.

Энзимопатии делятся на:

I. Врожденные нарушения метаболизма простых и сложных углеводов:

гликогенозы: болезнь Гирке (отсутствие глюкозо-6-фосфатазы), болезнь Помпе (отсутствие кислой мальтазы), болезнь Кори и Форбса (отсутствие 1,6-глюкозидазы); мукополисахаридозы (недостаток лизосомальных гидролаз гликозаминогликанов); эссенциальная фруктозурия (недостаток фруктокиназы); непереносимость лактозы (недостаток лактазы), галактоземия.

Так, галактоземия - наследственное заболевание, при котором наблюдается ненормально высокая концентрация галактозы в крови. Болезнь развивается в результате наследственного дефекта синтеза фермента гексозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, которая катализирует превращение галактозы в глюкозу, которая легко метаболизируется.

- II. Врожденные нарушения метаболизма сфинголипидов: сфинголипидозы: болезнь Нимана-Пика (недостаток сфингомиелиназы), болезнь Фабри (недостаток α -галактозидазы).
- III. Врожденные нарушения метаболизма аминокислот: фенилкетонурия (недостаток фенилаланингидроксилазы), алкаптонурия (недостаток оксидазы гомогентизиновой кислоты), тирозинемия, гомоцистинурия.

Причиной наследственного заболевания фенилкетонурии, которая сопровождается расстройством психической деятельности, является потеря клетками печени способности синтезировать фермент, который катализирует превращение фенилаланина в тирозин. В результате возникает недостаточность тирозина и целого ряда специфических продуктов, являющихся производными тирозина, а также накапливаются в организме больных фенилпируват и фенилацетат. Концентрация фенилаланина в крови больных также растет существенно (в десятки раз).

- IV. Врожденные нарушения метаболизма порфиринов: порфирии (недостаток уropopфириногенсинтетазы, ферохелатазы и др.).
- V. Врожденные нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов: синдром Леша-Нихана (недостаток гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы); оротацидурия (недостаток бифункционального фермента с оротатфосфорибозилтрансферазной и оротидин-5-монофосфатдекарбоксилазной активностями).

В настоящее время известно около 150 наследственных энзимопатий. В виде наследственной патологии энзимопатии иногда проявляют себя только в определенных физиологических условиях. Последствия дефекта на уровне организма зависят от роли заблокированного пути в обмене веществ, наличия альтернативных путей, уровня остаточной активности фермента, токсичности метаболита, который накапливается в результате блокады метаболического процесса. В отдельных случаях энзимodefekt приводит лишь к снижению адаптивных возможностей организма и служит причиной склонности к заболеванию. Энзимопатология успешно решает также проблемы патогенеза соматических болезней. Ведутся работы по выяснению молекулярных основ атеросклероза, злокачественного роста, ревматоидных артритов и т.п. Существование данного направления обусловлено осознанием огромной роли ферментных систем или даже отдельных ферментов, нарушение регуляции активности и синтеза которых может привести к формированию или развитию патологических процессов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ. ВИДЫ И ЕДИНИЦЫ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

Методы, используемые в современной энзимологии для определения активности ферментов, обязательно учитывают факторы регуляции активности и, как результат, выбираются оптимальные условия:

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 **$N=36000000/с$** .

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 микромоль 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

Важным направлением энзимологии является - энзимодиагностика. Диагностическая энзимология может быть основой не только для постановки правильного и своевременного диагноза болезни, но и для проверки эффективности применяемого метода лечения.

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 ЛДГ5 в плазме крови – 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.

Энзимотерапия - это использование ферментных препаратов с целью лечения ферментопатии или ингибирования или ускорения химических реакций в клетках и тканевой жидкости организма.

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.	Выделяют несколько групп молекулярных механизмов, которые играют важную роль в патогенезе повреждения клеток, что способствует развитию патологии. Какие процессы обеспечивают протеиновые	

	<p>механизмы повреждения?</p> <p>А. Осмотическое растяжение мембран</p> <p>В. Угнетение ферментов</p> <p>С. Активация фосфолипаз</p> <p>Д. Ацидоз</p> <p>Е. Перекисное окисление липидов</p>	
2.	<p>В крови больного обнаружено повышение активности изоферментов лактатдегидрогеназы ЛДГ4, ЛДГ5, аланинаминотрансферазы (АлАТ), карбомиолорнитинтрансферазы. В каком органе можно предвидеть развитие патологического процесса?</p> <p>А. Сердечная мышца (возможен инфаркт миокарда)</p> <p>В. Почки</p> <p>С. Скелетные мышцы</p> <p>Д. Соединительная ткань</p> <p>Е. Печень (возможен гепатит)</p>	
3.	<p>В слюне находится фермент, который обладает сильным бактерицидным действием благодаря способности разрушать пептидгликаны бактериальной стенки. Укажите этот фермент:</p> <p>А. Трипсин</p> <p>В. Альфа-амилаза</p> <p>С. Лизоцим (мурамидаза)</p> <p>Д. Фосфатаза</p> <p>Е. Рибонуклеаза</p>	
4.	<p>Больная 46-ти лет долгое время страдает от прогрессирующей мышечной дистрофии (дистрофия Дюшена). Изменение уровня активности какого фермента плазмы крови является диагностическим тестом в данном случае?</p> <p>А. Лактатдегидрогеназы</p> <p>В. Креатинфосфокиназы</p> <p>С. Пируватдегидрогеназы</p> <p>Д. Глутаматдегидрогеназы</p> <p>Е. Аденилаткиназы</p>	
5.	<p>Защитная функция слюны обусловлена несколькими механизмами, в том числе</p>	

	<p>присутствием фермента, который обладает бактерицидным действием, вызывая лизис полисахаридного комплекса оболочки стафилококков, стрептококков. Укажите этот фермент:</p> <p>А. Лизоцим В. Альфа-амилаза С. Олиго-1,6-глюкозидаза D. Коллагеназа E. Бета-глюкуронидаза</p>	
6.	<p>У больного выявлено повышение активности ЛДГ1 и ЛДГ2, АсАТ, креатинфосфокиназы. В каком (каких) органе (органах) наиболее вероятно развитие патологического процесса?</p> <p>А. В сердечной мышце (начальная стадия инфаркта миокарда) В. В скелетной мышце (дистрофия, атрофия) С. В почках и надпочечниках D. В соединительной ткани E. В печени и почках</p>	
7.	<p>Больному поставили предварительный диагноз: инфаркт миокарда. Характерной особенностью данного заболевания является существенное повышение активности:</p> <p>А. Альфа-амилазы В. Каталазы С. Глюкозо-6-Ф-дегидрогеназы D. Креатинфосфокиназы E. Аргиназы</p>	
8.	<p>При исследовании крови больного выявлено значительное повышение активности МВ-изоформы КФК (креатинфосфокиназы) и ЛДГ1. Сделайте предположение о возможной патологии:</p> <p>А. Холецистит В. Гепатит С. Ревматизм D. Панкреатит E. Инфаркт миокарда</p>	
9.	<p>При патологических процессах, которые сопровождаются гипоксией, происходит восстановление молекул кислорода в дыхательной цепи до пероксида водорода.</p>	

	<p>Укажите фермент, который обеспечивает разрушение данного цитотоксичного вещества:</p> <p>А. Цитохромоксидаза В. Каталаза С. Сукцинатдегидрогеназа D. Альфа-кетоглутаратдегидрогеназа Е. Аконитаза</p>	
10.	<p>На основе клинических данных больному поставлен диагноз - острый панкреатит. Укажите биохимический тест, который подтвердит данный диагноз. Это определение:</p> <p>А. Уровня креатинина в крови В. Активности кислой фосфатазы крови С. Активности щелочной фосфатазы крови D. Активности аминотрансфераз крови Е. Активности амилазы крови</p>	
11.	<p>В отделение реанимации поступил мужчина 47 лет с диагнозом - инфаркт миокарда. Какая из фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ) будет выше по концентрации в крови первые двое суток ?</p> <p>А. ЛДГ1 В. ЛДГ2 С. ЛДГ3 D. ЛДГ4 Е. ЛДГ5</p>	
12.	<p>В отделение интенсивной терапии доставили женщину 50 лет с диагнозом инфаркт миокарда. Активность какого фермента в плазме крови больной будет значительно повышена первые двое суток?</p> <p>А. Аланинаминопептидазы В. Аланинаминотрансферазы С. Аспартатаминотрансферазы D. ЛДГ4 Е. ЛДГ5</p>	
13.	<p>У больного через 12 часов после острого приступа загрудинной боли выявили резкое повышение активности АсАТ в сыворотке крови. Укажите патологию, при которой происходят такие изменения в крови:</p>	

	<p>А. Инфаркт миокарда В. Вирусный гепатит С. Коллагеноз D. Сахарный диабет E. Несахарный диабет</p>	
14.	<p>У юноши 18 лет с поражением паренхимы печени в сыворотке крови наиболее вероятно увеличен уровень активности: А. Аланинаминотрансферазы В. Лактатдегидрогеназы-1 С. Креатинкиназы D. Кислой фосфатазы E. Альфа-амилазы</p>	
15.	<p>В сыворотке крови больного выявлена высокая активность изофермента ЛДГ1. Патологический процесс в каком органе имеет место? А. Печень В. Сердце С. Скелетные мышцы D. Поджелудочная железа E. Почки</p>	
16.	<p>Диагностическим тестом при острых панкреатитах является определение в моче активности таких ферментов: А. Лактатдегидрогеназы В. Амилазы С. Креатинкиназы D. Альдолазы E. Аланинаминопептидазы</p>	
17.	<p>Больного доставили в стационар с предварительным диагнозом острый панкреатит. Определите, активность какого фермента нужно исследовать в крови и моче для подтверждения предварительного диагноза? А. АлАТ В. Альфа-амилазы С. АсАТ D. Лактатдегидрогеназы E. Холинэстеразы</p>	
18.	<p>Активность каких ферментов следует определять с диагностической и</p>	

	<p>прогностической целью, если в клинику поступил больной с патологией сердечной мышцы?</p> <p>А. Нейраминидазы, гексокиназы, пируваткиназы</p> <p>В. Аргиназы, пептидазы, фосфатазы</p> <p>С. Лизоцима, цитратсинтазы, альдолазы</p> <p>Д. Креатинкиназы, АлАТ, АсАТ</p> <p>Е. ПДГ, МДГ, ИДГ, КГДГ</p>	
19.	<p>У больного острым панкреатитом при анализе крови и мочи выявлена высокая активность одного из указанных ферментов:</p> <p>А. Лактазы</p> <p>В. Пепсина</p> <p>С. Дипептидазы</p> <p>Д. Сахаразы</p> <p>Е. Альфа-амилазы</p>	
20.	<p>Назовите фермент, определение активности которого является наиболее информативным тестом в первые часы развития инфаркта миокарда:</p> <p>А. Креатинфосфокиназа</p> <p>В. Аспаратаминотрансфераза</p> <p>С. Аланинаминотрансфераза</p> <p>Д. Лактатдегидрогеназа</p> <p>Е. Глутаматдегидрогеназа</p>	
21.	<p>У больного острый панкреатит. Какие препараты должен назначить больному врач, чтобы избежать аутолиз поджелудочной железы?</p> <p>А. Ингибиторы протеаз</p> <p>В. Активаторы протеаз</p> <p>С. Трипсин</p> <p>Д. Химотрипсин</p> <p>Е. Амилазу</p>	
22.	<p>У больного геморрагический инсульт. В крови больного повышена концентрация кининов. Врач назначил больному препарат контрикал. Для ингибирования какой протеиназы было сделано врачом данное назначение препарата?</p> <p>А. Калликреина</p> <p>В. Пепсина</p> <p>С. Трипсина</p>	

	D.Химотрипсина E. Коллагеназы	
23.	<p>Больной 49-ти лет (водитель по профессии) жалуется на нестерпимые загрудинные боли, что отдают в шейный отдел и возникли 2 часа назад. Состояние тяжелое, бледность лица, тоны сердца ослаблены. Лабораторное обследование показало высокую активность ферментов крови креатинкиназы и ЛДГ1. Для какого заболевания характерны такие изменения?</p> <p>A. Стенокардия B. Острый панкреатит C. Острый инфаркт миокарда D. Желчекаменная болезнь E. Сахарный диабет</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

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, рецептор-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 (большей 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.

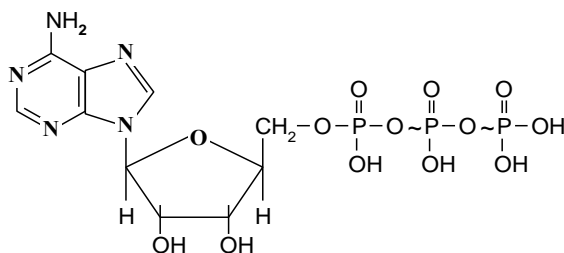
В катаболизме сложных биоорганических соединений выделяют три основных стадии:

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 (***макроэргических***) 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. 27).

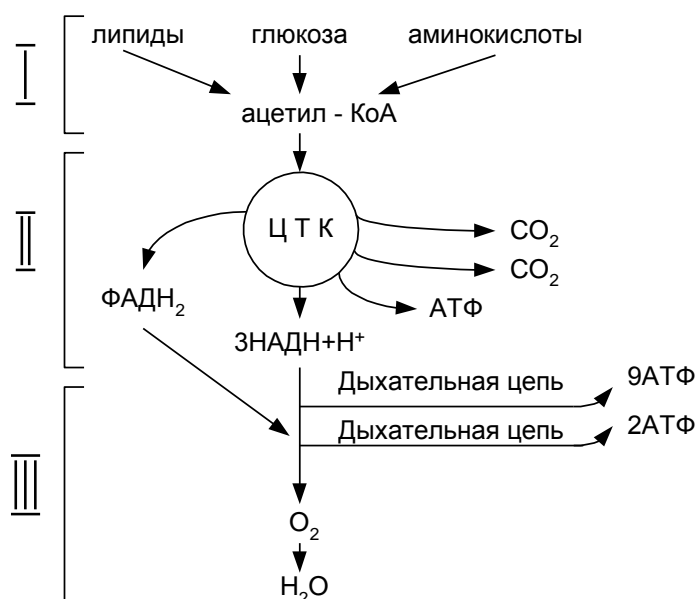


Рис. 27. Стадии тканевого дыхания по Ленинджеру А.

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 кислород-транспортной 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), кетокислот, продуктов окисления моносахаридов, высших жирных кислот (ВЖК) и аминокислот (см. рис. 28).

Все ферменты процесса локализованы в матриксе митохондрий, за исключением сукцинатдегидрогеназы (6*, рис.28). Скорость течения ЦТК зависит в первую очередь, от скорости образования в матриксе митохондрий ацетил-КоА (рис.28, (1)), поступления его предшественников (пирувата, ВЖК) и ряда других факторов, которые необходимо рассмотреть применительно к каждой из восьми реакций цикла Кребса:

1) Конденсация 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) Изомеризация 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.

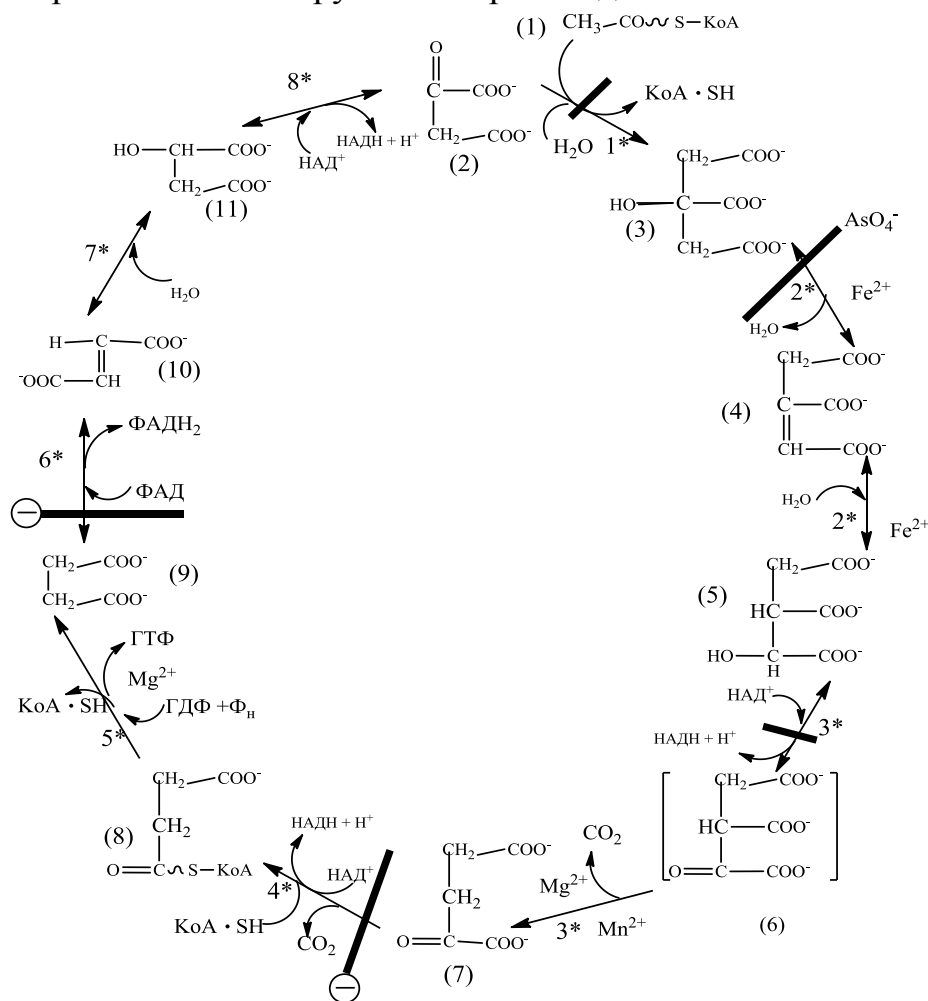


Рис 28. Цикл Кребса. В схеме процесса все ферменты помечены цифрой со

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;
- 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 нуклеозиддифосфаткиназы 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 CO_2 , 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 и 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	Пояснение
1.	Какое количество молекул АТФ может синтезироваться при полном окислении ацетил - КоА в цикле трикарбоновых кислот ? А.12 В.1 С.5 D.8 Е.3	

2.	<p>Центральным промежуточным продуктом всех обменов (белков, липидов, углеводов) является:</p> <p>А. Ацетил-КоА В. Сукцинил-КоА С. Щавелево-уксусная кислота D. Лактат E. Цитрат</p>	
3.	<p>Для нормального метаболизма клеткам необходимы макроэргические соединения. Какое из нижеуказанных веществ относят к макроэргам?</p> <p>А. Креатинфосфат В. Креатин С. Креатинин D. Глюкозо-6-фосфат. E. Аденозинмонофосфат</p>	
4.	<p>Цикл Кребса играет важную роль в реализации глюकोпластичного эффекта аминокислот (участие в синтезе глюкозы). Это обусловлено обязательным превращением некоторых аминокислот в:</p> <p>А. Оксалоацетат В. Малат С. Сукцинат D. Фумарат E. Цитрат</p>	
5.	<p>Какая карбоновая кислота - промежуточный продукт цикла трикарбоновых кислот - принимает участие в связывании кальция:</p> <p>А. α-кетоглутаровая кислота (альфа-кетоглутарат). В. Лимонная кислота (цитрат). С. Уксусная кислота (ацетат).</p>	

	D. Яблочная кислота (малат). E. Янтарная кислота (сукцинат).	
6.	В какой из перечисленных тканей содержание лимонной кислоты, которая обладает высокой комплексообразующей способностью и принимает участие в процессе мобилизации кальция, является самым высоким? A. Эпителиальная. B. Костная. C. Мышечная. D. Нервная. E. Паренхиматозная.	
7.	Какой процесс обеспечивает эритроциты необходимым для их жизнедеятельности количеством энергии в виде АТФ? A. Аэробное окисление глюкозы. B. Гликолиз. C. β -Окисление жирных кислот. D. Пентозный цикл. E. Цикл трикарбоновых кислот.	

4. Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ БИОЭНЕРГЕТИКИ (СЕМИНАР)

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

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 кислород может для разных задач:

1. *во внутренней мембране митохондрий* кислород является конечным акцептором электронов от окисляемых субстратов (НАДН·Н⁺ 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 ретикулаума (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 атомарный 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 деаминарование, трансаминирование, цикл Кребса (ЦТК) за исключением сукцинатдегидрогеназной реакции.

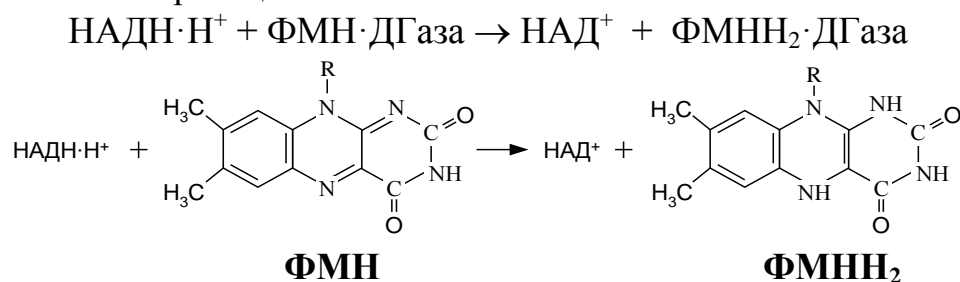
Обе мембраны пронизывают транспортные системы, отвечающие за:

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.

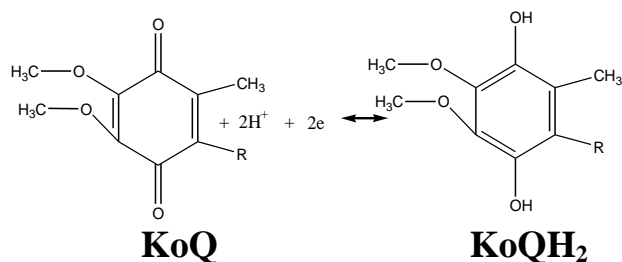
Транспортные системы обеспечивают постоянство состава матрикса митохондрии, обмен веществами с цитоплазмой, доставку образующихся субстратов из матрикса в цитоплазму для нужд клетки.

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 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-ДГазы через FeS-белки комплекса I передает электроны убихинону (KoQ), а протоны убихинон может захватывать из матрикса:



Убихинон - очень липофильная структура, свободно двигающаяся в направлении от поверхности внутренней мембраны, обращенной к матриксу (KoQH₂), к поверхности внутренней мембраны, обращенной к межмембранному пространству (ММП) и обратно (KoQ). Восстановленная форма убихинона отдает электроны комплексу III дыхательной цепи, содержащему цитохромы *b*, *c*₁ и FeS-белки. Цитохромы *b* и *c*₁ – гемопротеины третичной структуры. Особенностью гемов является наличие в них катионов железа, меняющих степень окисления Fe²⁺/Fe³⁺. Гем цитохромов *b*, *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 *b*, *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 гемопроtein третичной структуры.

Восстановленная форма цитохрома *c* (Fe²⁺) отдает далее электроны цитохром *c*-оксидазе (ЦХО). Цитохром *c*-оксидаза – трансмембранный белок, гемопроtein 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 *c* (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: 4H⁺+4 ē +O₂→2H₂O

Убихинон способен забирать электроны от восстановленной формы ФАДН₂·СукцинатДГазы, которая образует вместе с FeS-белками и цитохромом *b*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.29):

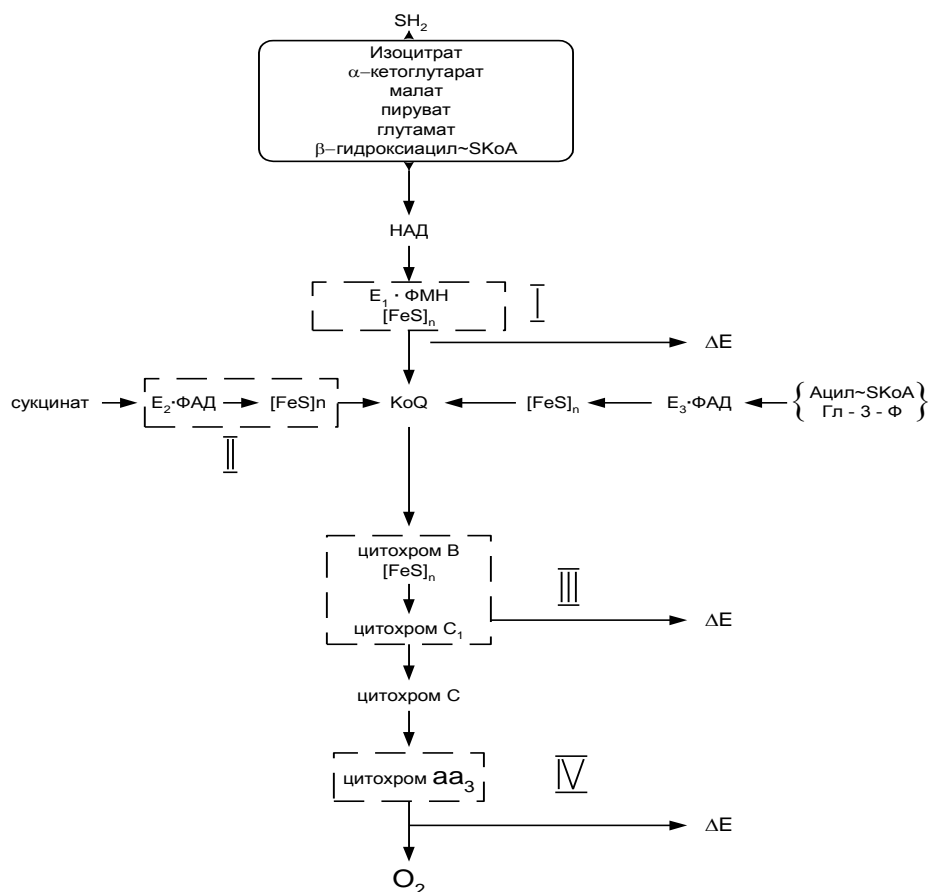


Рис. 29. Комплексы дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий. На схеме две дыхательные цепи: одна – длинная, начинается с функции НАДН-ДГазы; вторая – короткая, начинается с функции СДГазы.

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 ($\Delta\mu\text{H}^+$). 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 запасания 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, наблюдается вытяжка протонов из матрикса на наружную поверхность внутренней мембраны.
3. Участники дыхательной цепи, передавая \bar{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 *b*, захватывает 2H^+ из матрикса. Вновь двигается к внешней поверхности внутренней мембраны, передавая \bar{e} цитохрому *c1*, восстановленный убихинон вновь выбрасывает 2H^+ в ММП. Таким образом, согласно гипотезе П.Митчелла при переносе пары \bar{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.30).

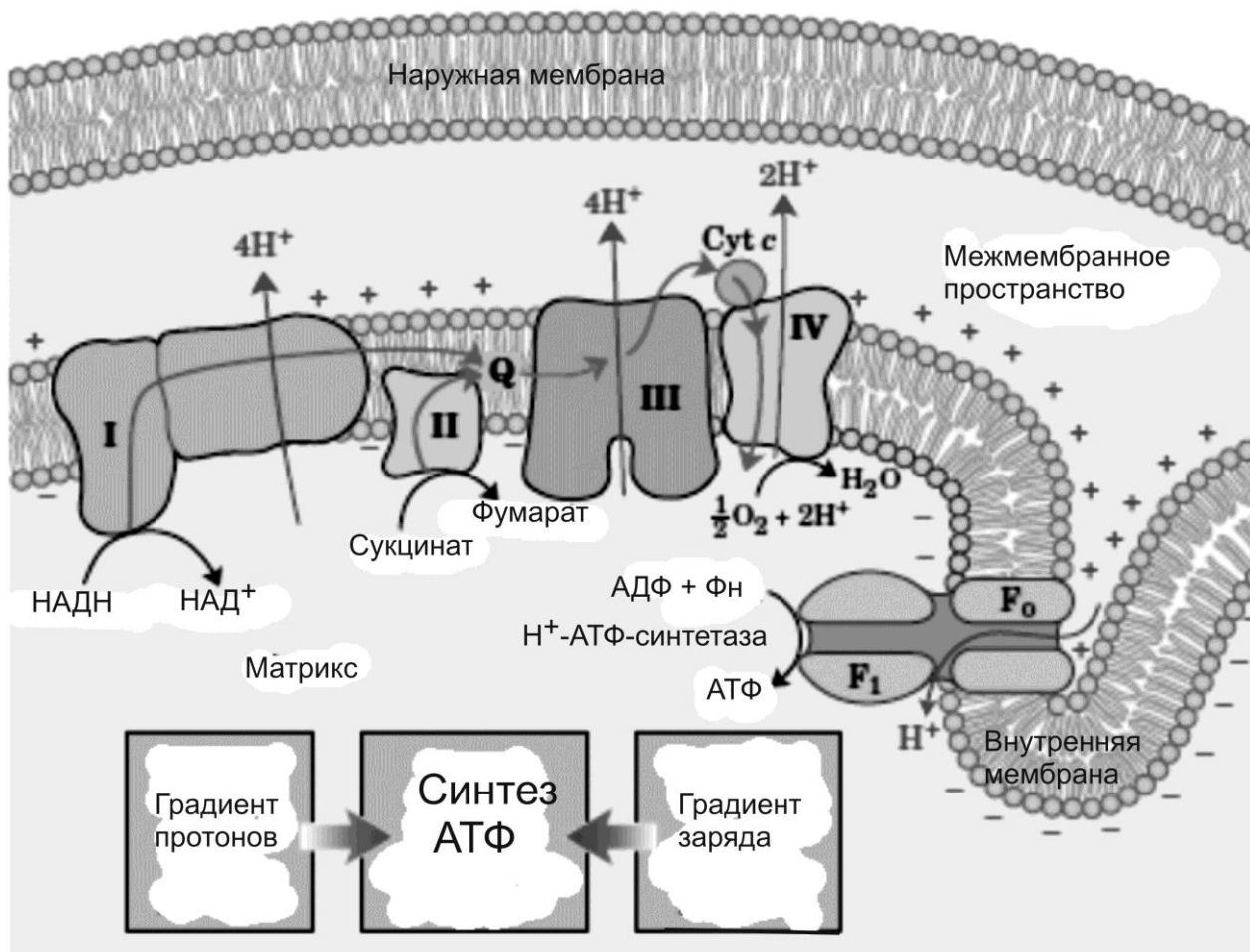


Рис.30. Механизм окислительного фосфорилирования в сопряжении с функцией комплексов I, III, IV дыхательной цепи.

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.30). 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 CoQ ; ***2-й*** - в месте передачи электронов от цитохрома *c*1; ***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 P/O – коэффициент фосфорилирования***. Он может принимать значения: 3, 2, 1, 0 в расчет на одну молекулу окисляемого органического субстрата.

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

Значение P/O коррелирует с количеством пунктов сопряжения. Например: при окислении одной молекулы изоцитрата $P/O = 3$, т.к. дыхательная цепь длинная и имеет три пункта сопряжения.

При окислении одной молекулы янтарной кислоты дыхательная цепь короче, отсутствует первый пункт сопряжения, поэтому $P/O = 2$. Однако P/O 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; $P/O = 0$ для НАД-зависимых реакций
- 3) в матриксе: $\text{НАДН} \cdot \text{H}^+ / \text{НАД}^+ > 1$ окисления
- 4) пирицидин А;

Ингибиторы комплекса II дыхательной цепи:

- 1) малоновая кислота;
 - 2) карбоксин; $P/O < 2$ для ФАД-зависимых реакций
 - 3) теноилтрифторацетон; окисления
- Карбоксин и теноилтрифторацетон блокируют перенос электронов с $\text{ФАДН}_2 \cdot \text{СДГ}$ 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 H_2S ;
 - 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^+ -АТФсинтазы: Олигомицин блокирует протонный канал F_0 , 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. Большинство, 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, диффундируя в матрикс, $\Delta\mu H$ тоже снижается. Протонофоры: 2,4-динитрофенол, динитрокрезол, пентахлорфенол, карбонилцианид-м-хлорфенилгидразон, тироксин в концентрациях выше физиологических нормальных значений.

Ионофоры: валиномицин – переносит K^+ через внутреннюю мембрану, снижает $\Delta\mu H$. 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 - $\Delta\mu H$, и 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 ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы в организме. Положительный результат кислородной терапии при гипо- 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.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест	Пояснения
1.	При тиреотоксикозе повышается продукция тиреоидных гормонов Т3 и Т4, развивается похудение, тахикардия, психическое возбуждение. Как именно влияют тиреоидные гормоны на энергетический обмен в митохондриях клеток?	

	<p>A. Блокируют субстратное фосфорилирование</p> <p>B. Разобщают окисление и окислительное фосфорилирование</p> <p>C. Активируют окислительное фосфорилирование</p> <p>D. Активируют субстратное фосфорилирование</p> <p>E. Блокируют дыхательную цепь</p>	
2.	<p>Женщина 38 лет жалуется на повышенную потливость, сердцебиение, повышение температуры тела в вечерние часы. Основной обмен увеличен на 60%. Врач постановил диагноз тиреотоксикоз. Какие свойства тироксина приводят к усилению теплопродукции?</p> <p>A. Уменьшает дезаминирование аминокислот</p> <p>B. Повышает сопряжение окисления и фосфорилирования</p> <p>C. Способствует накоплению ацетил-КоА</p> <p>D. Разобщает окисление и фосфорилирование</p> <p>E. Уменьшает β-окисление жирных кислот</p>	
3.	<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>A. Цитохромоксидазы</p> <p>B. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы</p> <p>C. Каталазы</p> <p>D. Феррохелатазы</p> <p>E. Гемоглобинредуктазы</p>	
4.	<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>A. Тканевого дыхания</p> <p>B. Синтеза гемоглобина</p> <p>C. Транспорта кислорода гемоглобином</p> <p>D. Синтеза мочевины</p>	

	Е.Транспорта протонов водорода по малат-аспаратному механизму.	
5.	<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>	
6.	<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.Гемсинтетаза D.Аспаратаминотрансфераза Е.Карбамоилфосфатсинтетаза</p>	
7.	<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.Перекисным окислением</p>	
8.	<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-дегидрогеназы С.АТФ-синтетазы D.НАДФН-дегидрогеназы Е.АТФ-азы</p>	
9.	В процессе метаболизма в организме человека	

	<p>возникают активные формы кислорода, в том числе супероксиданион-радикал $\cdot\text{O}_2^-$. Этот анион разрушается с помощью фермента:</p> <p>А.Супероксиддисмутаза В.Каталазы С.Пероксидазы D.Глутатионпероксидазы E.Глутатионредуктазы</p>	
10.	<p>Цианистый калий является ядом, смерть наступает мгновенно. Назовите ферменты митохондрий, на которые действует этот яд:</p> <p>А.Цитохром P-450 В.Флавиновые ферменты С.Цитохром B₅ D.НАД⁺ - зависимые дегидрогеназы E.Цитохромоксидаза [цитохром <i>aa3</i>]</p>	
11.	<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>	
12.	<p>У больных тиреотоксикозом наблюдаются гипертермия, булимия, уменьшение массы тела, что связано с нарушением...</p> <p>А. Синтеза жиров В. Бета –окисления жирных кислот С. Сопряжения окисления и фосфорилирования D. Цикла лимонной кислоты E. Распада АТФ</p>	
13.	<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</p>	

	<p>C. АТФ-синтаза D. НАДН- коэнзим Q-редуктаза E. Цитохромоксидаза</p>	
14.	<p>Клетку обработали веществом, которое блокирует фосфорилирование нуклеотидов в митохондриях. Какой процесс жизнедеятельности клетки будет нарушен в первую очередь? A. Интеграция функциональных белковых молекул. B. Окислительное фосфорилирование. C. Гликолиз. D. Синтез митохондриальных белков. E. Аэробное окисление глюкозы</p>	
15.	<p>В присутствии 2,4-динитрофенола окисление субстратов может продолжаться, но синтез молекул АТФ невозможен. Каков механизм его действия? A. Активация фермента АТФ-азы. B. Ингибирование фермента цитохромоксидазы. C. Перенос субстратов за пределы митохондрии. D. Разъединение окисления и фосфорилирования в митохондриях. E. Стимуляция гидролиза образованного АТФ.</p>	
16.	<p>При патологических процессах, сопровождающихся гипоксией, происходит неполное восстановление молекулы кислорода в дыхательной цепи и накопление перекиси водорода. Укажите фермент, который обеспечивает разрушение этого соединения. A. Аконитаза. B. Каталаза. C. Кетоглутаратдегидрогеназа. D. Сукцинатдегидрогеназа. E. Цитохромоксидаза</p>	
17.	<p>Исследованиями последних десятилетий установлено, что непосредственными "исполнителями" апоптоза в клетке являются особые ферменты - каспазы. В образовании</p>	

	<p>одного из них участвует цитохром с. Укажите его функцию в нормальной клетке.</p> <p>А. Компонент H^+ АТФ-азной системы.</p> <p>В. Компонент пируватдегидрогеназной системы.</p> <p>С. Фермент дыхательной цепи переноса электронов.</p> <p>Д. Фермент β-окисления жирных кислот.</p> <p>Е. Фермент ЦТК.</p>	
18.	<p>Процесс синтеза АТФ, который проходит сопряженно с реакциями окисления при участии системы дыхательных ферментов происходит в митохондриях. Как он называется?</p> <p>А. Свободное окисление</p> <p>В. Окислительное фосфорилирование.</p> <p>С. Перекисное окисление.</p> <p>Д. Субстратное фосфорилирование.</p> <p>Е. Фотосинтетическое фосфорилирование.</p>	
19.	<p>Укажите наиболее быстрый механизм образования АТФ, необходимый для срочного включения процесса мышечного сокращения.</p> <p>А. Генерация АТФ из креатинфосфата.</p> <p>В. Аэробный гликолиз.</p> <p>С. Гликолиз.</p> <p>Д. Гликогенолиз в мышцах.</p> <p>Е. Окисление триглицеридов</p>	
20.	<p>Синильная кислота и циниды относятся к сильнейшим ядам. В зависимости от дозы смерть наступает через несколько секунд или минут. Угнетение активности какого фермента является причиной смерти?</p> <p>А. АТФ-синтетазы.</p> <p>В. Ацетилхолинэстеразы.</p> <p>С. Каталазы.</p> <p>Д. Метгемоглобинредуктазы.</p> <p>Е. Цитохромоксидазы.</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: ПЕРЕВАРИВАНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

Пищеварение — механическая и химическая обработка пищи в желудочно-кишечном (пищеварительном) тракте — сложный процесс, при котором происходит переваривание пищи и её усвоение клетками. В ходе пищеварения происходит превращение макромолекул пищи в более мелкие молекулы, в частности, расщепление биополимеров пищи на мономеры. Этот процесс осуществляется с помощью пищеварительных (гидролитических) ферментов.

Переваривание полисахаридов на примере крахмала и гликогена

Расщепление крахмала и гликогена начинается в ротовой полости под действием α -амилазы слюны. Этот фермент расщепляет в полисахаридах внутренние α -1,4-глюкозидные 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 -глюкозидазы) 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. Таким образом, 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.

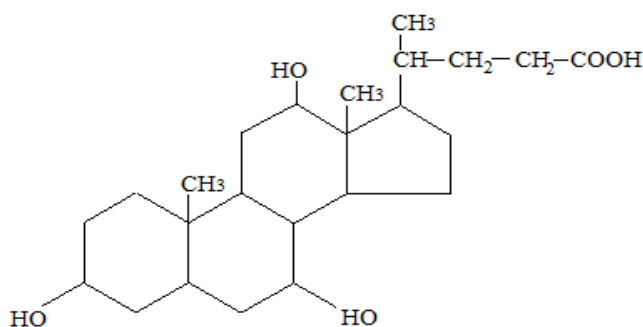
Небольшое количество глюкозы всегда циркулирует в крови и является необходимым условием нормального обмена веществ в организме. У взрослых людей содержание глюкозы в крови колеблется в узких, так называемых, гомеостатических границах, составляя в среднем 0,8-1,2 г/л или 3,33-5,55 ммоль/л. Это обеспечивается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

Переваривание липидов

Попадающие с пищей липиды подвергаются перевариванию в кишечнике. Этот процесс начинается в двенадцатиперстной кишке. Особая роль в переваривании липидов принадлежит гидролитическим ферментам поджелудочной железы и факторам активирующим их, а также желчным кислотам.

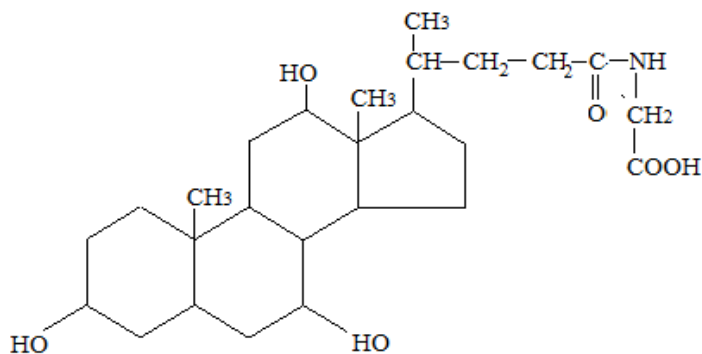
Этапу гидролитического расщепления липидов в кишечнике предшествует стадия их эмульгирования. Ее необходимость определяется тем, что, будучи нерастворимыми в воде соединениями, в процесс переваривания они должны взаимодействовать с липолитическими ферментами в водной фазе кишечного сока. Это возможно лишь в случае их эмульгирования, т.е. в условиях, при которых липиды образуют в воде устойчивую мелкодисперсную систему. Эмульгирование липидов в кишечнике происходит под влиянием желчных кислот.

Желчные кислоты образуются в печени. Их предшественником является холановая кислота. Продуктом ее превращений служат желчные кислоты: холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая и др. Наибольшее распространение из них имеет холевая кислота:



Холевая кислота

Большая часть желчных кислот находится в конъюгированном с другими соединениями состоянии. В желчи большая часть желчных кислот конъюгирована с глицином и таурином:



Гликохолевая кислота

Конъюгаты желчных кислот присутствуют в желчи в виде натриевых солей, в связи с чем при физиологических значениях pH они находятся в полностью ионизированном состоянии.

Эмульгирующие свойства желчных кислот обусловлены их поверхностно-активными свойствами. Образование комплексов нейтральных липидов с желчными кислотами сопровождается формированием устойчивой системы липидов в воде и увеличением поверхности их контакта с гидролитическими ферментами.

Вместе с тем, способность желчных кислот эмульгировать жиры не является их единственной функцией. Они принимают активное участие во всасывании липидов в кишечнике. Помимо этого, желчные кислоты являются активаторами липазы.

Переваривание эмульгированных триацилглицеролов начинается в тонком кишечнике под влиянием липазы. Этот фермент вырабатывается в поджелудочной железе в виде зимогена (профермента) – пролипазы. Пролипаза поступает в двенадцатиперстную кишку и здесь в присутствии желчных кислот и специфического белка колипазы превращается в активный фермент. Активная липаза связывается с капельками триацилглицеролов и катализирует последовательное гидролитическое отщепление жирно-кислотных остатков с образованием свободных жирных кислот и глицерина.

Переваривание фосфолипидов происходит под действием фосфолипаз поджелудочной железы и кишечного сока. Фосфолипазы обладают высокой специфичностью по отношению к типу гидролизуемой ими связи. На рис. 31 представлена схема, отражающая специфичность действия фосфолипаз на фосфолипиды.

Продуктами переваривания фосфолипидов в кишечнике являются глицерин, свободные жирные кислоты, фосфорная кислота и некоторые другие органические вещества (холин, этаноламин, серин, инозитол и др.).

2) *экзопептидазы*, которые гидролизуют концевые пептидные связи в полипептидной цепи. В зависимости от того, на каком конце пептида находится гидролизуемая связь, они, в свою очередь, делятся на две подгруппы:

- карбоксипептидазы (карбоксипептидаза А), гидролизующие С-концевую пептидную связь;
- аминопептидазы, гидролизующие N-концевую пептидную связь.

Суточная потребность питательных веществ

Организм человека обладает определенными запасами питательных веществ и поэтому может переносить ограничение их поступления и даже полное голодание. Одних питательных веществ хватает на несколько недель (белки, жиры, микроэлементы), других – на несколько часов. При сохранении ограниченного поступления питательных веществ или при усиленном расходовании их запасы в организме уменьшаются.

Суточные нормы потребности в питательных веществах [Вудли М., Уэлан А., 1995]

Калории:

- малоподвижный образ жизни
400—800 ккал/сут
- легкая физическая работа
800—1200 ккал/сут
- умеренная физическая работа
1200– 1800 ккал/сут
- продолжительная тяжелая физическая нагрузка
1800—4500 ккал/сут

Белки: 0.75-0.80 г/кг

Углеводы: 400-500 г/сут

(из них - легкоусвояемых углеводов (фруктозы, сахарозы, лактозы) - 50-100 г, клетчатки 25 г, остальное – крахмал).

Жиры: 90-100 г, из них 30% должны приходиться на растительные масла.

Незаменимые жирные кислоты:

- Линолевая: 2—4 % суточной нормы калорий
- Линоленовая: 0,5 % суточной нормы калорий

Витамины:

- тиамин (витамин В1) – 1.1 мг
- рибофлавин (витамин В2) – 1.3 мг
- никотиновая кислота

- (витамин РР) – 15 мг
 - пантотеновая кислота – 4 – 7 мг
 - пиридоксин (витамин В6) – 1,6 мг
 - биотин (витамин Н) – 30-100 мг
 - фолиевая кислота – 180-200 мкг
 - кобаламин (витамин В12) - 2 мкг
 - аскорбиновая кислота (витамин С) – 60 мг
 - витамин А – 800 мкг ретинола
 - витамин D – 200 МЕ
 - витамин Е - 8 МЕ
 - витамин К - 65 мкг
- Минеральные вещества:**
- натрий - 500 мг
 - калий - 2000 мг
 - кальций - 800мг
 - фосфор -800 мг магний - 350 мг
 - йод -150 мг
 - железо - 10 мг
 - хром - 50-200 мкг
 - марганец - 2-5 мг
 - медь -1,5-3,0 мг
 - цинк - 15 мг
 - фтор - 1,5-4мг
 - селен - 70 мкг
 - молибден – 75-200 мкг

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест	Пояснения
1.	В суточном рационе взрослого здорового человека должны быть жиры, белки, углеводы, витамины, минеральные соли и вода. Укажите количество белка (в г), обеспечивающего нормальную жизнедеятельность организма. А. 40 - 50 В. 70 -80 С. 50 - 60 D. 100 -120 Е. 10 - 20	
2.	При обследовании мужчины 45 лет, который длительно пребывает на вегетарианской растительной диете, обнаружен отрицательный азотистый баланс. Какая особенность рациона стала причиной этого? А. Избыточное количество воды В. Недостаточное количество белков С. Недостаточное количество жиров D. Недостаточное количество витаминов Е. Избыточное количество углеводов	

3.	<p>У женщины 30 лет обнаружена недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Гидролиз каких питательных веществ будет нарушен?</p> <p>А. Жиры, углеводы В. Белки С. Белки, жиры D. Белки, жиры, углеводы E. Белки, углеводы</p>	
4.	<p>4. После приема жирной пищи у больного появляются тошнота и изжога, имеет место стеаторея. Причиной такого состояния может явиться:</p> <p>А. Нехватка амилазы В. Повышенное выделение липазы С. Нарушение синтеза фосфолипазы D. Нарушение синтеза трипсина E. Нехватка желчных кислот</p>	
5.	<p>У больной наблюдаются частые поносы, особенно после употребления жирной пищи, потеря массы тела. Лабораторные исследования показали наличие стеатореи; кал гипохолический. Что может быть причиной такого состояния?</p> <p>А. Несбалансированная диета В. Обтурация желчных путей С. Воспаление слизистой оболочки тонкой кишки D. Недостаток панкреатической фосфолипазы E. Недостаток панкреатической липазы</p>	
6.	<p>У больного из-за наличия камня в общем жёлчном протоке прекратилось поступление жёлчи в кишечник. Нарушение какого из процессов наблюдается при этом?</p> <p>А. переваривание жиров В. всасывание белков С. переваривание белков D. переваривание углеводов E. всасывание углеводов</p>	
7.	<p>Поступивший с пищей гликоген гидролизовался в желудочно-кишечном тракте. Какой конечный продукт образовался в результате этого процесса?</p>	

	<p>А. Галактоза В. Фруктоза С. Лактат D. Глюкоза E. Лактоза</p>	
8.	<p>У больного, длительно страдающего хроническим энтероколитом, после употребления молока возникли метеоризм, диарея, колики. С недостатком какого фермента в кишечнике это связано?</p> <p>А. Амилаза В. Мальтаза С. Сахараза D. Гликогенсинтетаза E. Лактаза</p>	
9.	<p>Больной после приема жирной пищи чувствует тошноту, вялость; со временем появились признаки стеатореи. В крови холестерин – 9,2 ммоль/л. Причиной такого состояния является нехватка в кишечнике:</p> <p>А. Фосфолипидов В. Желчных кислот С. Триглицеридов D. Жирных кислот E. Хиломикронов</p>	
10.	<p>У больного хроническим гепатитом обнаружено значительное снижение синтеза и секреции желчных кислот. Какой процесс в наибольшей мере будет нарушен в кишечнике этого больного?</p> <p>А. Всасывание аминокислот В. переваривание белков С. Всасывание глицерина D. Переваривание углеводов E. Эмульгирование жиров</p>	
11.	<p>У новорожденного наблюдается диспепсия после кормления молоком. При замене молока раствором глюкозы симптомы диспепсии исчезают. Недостаточная активность какого фермента наблюдается у новорожденного?</p> <p>А. Амилазы В. Изомальтазы С. Сахаразы</p>	

	D. Лактазы E. Мальтазы	
12.	У больного нормально окрашенный кал, в составе которого находится большое количество свободных жирных кислот. Причиной этого явления есть нарушение следующего процесса: A. Всасывания жиров B. Желчеобразования C. Секретиции липаз D. Гидролиза жиров E. Желчевыведения	
13.	Протеолитические ферменты сока поджелудочной железы выделяются в просвет 12-перстной кишки в неактивном состоянии. Какое вещество является активатором трипсиногена? A. Карбоангидраза B. Карбоксипептидаза C. Желчные кислоты D. Трипсин E. Энтерокиназа	
14.	В больницу поступил мужчина 40 лет, у которого поставлен диагноз хронический гипоацидный гастрит. Нарушение переваривания каких нутриентов является характерным признаком данной патологии? A. Крахмала B. Фосфолипидов C. Белков D. Холестерина E. Триацилглицеридов	
15.	У новорожденного в желудке происходит “створаживание” молока, то есть превращение растворимых белков молока казеинов в нерастворимые – пара-казеины при участии ионов кальция и фермента. Какой фермент участвует в данном процессе ? A. Секретин B. Пепсин C. Гастрин D. Ренин E. Липаза	

16.	<p>После кормления новорожденного молоком матери у ребенка наблюдалась рвота, метеоризм, понос. О наследственной недостаточности какого фермента следует думать?</p> <p>А. Олиго-1,6-глюкозидазы В. Мальтазы С. Изомеразы D. Лактазы E. Пепсина</p>	
17.	<p>У пациента выявлено нарушение переваривания белков. Это может быть связано с недостаточным синтезом и секрецией поджелудочной железой:</p> <p>А. Трипсиногена В. Пепсина С. Липазы D. Дипептидазы E. Амилазы</p>	
18.	<p>Кал больного содержит много непереваренного жира и имеет серовато-белый цвет. Укажите причину этого явления:</p> <p>А. Гиповитаминоз В. Недостаток активации пепсина соляной кислотой. С. Обтурация желчного протока D. Энтерит E. Поражение эпителия кишечника</p>	
19.	<p>У больного в порции желудочного сока выявлен лактат. Укажите причину его появления:</p> <p>А. Недостаток HCl В. Избыток HCl С. Недостаток пепсина D. Недостаток гастриксина E. Недостаток ренина</p>	
20.	<p>У больного плохой аппетит, отрыжка после приёма пищи. Общая кислотность желудочного сока составляет 10 ммоль/л. Такое состояние свидетельствует о:</p> <p>А. Гипоацидном гастрите В. Гиперацидном гастрите С. Остром панкреатите</p>	

	D. Анацидном гастрите E. Язвенной болезни желудка	
21.	У больного, прооперированного по поводу "острого живота", моча приобрела коричневый цвет, количество индикана в моче превысило 90 мкмоль/сутки. По количеству индикана в моче человека можно судить: A. Об интенсивности гниения белков в кишечнике B. О снижении активности ферментных систем орнитинового цикла C. О скорости окислительного дезаминирования ароматических аминокислот D. Об интенсивности обезвреживания аммиака E. О состоянии клубочковой фильтрации почек	
22.	В организме человека химотрипсиноген секретруется в просвет кишечника поджелудочной железой и подвергается ограниченному протеолизу под действием: A. Аминопептидазы B. Энтерокиназы C. Пепсина D. Трипсина E. Карбоксипептидазы	
23.	Переваривание белков в желудке является начальной стадией разрушения белков в ЖКТ человека. Назовите ферменты желудочного сока, участвующие в переваривании белков: A. Пепсин и гастрин B. Трипсин и катепсины C. Химотрипсин и лизоцим D. Энтеропептидаза и эластаза E. Карбоксипептидаза и аминопептидаза	
24.	При хроническом панкреатите наблюдается уменьшение синтеза и секреции трипсиногена. Переваривание каких веществ нарушено? A. Разрушение жирорастворимых витаминов B. Разрушение липидов C. Разрушение углеводов	

	D. Разрушение нуклеиновых кислот E. Разрушение белков	
25.	У больной 63 лет вследствие кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт белки крови оказались доступными для действия микроорганизмов кишечника, т.е. подверглись гниению. Выберите из нижеперечисленных веществ продукт, концентрация которого увеличилась у данной больной: A. Индол B. Креатин C. Цианкобаламин D. Тиамин E. Триптофан	
26.	После приёма жирной пищи пациент чувствует дискомфорт в области кишечника, а в кале присутствуют непереваренные капли жира. Реакция мочи на желчные кислоты позитивна. Причиной такого состояния является недостаток в кишечнике: A. Хиломикронов B. Жирных кислот C. Желчных кислот D. Триглицеридов E. Фосфолипидов	
27.	После перевода новорожденного на смешанное питание у него возникла диспепсия с диареей, метеоризмом, развивается отставание в умственном развитии. Биохимическая основа данной патологии дефицит в кишечнике: A. Сахаразы и изомальтазы B. Лактазы и целобиазы C. Трипсина и химотрипсина D. Липазы и креатинкиназы E. Целлюлазы	
28.	Больной жалуется на снижение веса, боли в области желудка после приема пищи, при анализе желудочного сока общая кислотность 20 ед. Переваривание каких компонентов пищи нарушено в первую очередь? A. Фосфолипидов	

	<p>В. Белков С. Нейтральных жиров D. Олигосахаридов E. Крахмала</p>	
29.	<p>Студентка 18-ти лет имеет массу тела 50 кг. Рабочий (общий) обмен студентки составляет 11 000 кДж / с. Какой должна быть калорийность пищевого рациона студентки, если она не хочет изменений массы тела?</p> <p>A. 9 000 – 10 000 кДж / с. B. 10 000 - 11000 кДж / с. C. 10 500 – 11 500 кДж / с. D. 11 000 – 12 000 кДж / с. E. 12 000 – 13 000 кДж / с.</p>	
30.	<p>У мужчины 60-ти лет наблюдается ослабление перистальтики кишечника. Какой из перечисленных видов пищи будет стимулировать перистальтику наибольшей степени?</p> <p>A. Белый хлеб. B. Мясо. C. Сало. D. Чай. E. Черный хлеб.</p>	
31.	<p>У детей, больных на квашиоркор, наряду с другими признаками выявлены нарушение процесса образования зуба. Какой механизм лежит в основе этого явления?</p> <p>A. Избыточное поступление белковой пищи. B. Недостаточное поступление белковой пищи. C. Избыточное поступление углеводов. D. Недостаточное поступление липидов. E. Недостаточное поступление углеводов.</p>	
32.	<p>У человека существенно нарушено переваривание белков, жиров и углеводов. Снижена секреция какого пищеварительного сока, по всей вероятности, является причиной этого?</p> <p>A. Желчи. B. Кишечного.</p>	

	<p>С. Поджелудочного.</p> <p>Д. Слюны.</p> <p>Е. Желудочного.</p>	
33.	<p>Женщина 37-ми лет обратилась с жалобами на общую слабость, сонливость, апатию, отеки. После обследования установлен диагноз: эндемический зоб. Дефицит какого элемента может привести к этой патологии?</p> <p>А. Йода.</p> <p>В. Железа.</p> <p>С. Фтора.</p> <p>Д. Кальция.</p> <p>Е. Магния.</p>	
34.	<p>У больного, который выходит из состояния длительного голодания, определили обмен азота. Какой результат можно ожидать?</p> <p>А. Азотистый баланс не изменился.</p> <p>В. Азотистое равновесие.</p> <p>С. Увеличение выделения азота.</p> <p>Д. Снижение выделения азота.</p> <p>Е. Азотемия.</p>	
35.	<p>У больного камень общего желчного протока перекрыл поступление желчи до кишечника. Нарушение какого из процессов, прежде всего, при этом наблюдается?</p> <p>А. Всасывание белков.</p> <p>В. Всасывание углеводов.</p> <p>С. переваривание белков.</p> <p>Д. переваривание углеводов.</p> <p>Е. переваривание жиров</p>	
36.	<p>Переваривание белков в желудке является начальной стадией расщепления белков в пищеварительном канале человека. Назовите ферменты, которые участвуют в переварении этих веществ в желудке:</p> <p>А. Энтеропептидаза и эластаза.</p> <p>В. Карбоксипептидаза и аминопептидаза.</p> <p>С. Пепсин и гастриксин.</p> <p>Д. Трипсин и катепсины.</p> <p>Е. Химотрипсин и лизоцим.</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

ЗАНЯТИЕ № 11

1. ТЕМА: АНАЭРОБНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ – ГЛИКОЛИЗ. БИОСИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ - ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

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.32). Анаэробный распад глюкозы энергетически малоэффективен, но именно этот процесс может стать единственным источником энергии для мышечной клетки в описанной ситуации.

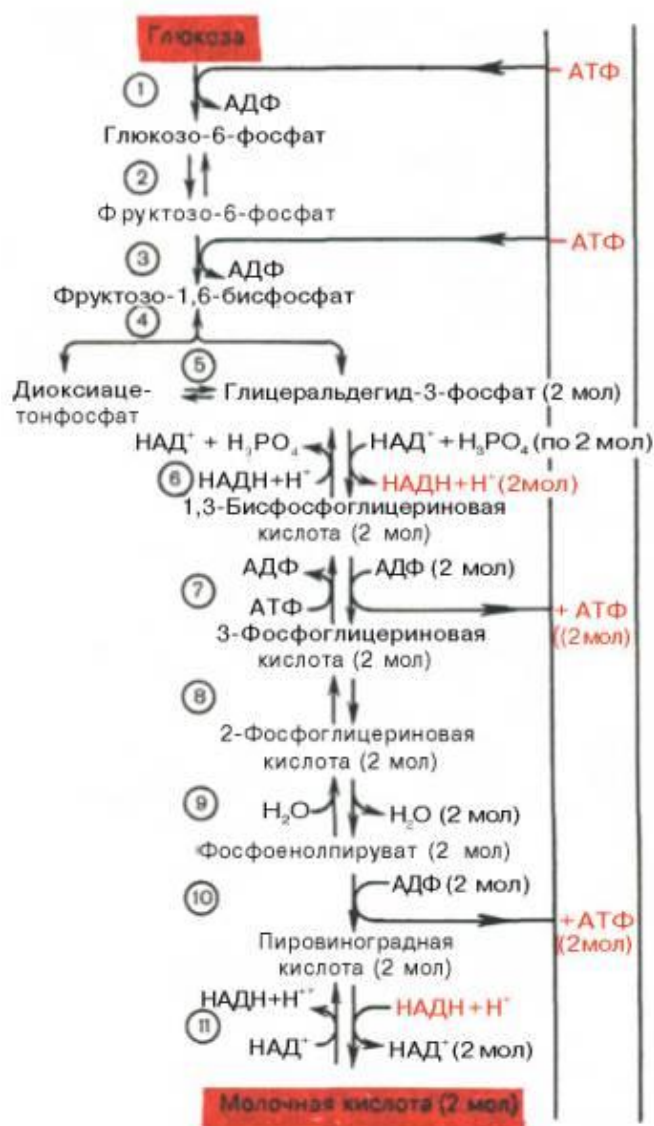


Рис.32. Анаэробный гликолиз (цифрами обозначены ферменты: 1 – гексокиназа; 2 – фосфоглюкоизомераза; 3 – фосфофруктокиназа; 4 – альдолаза; 5 – триозофосфатизомераза; 6 – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; 7 – фосфоглицераткиназа; 8 – фосфоглицеромутаза; 9 – енолаза; 10 – пируваткиназа; 11 – лактатдегидрогеназа).

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:

- ✓ гексокиназы
- ✓ фосфофруктокиназы
- ✓ пируваткиназы.

Эти ферменты катализируют необратимые реакции.

Анаэробный гликолиз активно происходит в мышцах при интенсивной работе 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.

Глюконеогенез

Глюконеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных продуктов. Такими продуктами или метаболитами являются в первую очередь молочная и пирувиноградная 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. Только 3 реакции гликолиза (гексокиназная, фосфофруктокиназная и пируваткиназная) необратимы, поэтому в процесс глюконеогенеза на 3-х этапах используются другие ферменты (рис.33).

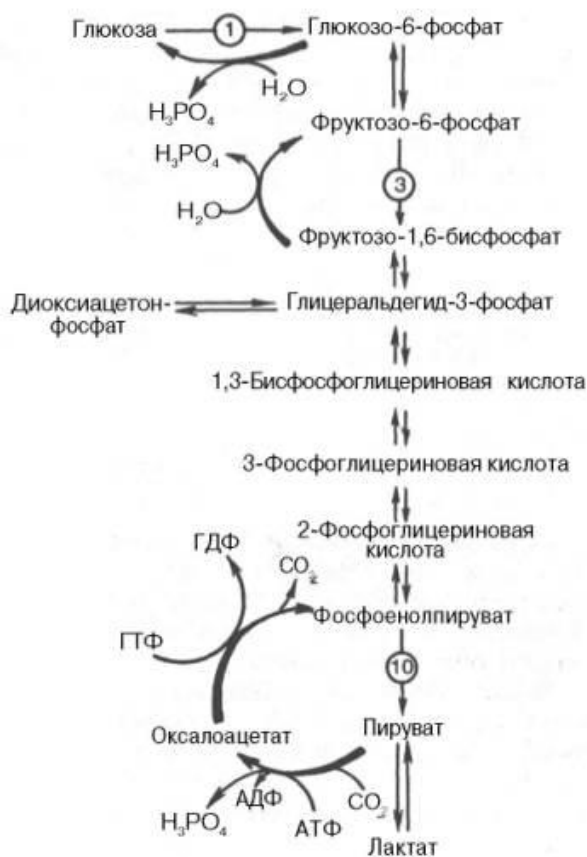


Рис.33. Гликолиз и глюконеогенез. «Жирными» стрелками указаны «обходные» пути глюконеогенеза при биосинтезе глюкозы из пирувата и лактата; цифры в кружках обозначают соответствующую стадию гликолиза.

Эффект Пастера

Эффект Пастера является полным доказательством способности метаболизма переключаться с одного направления на другой без какого-либо дополнительного вмешательства.

Эффектом Пастера называют снижение потребления глюкозы и прекращение продукции молочной кислоты клеткой в присутствии кислорода. Биохимический механизм эффекта заключается в конкуренции за пируват между пируватдегидрогеназой, превращающей пируват в ацетил-S-КоА, и лактатдегидрогеназой, превращающей пируват в лактат.

У пируватдегидрогеназы сродство гораздо выше и в обычных аэробных условиях она окисляет большую часть пируватдегидрогеназы (ПВК). Как только поступление кислорода уменьшается (недостаток кровообращения, тромбоз и т.п.) происходит следующее:

- 1 – внутримитохондриальные процессы дыхания не идут и НАДН в дыхательной цепи не окисляется;
- 2 – моментально накапливающийся в митохондриях НАДН тормозит цикл трикарбоновых кислот;
- 3 – ацетил-S-КоА не входит в ЦТК и ингибирует ПВК-дегидрогеназу.

В силу сложившихся условий ПВК не остается ничего иного как превращаться в молочную кислоту.

При наличии кислорода ингибирование пируватдегидрогеназы прекращается и она, обладая большим сродством к ПВК, выигрывает конкуренцию.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест	Пояснения
1.	<p>В клинику доставлен пациент с признаками острого алкогольного отравления. Какие изменения углеводного обмена характерны для этого состояния?</p> <p>А. В печени снижается скорость глюконеогенеза</p> <p>В. В мышцах усиливается аэробный распад глюкозы</p> <p>С. В печени усиливается глюконеогенез</p> <p>Д. В мышцах преобладает анаэробный распад глюкозы</p> <p>Е. В печени усиливается распад гликогена</p>	
2.	<p>Через некоторое время после интенсивной физической тренировки у спортсмена активируется глюконеогенез, основным субстратом которого является:</p> <p>А. Лейцин</p> <p>В. Оксалоацетат</p> <p>С. Лизин</p> <p>Д. Гликоген</p> <p>Е. Ацетил-КоА</p>	
3.	<p>Вследствие длительного голодания в организме человека быстро исчезают резервы углеводов. Какой из процессов метаболизма поддерживает при этом содержание глюкозы в крови?</p> <p>А. Глюконеогенез</p> <p>В. Пентозофосфатный цикл</p> <p>С. Аэробный гликолиз</p> <p>Д. Анаэробный гликолиз</p> <p>Е. Гликогенолиз</p>	
4.	<p>Через некоторое время после интенсивной физической тренировки у спортсмена активируется глюконеогенез. Что является его основным субстратом?</p>	

	<p>А. Аспарагиновая кислота В. Серин С. α-кетоглутарат D. Глутаминовая кислота E. Лактат</p>	
5.	<p>У больного, проходящего курс лечебного голодания, нормальный уровень глюкозы в крови поддерживается главным образом за счет глюконеогенеза. Из какой аминокислоты в печени человека наиболее активно синтезируется глюкоза?</p> <p>А. Лизин В. Аланин С. Глутаминовая кислота D. Лейцин E. Валин</p>	
6.	<p>В цитоплазме миоцитов растворено большое количество метаболитов окисления глюкозы. Назовите один из них, непосредственно превращающийся в лактат:</p> <p>А. Оксалоацетат В. Пируват С. Фруктозо-6-фосфат D. Глюкозо-6-фосфат E. Глицерофосфат</p>	
7.	<p>У девочки 7-ми лет признаки анемии. Лабораторно установлен дефицит пируваткиназы в эритроцитах. Нарушение какого процесса играет главную роль в развитии анемии у девочки?</p> <p>А. Анаэробного гликолиза В. Окислительного фосфорилирования С. Дезаминирования аминокислот D. Разложения пероксидов E. Тканевого дыхания</p>	
8.	<p>У людей после длительной физической нагрузки возникают интенсивные боли в мышцах. Какие изменения в мышцах являются наиболее вероятной причиной этого?</p> <p>А. Накопление молочной кислоты В. Накопление креатинина С. Усиление распада белков</p>	

	D. Повышенная возбудимость E. Повышение содержания АДФ	
9.	При беге на короткие дистанции у нетренированного человека возникает мышечная гипоксия. К накоплению какого метаболита в мышцах это приводит? A. Ацетил-КоА B. Оксалоацетата C. Кетоновых тел D. Лактата E. Глюкозо-6-фосфата	
10.	В эксперименте показано, что при саркоме Иенсена потребление глюкозы из приводящей к опухоли артерии значительно увеличивается, имеет место так же прирост содержания молочной кислоты в отводящей вене. О чем свидетельствует данное явление? A. Об усилении анаэробного гликолиза B. Об усилении окислительных процессов C. Об усилении окисления белков D. Об уменьшении окислительных процессов E. Об уменьшении анаэробного гликолиза	
11.	При недостатке кровообращения в период интенсивной мышечной работы в мышце в результате анаэробного гликолиза накапливается молочная кислота. Какая её дальнейшая судьба? A. Используется в тканях для синтеза жирных кислот B. Включается в глюконеогенез в печени C. Используется в мышце для синтеза аминокислот D. Удаляется через почки с мочей E. Используется в тканях для синтеза кетоновых тел	
12.	После длительной физической нагрузки во время занятий физкультурой у студентов развилась мышечная крепатура. Причиной ее возникновения стало накопление в скелетных мышцах молочной кислоты. Она образовалась после активации в организме студентов: A. Гликолиза B. Глюконеогенеза	

	С. Липолиза D. Гликогенеза E. Пентозофосфатного цикла	
13.	При голодании мышечные белки распадаются до свободных аминокислот. В какой процесс наиболее вероятно будут втягиваться эти соединения при таких условиях? A. Декарбоксилирование B. Глюконеогенез в печени C. Гликогенолиз D. Глюконеогенез в мышцах E. Синтез высших жирных кислот	
14.	У некоторых анаэробных бактерий пируват, образующийся вследствие гликолиза, превращается в этиловый спирт (спиртовое брожение). В чем биологический смысл этого процесса? A. Пополнение фонда НАД ⁺ B. Образование лактата C. Образование АДФ D. Обеспечение клетки НАДФН E. Образование АТФ	
15.	Эритроциты человека не содержат митохондрий. Какой основной путь образования АТФ в этих клетках? A. Аэробный гликолиз B. Окислительное фосфорилирование C. Аденилаткиназная реакция D. Креатинкиназная реакция E. Анаэробный гликолиз	

4. Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: АЭРОБНОЕ ОКИСЛЕНИЕ УГЛЕВОДОВ. ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ЦИКЛ ОКИСЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ. МЕТАБОЛИЗМ ФРУКТОЗЫ И ГАЛАКТОЗЫ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

АЭРОБНОЕ ОКИСЛЕНИЕ УГЛЕВОДОВ.

В процессе аэробного распада глюкозы выделяют три этапа:

- I. Распад глюкозы до пирувата (аэробный гликолиз);
- II. Окислительное декарбоксилирование пирувата;
- III. Цикл Кребса.

I этап. Аэробным гликолизом называют процесс окисления глюкозы до пировиноградной кислоты, протекающий в присутствии кислорода. Все ферменты, катализирующие реакции этого процесса, локализованы в цитозоле клетки (рис. 34).

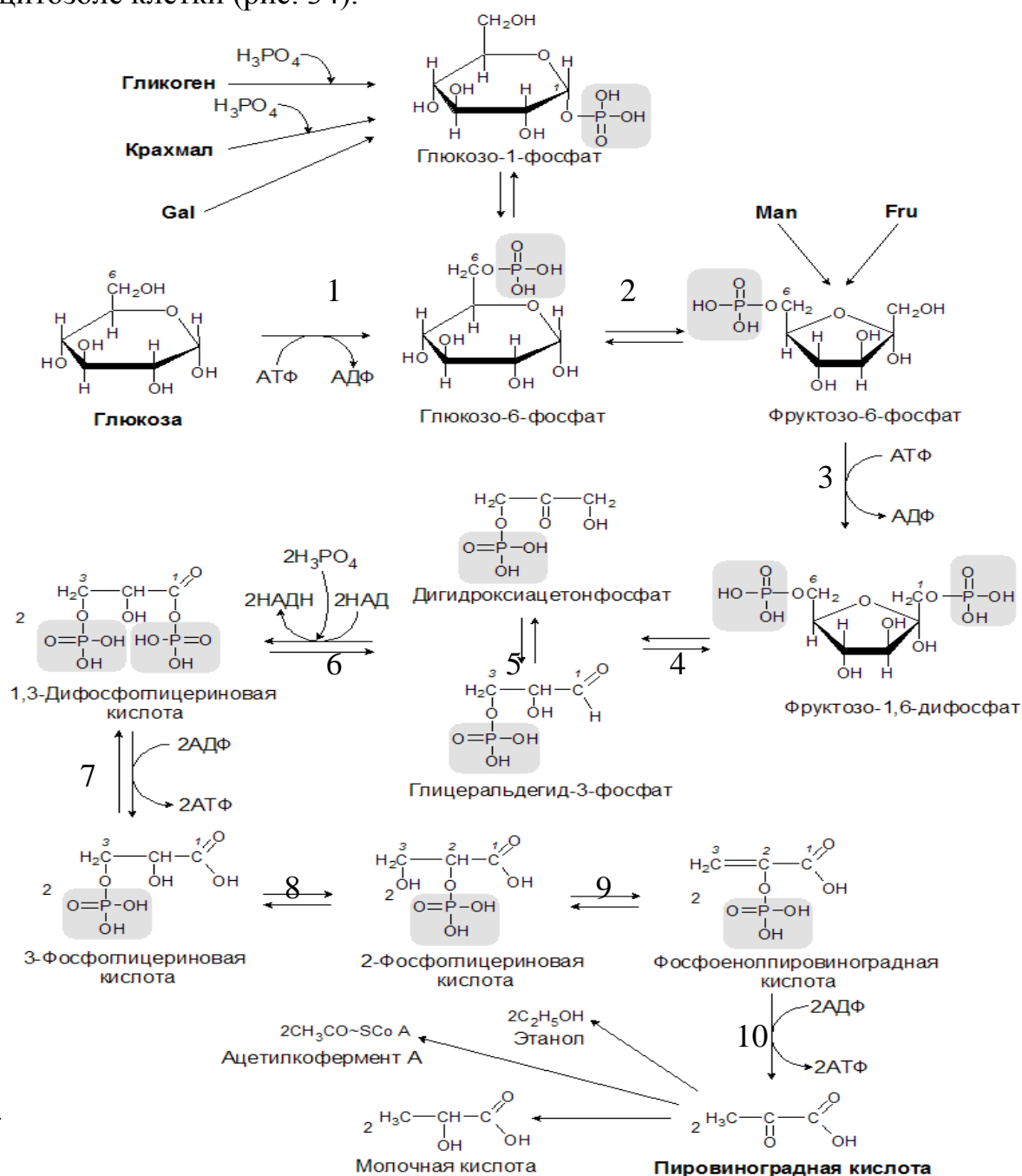


Рис. 34. Аэробный гликолиз.

Ферменты: 1. Гексокиназа. 2. Глюкозофосфатизомераза
3. Фосфофруктокиназа 4. Фруктозобисфосфатальдолаза (альдолаза).
5. Триозофосфатизомераза. 6. Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа.
7. Фосфоглицераткиназа. 8. Фосфоглицеромутаза. 9. Енолаза.
10. Пируваткиназа.

II этап. Окислительное декарбоксилирование пирувата происходит в матриксе митохондрий. Транспорт пирувата в митохондриальный матрикс через внутреннюю мембрану митохондрий осуществляется при участии специального белка-переносчика по механизму симпорта с H^+ .

Катализирует окислительное декарбоксилирование пируватдегидрогеназный комплекс, в который входят 3 фермента, а также 5 коферментов:

Фермент		Число мономеров	Кофермент	Витамин
1. Пируватдекарбоксилаза (пируватдегидрогеназа)	E ₁	120 (30 тетрамеров)	ТДФ	B ₁
2. Дигидролипоилтрансацилаза	E ₂	180 (60 тримеров)	Липоамид КоА	Липоевая кислота (ЛК) Пантотеновая кислота
3. Дигидролипоилдегидрогеназа	E ₃	12 (6 димеров)	FAD NAD ⁺	B ₂ PP

Превращение пирувата в ацетил-КоА включает 5 стадий:

Стадия I. На этой стадии пируват соединяется с ТДФ в составе E₁ и подвергается декарбоксилированию.

Пируват + E₁-ТДФ → Гидроксиэтил-ТДФ + CO₂

Стадия II. Дигидролипоилтрансацилаза (E₂) катализирует перенос атома водорода и ацетильной группы от ТДФ на окисленную форму липоиллизиновых групп с образованием ацетилтиоэфира липоевой кислоты.

Стадия III. На стадии III КоА взаимодействует с ацетильным производным E₂, в результате чего образуются ацетил-КоА и полностью восстановленный липоильный остаток, простетическая группа E₂.

Стадия IV. На стадии IV дигидролипоилдегидрогеназа (E₃) катализирует перенос атомов водорода от восстановленных липоильных групп на FAD - простетическую группу фермента E₃.

Стадия V. На стадии V восстановленный FADH₂ передаёт водород на NAD⁺ с образованием NADH.

III этап. Ацетил~SKoA окисляется в ЦТК до CO₂ и H₂O.

ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ (апотомический) ПУТЬ (ПФП), является альтернативным путем окисления глюкозы (рис. 35).

Все ферменты ПФП локализованы в цитозоле.

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

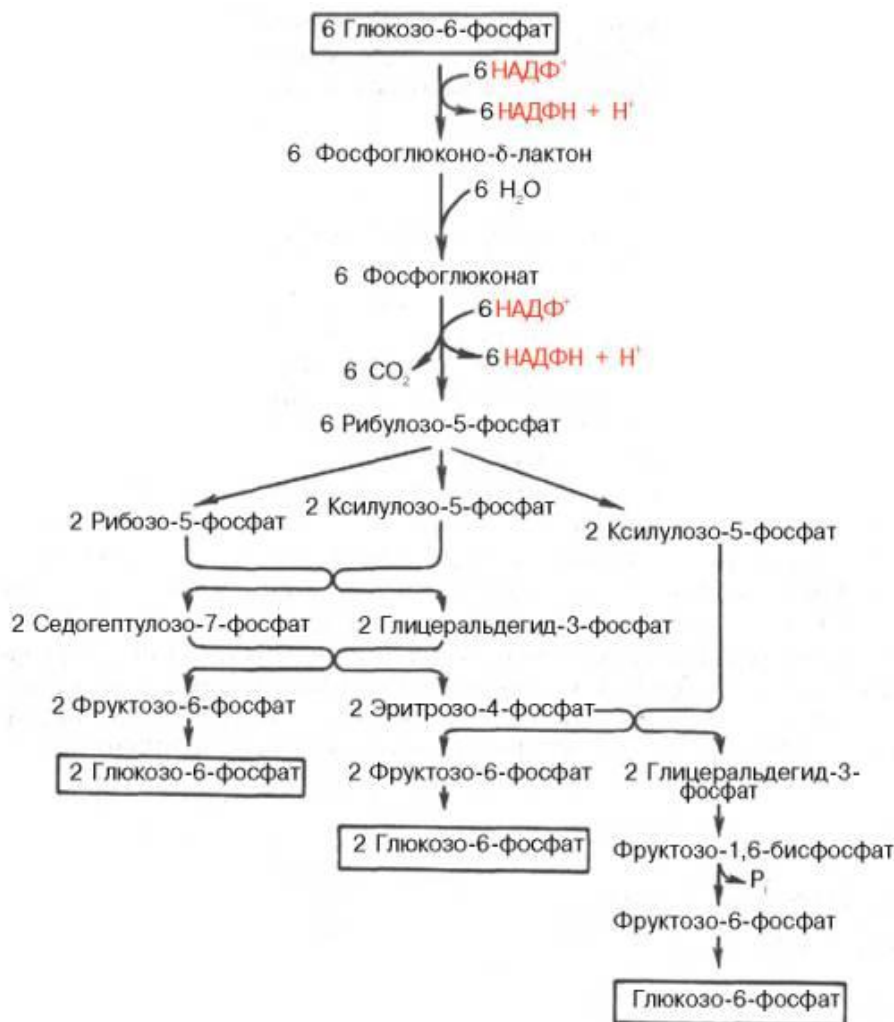


Рис. 35. Пентозофосфатный путь окисления углеводов

Значение пентозофосфатного пути окисления глюкозы

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

2. Синтез в цитоплазме клетки восстановленных форм НАДФН, которые используются для:

- синтеза жирных кислот, холестерина;
- синтеза стероидных гормонов;
- синтеза тиреоидных гормонов;
- синтеза желчных кислот в печени;
- активации витамина Д₃;
- 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 (рис. 36).

4. Неокислительная стадия образования пентоз обратима и может служить для образования гексоз из пентоз (рис. 36).



Рис. 36. 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.

Метаболизм фруктозы и галактозы в организме человека

Включение других углеводов в процесс гликолиза имеет огромное значение в реализации энергетических потребностей организма.

Метаболизм галактозы (рис. 37)

Основным источником галактозы является лактоза пищи, которая в пищеварительном тракте расщепляется до галактозы и глюкозы.



Рис. 37. Метаболизм галактозы

Метаболизм фруктозы (рис. 38)

Установлено, что фруктоза, присутствующая в свободном виде во многих фруктах и образующаяся в тонком кишечнике из сахарозы, всасываясь в тканях, может подвергаться фосфорилированию во фруктозо-6-фосфат при участии фермента гексокиназы и АТФ:

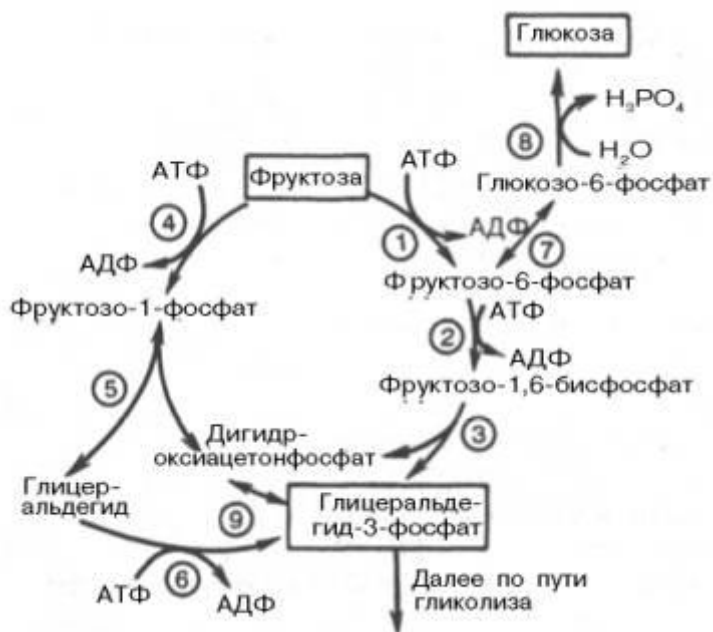


Рис. 38. Метаболизм фруктозы. Ферменты: 1 - гексокиназа; 2 - 6-фосфофруктокиназа; 3 - фруктозо-бисфосфат альдолаза; 4 - кетогексокиназа; 5 - кетозо-1-фосфат-альдолаза; 6 - триокиназа; 7 - глюкозофосфатизомераза; 8 - глюкозо-6-фосфатаза; 9 - триозофосфатизомераза.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест	Пояснения
1.	<p>При беге на длинные дистанции скелетная мускулатура тренированного человека использует глюкозу с целью получения энергии АТФ для мышечного сокращения. Укажите основной процесс утилизации глюкозы в этих условиях:</p> <p>А. Анаэробный гликолиз В. Гликогенолиз С. Аэробный гликолиз D. Глюконеогенез E. Гликогенез</p>	
2.	<p>У ребенка обнаружена галактоземия. Концентрация глюкозы в крови существенно не изменена. Дефицитом какого фермента обусловлено это заболевание?</p> <p>А. Гексокиназа В. Фосфоглюкомутаза С. Амило-1,6-глюкозидаза D. Галактокиназа E. Галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза</p>	
3.	<p>У мальчика 2-х лет наблюдается увеличение в размерах печени и селезенки, катаракта. В крови повышена концентрация сахара, однако тест толерантности к глюкозе в норме. Наследственное нарушение обмена какого вещества является причиной этого состояния?</p> <p>А. Сахарозы В. Мальтозы С. Глюкозы D. Фруктозы E. Галактозы</p>	
4.	<p>У младенца отмечается рвота и понос, общая дистрофия, гепато- и спленомегалия. При прекращении вскармливания молоком симптомы уменьшаются. Какой основной наследственный дефект будет отмечаться в патогенезе?</p> <p>А. Гиперсекреция желез внешней секреции В. Нарушение обмена фенилаланина С. Нарушение обмена галактозы D. Нарушение обмена тирозина E. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидро-</p>	

	геназы	
5.	<p>В крови ребенка обнаружено высокое содержание галактозы, концентрация глюкозы снижена. Наблюдается катаракта, умственная отсталость, развивается жировое перерождение печени. Какое заболевание имеет место?</p> <p>А. Галактоземия В. Фруктоземия С. Лактоземия D. Стероидный диабет E. Сахарный диабет</p>	
6.	<p>У больного 38 лет после приёма аспирина и сульфаниламидов наблюдается усиленный гемолиз эритроцитов, вызванный недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Нарушением образования какого кофермента обусловлена эта патология?</p> <p>А ФАДН₂ В. НАДФН С. Убихинона D. ФМНН₂ E. Пиридоксальфосфата</p>	
7.	<p>У трехгодовалого ребенка с повышенной температурой тела после приема аспирина наблюдается усиленный гемолиз эритроцитов. Врожденная недостаточность какого фермента могла вызвать у ребенка гемолитическую анемию?</p> <p>А. Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы В. Глюкозо-6-фосфатазы С. γ- глутамилтрансферазы D. Гликогенфосфорилазы E. Глицеролфосфатдегидрогеназы</p>	
8.	<p>У больного ребенка обнаружена задержка умственного развития, увеличение печени, ухудшение зрения. Врач связывает эти симптомы с дефицитом в организме галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. Какой патологический процесс имеет место у ребенка?</p> <p>А. Гипогликемия В. Галактоземия С. Гиперлактатацидемия D. Гипергликемия</p>	

	Е. Фруктоземия	
9.	<p>В крови больного обнаружено большое количество галактозы, концентрация глюкозы снижена. Отмечена умственная отсталость, помутнение хрусталика. Какое заболевание имеет место?</p> <p>А. Фруктоземия В. Сахарный диабет С. Стероидный диабет D. Лактоземия Е. Галактоземия</p>	
10.	<p>В больницу поступила работница химического предприятия с признаками отравления. В волосах этой женщины обнаружена повышенная концентрация арсената, который блокирует липоевую кислоту. Нарушение какого процесса является наиболее вероятной причиной отравления?</p> <p>А. Окислительного декарбоксилирования ПВК. В. Микросомального окисления. С. Восстановления метгемоглобина. D. Восстановления органических перекисей. Е. Обезвреживания супероксидных ионов.</p>	
11.	<p>Болезнь бери-бери (полиневрит) возникает при недостаточности тиамин - витамина В1, и нарушении углеводного обмена. Какой метаболит при этом накапливается в крови?</p> <p>А. Лактат. В. Малат. С. Пируват. D. Сукцинат. Е. Цитрат.</p>	
12.	<p>У 8-месячного ребенка наблюдаются рвота и диарея после приема фруктовых соков. Нагрузка фруктозой привела к гипогликемии. Наследственная недостаточность какого фермента является причиной состояния ребенка?</p> <p>А. Гексокиназы. В. Фосфофруктокиназы. С. Фруктозо-1-фосфатальдолазы. D. Фруктозо-1,6-дифосфатазы. Е. Фруктокиназы.</p>	

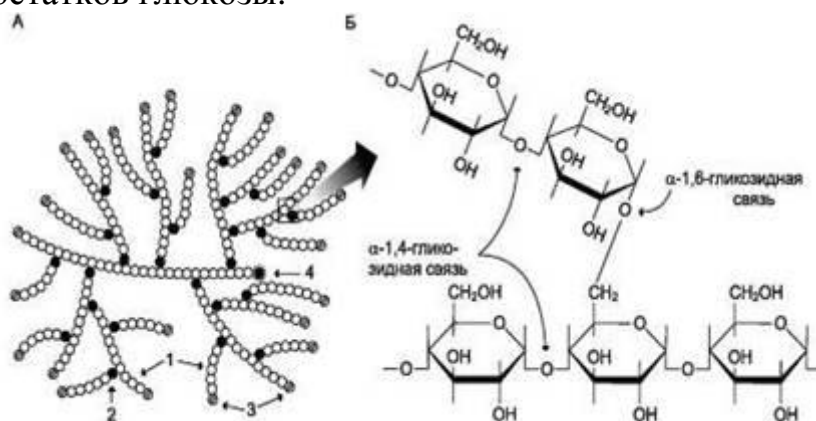
4. Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: МЕТАБОЛИЗМ ПОЛИСАХАРИДОВ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ. РЕГУЛЯЦИЯ И ПАТОЛОГИИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

Метаболизм полисахаридов (на примере гликогена). Регуляция обмена гликогена

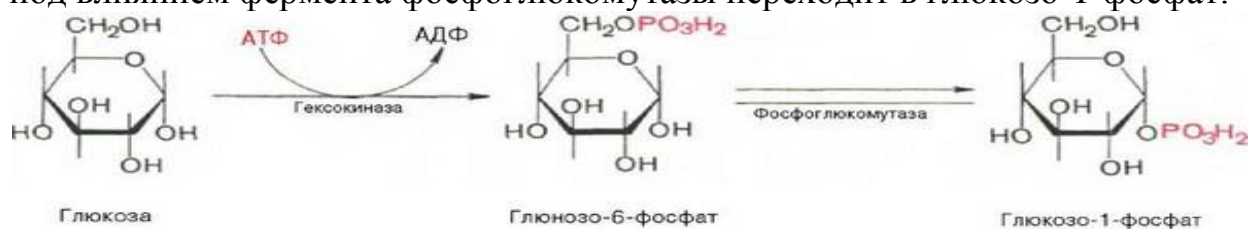
Гликоген - разветвлённый гомополимер глюкозы, в котором остатки глюкозы соединены в линейных участках α -1,4-гликозидной связью. В точках ветвления мономеры соединены α -1,6-гликозидными связями. Эти связи образуются примерно с каждым десятым остатком глюкозы. Следовательно, точки ветвления в гликогене встречаются примерно через каждые десять остатков глюкозы. Так возникает древообразная структура с молекулярной массой $>10^7$ Д, что соответствует приблизительно 50 000 остатков глюкозы.



Необходимость превращения глюкозы в гликоген связана с тем, что накопление значительного количества глюкозы в клетке привело бы к повышению осмотического давления, так как глюкоза хорошо растворимое вещество. Напротив, гликоген содержится в клетке в виде гранул и мало растворим.

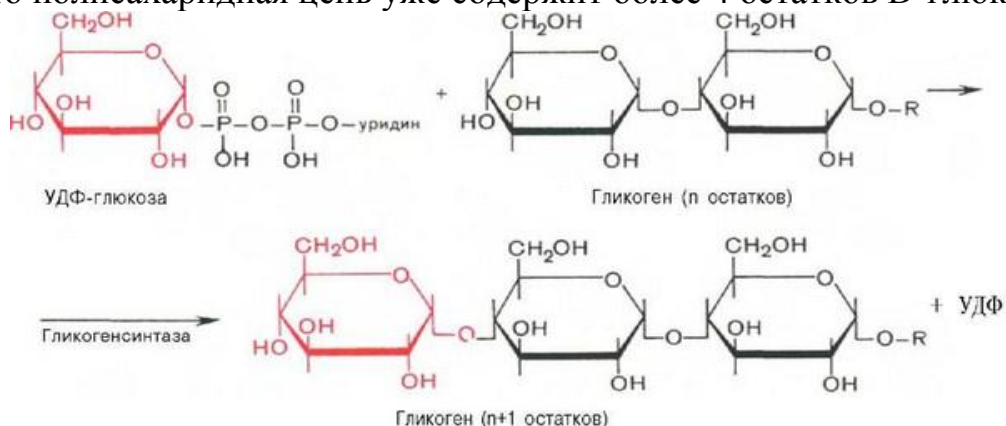
Синтез гликогена (гликогенез)

Прежде всего глюкоза подвергается фосфорилированию при участии фермента гексокиназы, а в печени — глюкокиназы. Далее глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента фосфоглюкомутазы переходит в глюкозо-1-фосфат:



Образовавшийся глюкозо-1-фосфат уже непосредственно вовлекается в синтез гликогена. На первой стадии синтеза глюкозо-1-фосфат вступает во взаимодействие с УТФ (уридинтрифосфат), образуя уридиндифосфатглю-

козу (УДФ-глюкоза) и пирофосфат. Данная реакция катализируется ферментом глюкозо-1-фосфат-уридилтрансферазой (УДФГ-пирофосфорилаза). На второй стадии происходит перенос глюкозного остатка, входящего в состав УДФ-глюкозы, на глюкозидную цепь гликогена («затравочное» количество). При этом образуется α -1,4-гликозидная связь между первым атомом углерода добавляемого остатка глюкозы и 4-гидроксильной группой остатка глюкозы цепи. Эта реакция катализируется ферментом гликогенсинтазой. Необходимо еще раз подчеркнуть, что реакция, катализируемая гликогенсинтазой, возможна только при условии, что полисахаридная цепь уже содержит более 4 остатков D-глюкозы.



Образующийся УДФ затем вновь фосфорилируется в УТФ за счет АТФ, и таким образом весь цикл превращений глюкозо-1-фосфата начинается сначала.

Образование α -1,6-гликозидных связей, имеющих в точках ветвления гликогена, катализирует фермент амило- α -1,4- α -1,6-гликозилтрансфераза. В данной реакции происходит перенос конечного олигосахаридного фрагмента, состоящего из 6 или 7 остатков глюкозы, с нередуцирующего конца одной из боковых цепей, насчитывающей не менее 11 остатков, на 6-гидроксильную группу остатка глюкозы той же или другой цепи гликогена. В результате образуется новая боковая цепь.

Распад гликогена (гликогенолиз)

Происходит в период между приемами пищи.

Высвобождение глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата из молекулы гликогена происходит в результате фосфолиза, катализируемого фосфорилазой гликогена (кофермент пиридоксальфосфат). Фермент отщепляет концевые остатки один за другим, укорачивая цепи гликогена. Однако этот фермент расщепляет только α -1,4-гликозидные связи. Связи в точке ветвления гидролизуются ферментом амило- α -1,6-гликозидазой, который отщепляет мономер глюкозы в свободном виде.

Гормональная регуляция

При повышении энергозатрат в организме в результате возбуждения ЦНС обычно происходит усиление распада гликогена и образование глюкозы. Помимо непосредственной передачи нервных импульсов к

эффекторным органам и тканям, при возбуждении ЦНС повышаются функции ряда желез внутренней секреции (мозговое вещество надпочечников, щитовидная железа, гипофиз и др.), гормоны которых активируют распад гликогена прежде всего в печени и мышцах. Эффект катехоламинов в значительной мере опосредован действием цАМФ, который активирует протеинкиназы тканей (рис. 39).

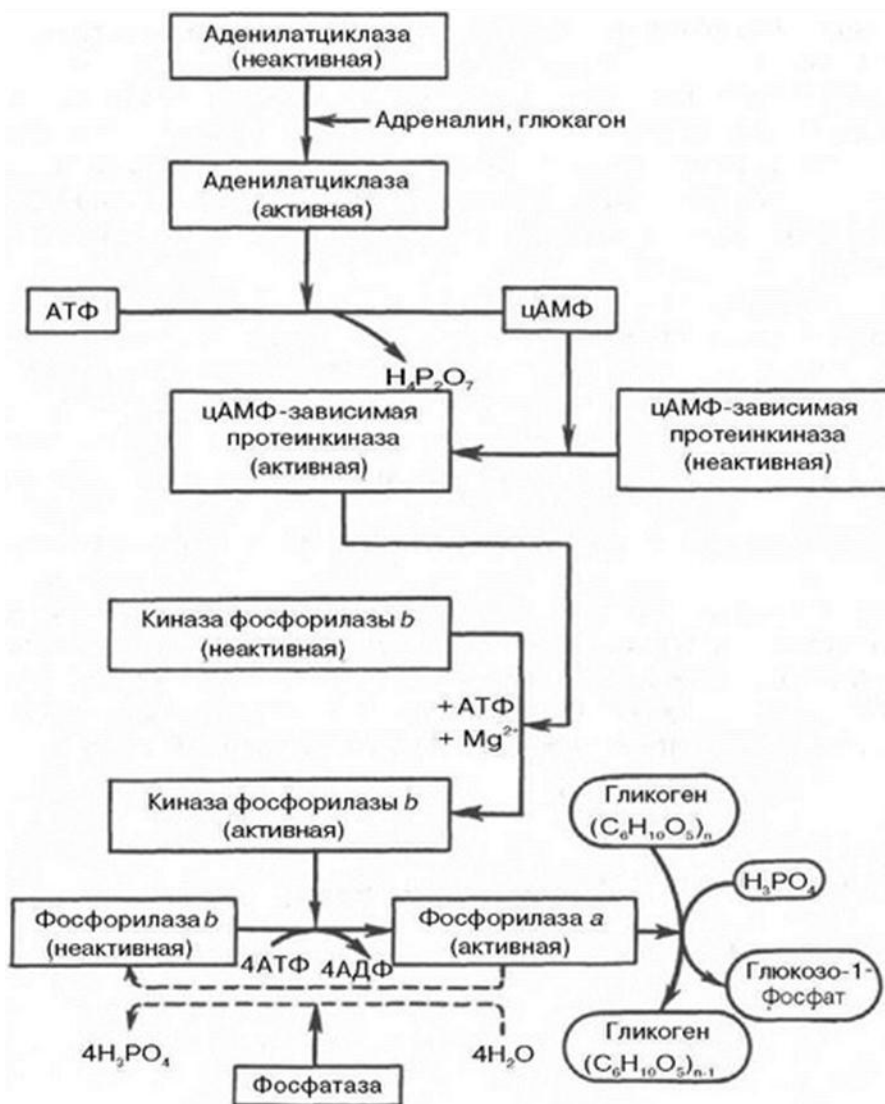


Рис. 39. Гормональная регуляция фосфоролитического отщепления остатка глюкозы от гликогена.

При участии протеинкиназ происходит фосфорилирование ряда белков, в том числе гликогенсинтазы и фосфорилазы b — ферментов, участвующих в обмене углеводов. Фосфорилированный фермент гликогенсинтаза сам по себе малоактивен или полностью неактивен, но в значительной мере активируется положительным модулятором глюкозо-6-фосфатом, который увеличивает V_{max} фермента. Эта форма гликогенсинтазы называется D-формой или зависимой формой, поскольку ее активность зависит от глюкозо-6-фосфата. Дефосфорилированная форма гликогенсинтазы, называемая также I-формой или независимой формой, активна и в отсутствие глюкозо-6-

фосфата.

Адреналин таким образом оказывает двойное действие на обмен углеводов: ингибирует синтез гликогена из УДФ-глюкозы и ускоряет распад гликогена, так как способствует образованию активной фосфоорилазы а. В целом суммарный результат действия адреналина состоит в ускорении превращения гликогена в глюкозу.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛИКОГЕНА

Гликогеновые болезни - группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов, катализирующих реакции синтеза или распада гликогена, либо нарушение регуляции этих ферментов.

1. Гликогенозы - заболевания, обусловленные дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена. Они проявляются или необычной структурой гликогена, или его избыточным накоплением в печени, сердечной или скелетных мышцах, почках, лёгких и других органах. Ниже описаны некоторые типы гликогенозов, различающихся характером и локализацией ферментного дефекта.

Следует отметить, что термин «гликогеноз» был впервые предложен К.Ф. Кори и Г.Т. Кори. Они же предложили систему нумерации этих болезней. Однако в настоящее время преобладает деление гликогенозов на 2 группы: печёночные и мышечные. Печёночные формы гликогенозов ведут к нарушению использования гликогена для поддержания уровня глюкозы в крови.

Болезнь Гирке (тип I) наблюдают наиболее часто. Описание основных симптомов этого типа гликогеноза и их причин может служить основанием для понимания симптомов всех остальных типов. Причина этого заболевания - наследственный дефект глюкозо-6-фосфатазы - фермента, обеспечивающего выход глюкозы в кровоток после её высвобождения из гликогена клеток печени. Болезнь Гирке проявляется *гипогликемией*, *гипертриацилглицеролемией* (повышением содержания триацилглицеролов), *гиперурикемией* (повышением содержания мочевой кислоты).

Гипогликемия - следствие нарушения реакции образования свободной глюкозы из глюкозо-6-фосфата. Кроме того, вследствие дефекта глюкозо-6-фосфатазы происходит накопление в клетках печени субстрата - глюкозо-6-фосфата, который вовлекается в процесс катаболизма, где он превращается в пируват и лактат. В крови повышается количество лактата, поэтому возможен ацидоз. В тяжёлых случаях результатом гипогликемии могут быть судороги. Гипогликемия сопровождается уменьшением содержания инсулина и снижением отношения инсулин/глюкагон, что, в свою очередь, ведёт к ускорению липолиза жировой ткани в результате действия глюкагона и выходу в кровь жирных кислот.

Гипертриацилглицеролемия возникает в результате снижения

активности ЛП-липазы жировой ткани - фермента, активируемого инсулином и обеспечивающего усвоение ТАГ клетками жировой ткани.

Гиперурикемия возникает в результате следующих событий:

- увеличивается содержание в клетках глюкозо-6-фосфата и его использование в пентозофосфатном пути с образованием рибозо-5-фосфата - субстрата для синтеза пуриновых нуклеотидов;
- увеличивается образование мочевой кислоты вследствие избыточного синтеза, а следовательно, и катаболизма пуриновых нуклеотидов, конечным продуктом которого является мочевая кислота;
- снижается выведение мочевой кислоты вследствие увеличения продукции лактата и изменения рН мочи в кислую сторону, что затрудняет выведение уратов - труднорастворимых солей мочевой кислоты.

При диагностике данной патологии определяют активность глюкозо-6-фосфатазы в биоптатах печени. Кроме того, используют тест со стимуляцией глюкагоном или адреналином, который в случае болезни даёт отрицательный результат, т.е. после инъекции гормона уровень глюкозы в крови изменяется незначительно.

Лечение состоит в ограничении употребления продуктов, содержащих глюкозу. Рекомендуются исключить из диеты продукты, содержащие сахарозу и лактозу, так как образующиеся из них галактоза и фруктоза после превращения в глюкозо-6-фосфат ведут к дальнейшему накоплению гликогена. Для предотвращения гипогликемии используют метод частого кормления. Этим можно предупредить симптомы гипогликемии.

Гликогеноз I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Уже в раннем периоде наиболее заметный признак - гепатомегалия. У больных детей короткое туловище, большой живот, увеличены почки. Больные дети отстают в физическом развитии.

Описанное заболевание иногда обозначают как гликогеноз типа Ia, так как существует его разновидность - тип Ib. Гликогеноз Ib представляет собой редко встречающуюся патологию, которая характеризуется тем, что дефектен фермент транслоказа глюкозо-6-фосфата, обеспечивающий транспорт фосфорилированной глюкозы в ЭР. Поэтому, несмотря на достаточную активность глюкозо-6-фосфатазы, отщепление неорганического фосфата и выход глюкозы в кровь нарушен. Клиническая картина гликогеноза типа Ib такая же, как при гликогенозе Ia.

Болезнь Форбса, Кори (тип III) весьма распространена. Она составляет 1/4 всех случаев печёночных гликогенозов. Накапливаемый гликоген аномален по структуре, так как дефектен фермент амило-1,6-глюкозидаза, гидроли-зующий гликозидные связи в местах разветвлений («деветвящий фермент», от англ. *debranching enzyme*). Недостаток глюкозы в крови проявляется быстро, поскольку гликогенолиз возможен, но в незначительном объёме. В отличие от гликогеноза I типа, лактоацидоз и гиперурикемия не отмечаются. Болезнь отличается более лёгким течением.

Болезнь Андерсена (тип IV) - крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее вследствие дефекта ветвящего фермента - амило-

1,4-1,6-глюкозилтрансферазы. Содержание гликогена в печени не сильно увеличено, но структура его изменена, и это препятствует его распаду. Молекула гликогена имеет мало точек ветвления, а также очень длинные и редкие боковые ветви. В то же время гипогликемия выражена умеренно. Болезнь развивается быстро, отягощается ранним циррозом печени и практически не поддается лечению. Дефект фермента ветвления обнаруживается не только в печени, но также в лейкоцитах, мышцах, фибробластах, но ранние и преобладающие проявления болезни обусловлены нарушением функции печени.

Болезнь Мак-Ардла (тип V) - аутосомно-рецессивная патология, при которой полностью отсутствует в скелетных мышцах активность гликогенфосфорилазы. Поскольку активность этого фермента в гепатоцитах нормальная, то гипогликемия не наблюдается (строение фермента в печени и мышцах кодируются разными генами). Тяжёлые физические нагрузки плохо переносятся и могут сопровождаться судорогами, однако при физических нагрузках гиперпродукция лактата не наблюдается, что подчёркивает значение внесмышечных источников энергии для сокращения мышц, например, таких как жирные кислоты, замещающие при данной патологии глюкозу. Хотя болезнь не сцеплена с полом, большая частота заболевания характерна для мужчин.

Болезнь Херса (тип VI) также проявляется симптомами, обусловленными поражением печени. Данный гликогеноз - следствие дефекта гликогенфосфорилазы. В гепатоцитах накапливается гликоген нормальной структуры. Течение болезни сходно с гликогенозом I типа, но симптомы выражены в меньшей степени. Сниженная активность гликогенфосфорилазы обнаруживается также в лейкоцитах. Болезнь Херса - редкий тип гликогеноза; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Дефект фосфофруктокиназы характерен для **гликогеноза VII** типа. Больные могут выполнять умеренные физические нагрузки. Течение болезни сходно с гликогенозом V типа, но основные проявления менее выражены.

Дефект киназы фосфорилазы (**тип IX**) встречается только у мальчиков, так как этот признак сцеплен с X-хромосомой.

Дефект протеинкиназы A (**тип X**), так же как и дефект киназы фосфорилазы, проявляется симптомами, сходными с болезнью Херса.

Мышечные формы гликогенозов (ненумерованные по классификации Кори) характеризуются нарушением в энергоснабжении скелетных мышц. Эти болезни проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью.

Для мышечных форм гликогенозов характерны дефект фосфоглицеромутазы и дефект M-субъединицы ЛДГ. Проявления этих патологий аналогичны болезни Мак-Ардла. Дефект фосфоглицеромутазы в мышцах описан только у одного больного.

2. Агликогенозы

Агликогеноз (гликогеноз 0 по классификации) - заболевание, возникающее в результате дефекта гликогенсинтазы. В печени и других тканях больных наблюдают очень низкое содержание гликогена. Это проявляется резко выраженной гипогликемией в постабсорбтивном периоде. Характерный симптом - судороги, проявляющиеся особенно по утрам. Болезнь совместима с жизнью, но больные дети нуждаются в частом кормлении.

3. Сахарный диабет

Сахарный диабет (Diabetes mellitus) — широко распространенное заболевание, которое наблюдается при абсолютном или относительном дефиците инсулина. Встречается в двух формах. При диабете I типа (инсулинзависимом сахарном диабете) уже в раннем возрасте происходит гибель инсулинсинтезирующих клеток. Диабет II типа (инсулиннезависимая форма) обычно проявляется в пожилом возрасте. Проявляется стойким повышением уровня глюкозы в крови с последующим повреждением всех систем, органов, тканей организма.

Одним из основных механизмов повреждения тканей при сахарном диабете является гликозилирование белков, приводящее к изменению их конформации и функций. К одним из первых признаков сахарного диабета относят увеличение в 2-3 раза количества гликозилированного гемоглобина (норма HbA1C 5,8-7,2%), сухость во рту, жажда, частое мочеиспускание, повышенный аппетит, развитие диабетической катаракты, значительное изменение массы тела, кетоацидоз, глюкозурия.

4. Нарушение обмена гликозаминогликанов (мукополисахаридозы)

Мукополисахаридозы - наследственные тяжёлые заболевания, проявляющиеся значительными нарушениями в умственном развитии детей, поражениями сосудов, помутнением роговицы, деформациями скелета, уменьшением продолжительности жизни. В основе мукополисахаридозов лежат наследственные дефекты каких-либо лизосомальных гидролаз, участвующих в катаболизме гликозаминогликанов. Эти заболевания характеризуются избыточным накоплением гликозаминогликанов в тканях, приводящим к деформации скелета и увеличению органов. Обычно поражаются ткани, в которых в норме синтезируются наибольшие количества гликозаминогликанов. В лизосомах при этом накапливаются не полностью разрушенные гликозаминогликаны, в моче обнаруживаются олигосахаридные фрагменты гликозаминогликанов.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест	Пояснения
1.	<p>Годовалый ребенок отстает в умственном развитии от своих сверстников. По утрам: рвота, судороги, потеря сознания. В крови - гипогликемия натощак. С дефектом какого фермента это может быть связано?</p> <p>А. Сахаразы В. Гликогенсинтазы С. Аргиназы D. Фосфоорилазы E. Лактазы</p>	
2.	<p>В крови пациента содержание глюкозы натощак было 5,65 ммоль/л, через 1 час после сахарной нагрузки составляло 8,55 ммоль/л, а через 2 часа - 4,95 ммоль/л. Такие показатели характерны для:</p> <p>А. Здорового человека В. Больного с тиреотоксикозом С. Больного со скрытым сахарным диабетом D. Больного с инсулинозависимым сахарным диабетом E. Больного с инсулинонезависимым сахарным диабетом</p>	
3.	<p>При исследовании крови у больного выявлена выраженная гипогликемия натощак. При исследовании биоптата печени оказалось, что в клетках печени не происходит синтез гликогена. Недостаточность какого фермента является причиной заболевания?</p> <p>А. Альдолазы В. Фруктозодинфосфатазы С. Гликогенсинтетазы D. Фосфоорилазы E. Пируваткарбоксилазы</p>	
4.	<p>Мукополисахаридоз относится к болезням накопления. Из-за отсутствия ферментов нарушается расщепление полисахаридов. У больных наблюдается повышение выделения их с мочой и накопление в одном из органоидов клеток. В каких органоидах накапливаются мукополисахариды?</p> <p>А. В лизосомах В. В комплексе Гольджи</p>	

	<p>C. В клеточном центре</p> <p>D. В эндоплазматическом ретикулуме</p> <p>E. В митохондриях</p>	
5.	<p>У женщины 62 лет развилась катаракта (помутнение хрусталика) на фоне сахарного диабета. Усиление какого процесса при диабете является причиной помутнения хрусталика?</p> <p>A. Гликозилирования белков</p> <p>B. Протеолиза белков</p> <p>C. Кетогенеза</p> <p>D. Липолиза</p> <p>E. Глюконеогенеза</p>	
6.	<p>Больная 46 лет жалуется на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, общую слабость. При биохимическом обследовании выявлена гипергликемия и кетонемия. В моче – глюкоза, кетоновые тела. На электрокардиограмме диффузные изменения в миокарде. У больной вероятен диагноз:</p> <p>A. Сахарный диабет</p> <p>B. Алиментарная гипергликемия</p> <p>C. Острый панкреатит</p> <p>D. Несахарный диабет</p> <p>E. Ишемическая болезнь сердца</p>	
7.	<p>У больного сахарным диабетом после введения инсулина наступила потеря сознания, наблюдаются судороги. Какой результат биохимического анализа крови на содержание сахара?</p> <p>A. 3,3 ммоль/л</p> <p>B. 5,5 ммоль/л</p> <p>C. 1,5 ммоль/л</p> <p>D. 10 ммоль/л</p> <p>E. 8 ммоль/л</p>	
8.	<p>У человека содержание глюкозы в крови 15 ммоль/л (порог реабсорбции – 10 ммоль/л). Следствием этого будет:</p> <p>A. Уменьшение диуреза</p> <p>B. Уменьшение секреции вазопрессина</p> <p>C. Уменьшение секреции альдостерона</p> <p>D. Уменьшение реабсорбции глюкозы</p> <p>E. Глюкозурия</p>	

9.	<p>В крови пациента содержание глюкозы натощак 5,6 ммоль/л, через час после сахарной нагрузки – 13,8 ммоль/л, а через 3 часа – 9,2 ммоль/л. Для какой патологии характерны такие показатели?</p> <p>А. Скрытой формы сахарного диабета В. Тиреотоксикоза С. Характерно для здорового человека D. Акромегалии E. Болезни Иценко-Кушинга</p>	
10.	<p>Ребёнок вялый апатичный. Печень увеличена, при её биопсии обнаружен значительный избыток гликогена. Концентрация глюкозы в крови ниже нормы. В чём причина сниженной концентрации глюкозы в крови этого ребёнка?</p> <p>А. Дефицит гена, который отвечает за синтез глюкозо-1-фосфат-уридилтрансферазы В. Снижена (отсутствует) активность глюкозо-6-фосфатазы в печени С. Снижена (отсутствует) активность глюкокиназы в печени D. Снижена (отсутствует) активность гексокиназы в печени</p>	
11.	<p>У ребенка наблюдается задержка физического и умственного развития, глубокие нарушения со стороны соединительной ткани внутренних органов, в моче обнаружены кератансульфаты. Обмен каких веществ нарушен?</p> <p>А. Эластина В. Коллагена С. Фибронектина D. Гиалуроновой кислоты E. Гликозаминогликанов</p>	
12.	<p>Характерным признаком гликогеноза является боль в мышцах при физической работе. В крови больного регистрируется гипогликемия. Врожденная недостаточность какого фермента обуславливает данную патологию?</p> <p>А. Гликогенфосфорилазы В. Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы С. Альфа-амилазы</p>	

	D. Гамма-амилазы E. Лизосомальной гликозидазы	
13.	<p>При превращении глюкозы в пентозном цикле образуются фосфаты различных моносахаридов. Какое из этих веществ может быть использовано для синтеза нуклеиновых кислот?</p> <p>A. Эритрозо-4-фосфат. B. Ксилулозо-5-фосфат. C. Рибозо- 5-фосфат. D. Рибулозо-5-фосфат. E. Седогептулозо- 7-фосфат.</p>	
14.	<p>Уровень какого белка плазмы крови позволяет ретроспективно (за предыдущие 4-8 недель до обследования) оценить уровень гликемии, если пациент болен сахарным диабетом, который сопровождается гипергликемией натощак более 7,2 ммоль / л?</p> <p>A. Альбумина. B. Гликозилированного гемоглобина. C. С-реактивного белка. D. Церулоплазмина. E. Фибриногена.</p>	
15.	<p>Определите вид патологии, для которой характерны такие признаки, как отсутствие глюкозо-6-фосфатазы, гипогликемия и гепатомегалия у ребенка с точечной мутацией генов:</p> <p>A. Болезнь Аддисона. B. Болезнь Гирке. C. Болезнь Кори. D. Болезнь Мак-Ардла. E. Болезнь Паркинсона.</p>	
16.	<p>У беременной в возрасте 30 лет при исследовании ферментов в клетках амниотической жидкости выявлена недостаточная активность β-глюкуронидазы. Какой патологический процесс наблюдается:</p> <p>A. Агликогеноз. B. Гликогеноз. C. Коллагеноз. D. Липидоз. E. Мукополисахаридоз.</p>	

17.	<p>В результате голодания после травмы челюсти развилась кетонемия. Как быстро и эффективно устранить это явление?</p> <p>А. Ввести гидролизат белка. В. Ввести глюкозу. С. Ввести инсулин. D. Ввести комплекс витаминов. E. Ввести физиологический раствор.</p>	
18.	<p>Какие патологические компоненты обнаружены при лабораторном исследовании мочи пациентки, которая лечится в эндокринологическом отделении с диагнозом сахарный диабет, жалуется на жажду и повышенный аппетит?</p> <p>А. Билирубин, уробилин. В. Белок, аминокислоты. С. Белок, креатин. D. Глюкоза, кетоновые тела. E. Кровь.</p>	
19.	<p>Гипергликемия развивается при хронической передозировке глюкокортикоидов у больного. Укажите процесс углеводного обмена, за счет которого растет концентрация глюкозы:</p> <p>А. Аэробное окисление глюкозы. В. Гликогенез. С. Гликогенолиз. D. Глюконеогенез. E. Пентозофосфатный цикл.</p>	
20.	<p>Для стероидного диабета (болезни Иценко-Кушинга) характерными признаками являются гипергликемия, гипохлоремия. Какой из перечисленных ниже процессов активизируется в первую очередь?</p> <p>А. Гликогенолиз. В. Гликолиз. С. Глюконеогенез. D. Реабсорбция глюкозы. E. Транспорт глюкозы в клетку.</p>	
21.	<p>Больная 58 лет поступила в тяжелом состоянии: сознание помрачено, кожа сухая, глаза впалые, цианоз, запах гнилых яблок изо рта. Глюкоза крови 15,1 ммоль/л, в моче 3,5% глюкозы. Что является причиной такого</p>	

	состояния? А. Анафилактический шок. В. Гипергликемическая кома. С. Гиповолемическая кома. D. Гипогликемическая кома. E. Уремическая кома.	
22.	У ребенка 2-х лет диагностирована болезнь Гирке, которая проявляется тяжелой гипогликемией. Причиной такого состояния является отсутствие фермента глюкозо-6-фосфатазы. С нарушением какого процесса связана эта патология? А. Гликолиза. В. Глюконеогенеза. С. Кетогенеза. D. Мобилизации гликогена. E. Синтеза гликогена.	

4. Литература. см. страницу 189.

ЗАНЯТИЕ №14

1. ТЕМА: ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ. ОБМЕН ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ И ФОСФОЛИПИДОВ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

Транспорт липидов в крови осуществляется посредством липопротеинов. Липопротеины - это сферические частицы, в которых можно выделить гидрофобную сердцевину, состоящую из триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХС), и амфифильную оболочку, в составе которой – фосфолипиды, гликолипиды и белки (рис.40).

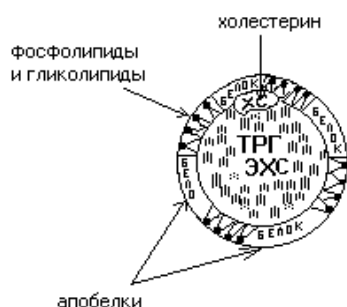


Рис.40 СХЕМА СТРОЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВОЙ ЧАСТИЦЫ

Белки оболочки называются апобелками. Холестерин (ХС) обычно занимает промежуточное положение между оболочкой и сердцевиной. Компоненты частицы связаны слабыми типами связей и находятся в состоянии постоянной диффузии – способны перемещаться друг относительно друга.

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.

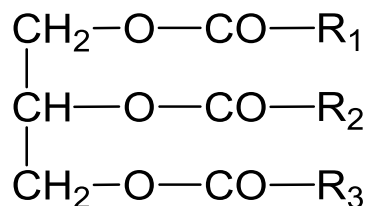
- **Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)** – переносят преимущественно триацилглицеролы, синтезированные в печени (эндогенные).

- **Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)** – транспортируют преимущественно свободный и эстерифицированный холестерол. Проведенные в разных странах мира исследования на больших группах людей показали, что увеличение содержания общего холестерина в крови является независимым фактором риска развития ИБС как у мужчин, так и у женщин. Доказано также, что высокий уровень холестерина ЛПНП, а также ЛПОНП и гипертриглицеридемия являются значительными факторами риска атеросклероза и ИБС.

- **Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)** – переносят преимущественно фосфолипиды и эфиры стерина. Способствуют выходу холестерина из сосудистой стенки и препятствуют накоплению его в клетках, в связи с чем рассматриваются как антиатерогенные липопротеины.

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 (ТАГ) представляют собой сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот:



где R₁, R₂, R₃ – остатки жирных кислот.

ТАГ 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.

В молекулах нейтральных жиров и фосфолипидов глицерол и высшие жирные кислоты соединены между собой сложноэфирными связями. Указанные связи также соединяют холестерол с высшими жирными кислотами в эфирах холестерола.

Синтез жиров в печени и жировой ткани стимулируется инсулином. Мобилизация жира активируется в тех случаях, когда глюкозы недостаточно для обеспечения энергетических потребностей организма: в постабсорбтивный период, при голодании и физической работе под действием гормонов глюкагона, адреналина, соматотропина. Жирные кислоты поступают в кровь и используются тканями как источники энергии.

Синтез триацилглицеролов в печени и жировой ткани представлен ниже на схеме (рис.41).

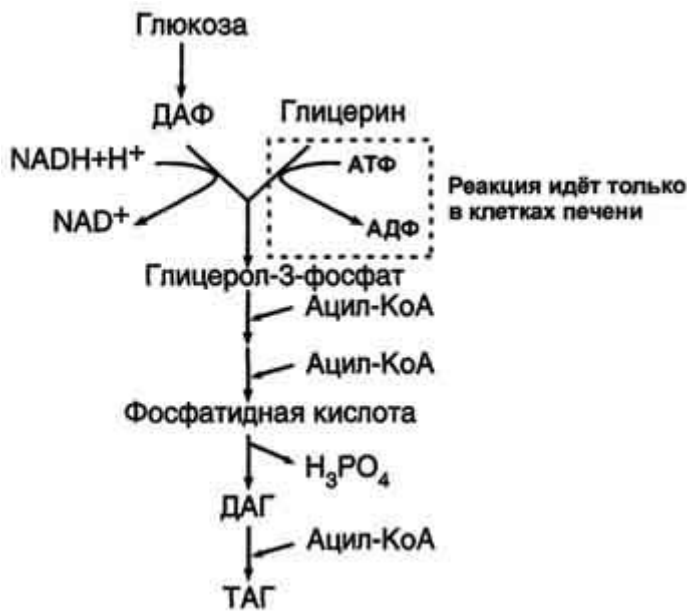


Рис.41. Синтез триацилглицеролов (ТАГ). ДАФ (дигидроксиацетонфосфат), ДАГ (диацилглицеролы), ТАГ (триацилглицеролы).

Синтез фосфолипидов

Биосинтез фосфолипидов по сравнению с синтезом ТАГ имеет существенные особенности. Они заключаются в дополнительной активации компонентов ФЛ – фосфатидной кислоты или холина и этаноламина. Выделяют несколько вариантов:

1 вариант

Холин и этаноламин используются повторно и не катаболизируются. Активация холина (или этаноламина) происходит через промежуточное образование фосфорилированных производных с последующим присоединением ЦМФ. В следующей реакции фосфохолин (или фосфоэтанолламин) переносится на ДАГ. Этот путь особенно характерен для легких и кишечника, но идет и в других тканях (рис.42).

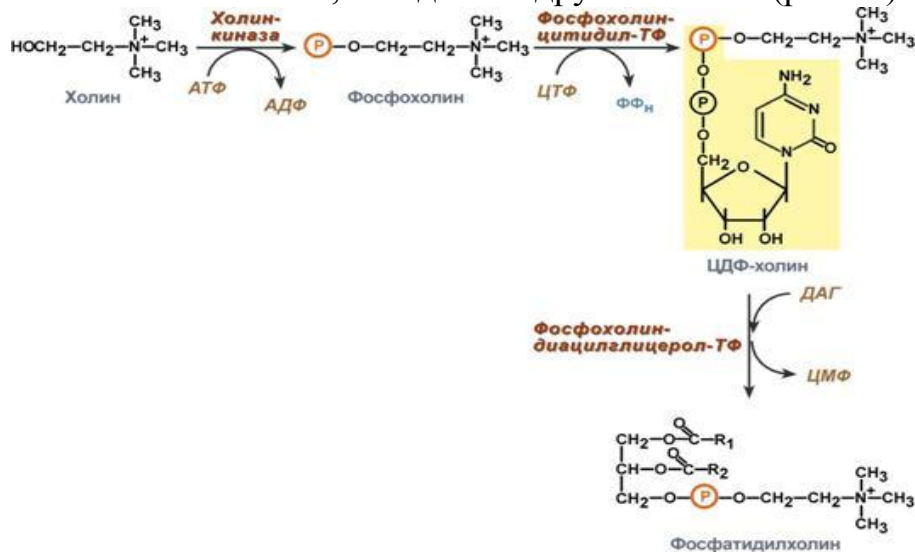


Рис.42. Реакции синтеза фосфолипидов с использованием 1,2-ДАГ на примере фосфатидилхолина

2 вариант

В данном случае холин не встраивается в готовом виде, а образуется в ряде реакций. Активация фосфатидной кислоты заключается в присоединении к ней ЦМФ с образованием ЦДФ-ДАГ. Далее к нему присоединяется шестиатомный спирт инозитол или серин с образованием фосфатидинозитола и фосфатидилсерина. Синтезированный фосфатидилсерин подвергается декарбоксилированию с образованием фосфатидилэтанолamina. Последний метилируется при участии S-аденозилметионина в фосфатидилхолин (рис.43).

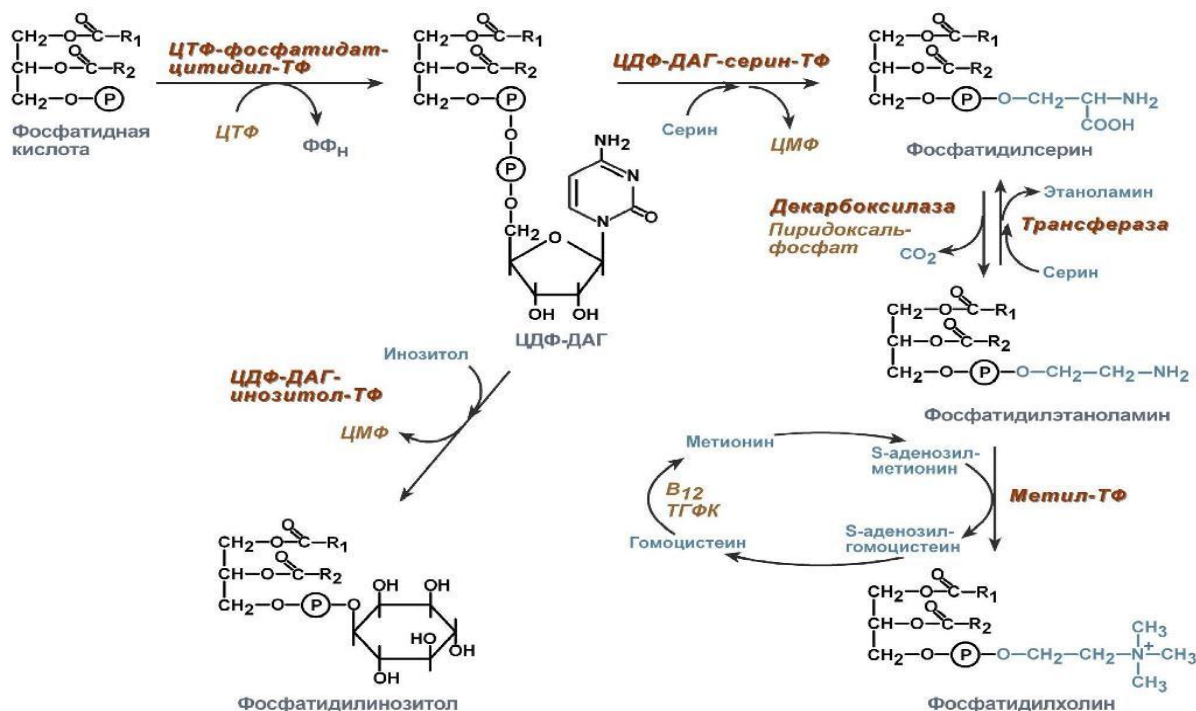


Рис.43. Реакции синтеза фосфолипидов с использованием фосфатидной кислоты

3 вариант

Между фосфатидилэтанолaмином и серином может происходить реакция с образованием в результате реакции фосфатидилсерина и свободного этанолaмина.

Липотропные вещества

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.

Любые вещества, способствующие синтезу ФЛ и препятствующие синтезу ТАГ, называются липотропными факторами. К ним относятся:

1. Структурные компоненты фосфолипидов: полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, серин, холин, этанолaмин.
2. Метионин – донор метильных групп, полученных в обмене серина и глицина, для синтеза холина и фосфатидилхолина.

3. Витамины:

пиридоксин (В6), способствующий образованию ФЭА из ФС.

цианкобаламин (В12) и фолиевая кислота, участвующие в образовании активной формы метионина, и, следовательно, в синтезе фосфатидилхолина

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест	Пояснения
1.	У работника химчистки обнаружена жировая дистрофия печени. Нарушение синтеза какого вещества в печени может привести к данной патологии? А. Холевой кислоты В. Фосфатидилхолина С. Тристеарина D. Фосфатидной кислоты E. Мочевины	
2.	При обследовании у больного обнаружено повышенное содержание липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Какое заболевание можно ожидать у этого больного? А. Атеросклероз В. Повреждение почек С. Воспаление легких D. Острый панкреатит E. Гастрит	
3.	При жировой инфильтрации печени нарушен синтез фосфолипидов. Укажите, какое из приведенных веществ может усиливать процессы метилирования в процессе синтеза фосфолипидов? А. Аскорбиновая кислота В. Цитрат С. Метионин D. Глицерин E. Глюкоза	
4.	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? А. Глюкозы В. Глицина С. Витамина С D. Холестерина Е. Метионина	
5.	У мужчины 35 лет феохромоцитома. В крови определяется повышенный уровень адреналина и норадреналина, концентрация свободных жирных кислот увеличилась в 11 раз по отношению к норме. Укажите, активация какого фермента под влиянием адреналина увеличивает скорость липолиза? А. Триацилглицероллипазы В. Липопротеинлипазы С. Фосфолипазы А ₂ D. Фосфолипазы С Е. Холестеролэстеразы	
6.	Какой из перечисленных гормонов снижает скорость липолиза в жировой ткани? А. Гидрокортизон В. Адреналин С. Инсулин D. Соматотропин Е. Норадреналин	
7.	У экспериментального животного, находящегося на безбелковом рационе, развилась жировая инфильтрация печени, в частности, вследствие дефицита метилирующих агентов. Назовите метаболит, образование которого нарушено у подопытного животного: А. Холина В. ДОФА С. Холестерина D. Ацетоацетата Е. Линолевой кислоты	
8.	В организме человека основным местом депонирования триацилглицеролов (ТГ) является жировая ткань. Однако их синтез может проходить и в печени. В виде какой	

	<p>транспортной формы ТГ переносятся из печени в жировую ткань?</p> <p>А. ЛПВП В. Хиломикрон С. ЛПНП D. ЛПОНП E. Комплекса с альбуминами</p>	
9.	<p>Человека укусила змея. Он начинает задыхаться, в крови усиленный гемолиз эритроцитов. Действие токсичных компонентов змеиного яда приводит к:</p> <p>А.Образованию лизолецитина В.Ацидозу С.Полиурии D.Развитию алкалоза E.Образованию триглицеридов</p>	
10.	<p>При нарушении синтеза фосфолипидов развивается жировая инфильтрация печени. Укажите, какое из перечисленных веществ может усиливать синтез фосфолипидов через стимуляцию процесса метилирования?</p> <p>А.Метионин В.Аскорбиновая кислота С.Глюкоза D.Глицерин E. Цитрат</p>	
11.	<p>При недостаточном поступлении в организм человека липотропных факторов у него развивается жировая инфильтрация печени. Какое из приведенных веществ следует отнести к липотропным веществам?</p> <p>А. Холин В.Холестерин С.Триацилглицериды D.Жирные кислоты E.Рибофлавин</p>	
12.	<p>В крови больных сахарным диабетом наблюдается увеличение содержания свободных жирных кислот. Причиной этого может быть:</p> <p>А.Накопление в цитозоле пальмитоил-КоА В.Повышение активности триглицеридлипазы адипоцитов</p>	

	С.Активация утилизации кетоновых тел	
	Д.Активация синтеза аполипопротеинов А-1, А-2, А-4.	
	Е.Снижение активности лецитин-холестерол-ацилтрансферазы плазмы крови	

4.Литература. см. страницу 189.

1. ТЕМА: ОБМЕН ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ.

β-окисление жирных кислот протекает в митохондриях, куда кислоты транспортируются из цитозоля с помощью карнитина. Процесс β-окисления ВЖК является циклическим. За каждый оборот цикла от жирной кислоты отщепляется 2 углеродных атома в виде ацетильного остатка (рис.44).

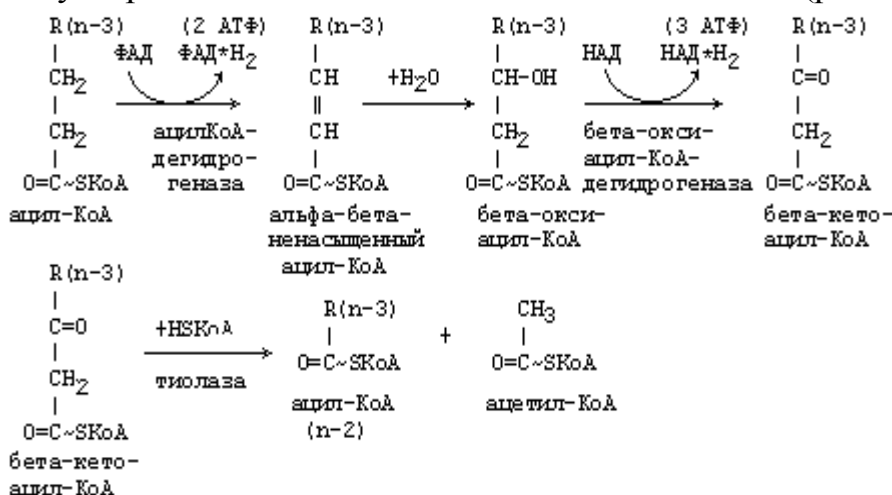
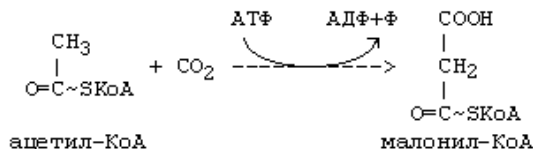


Рис.44. β-окисление высших жирных кислот

После этого укороченный на 2 углеродных атома ацил-КоА снова подвергается окислению (вступает в новый цикл реакций β-окисления). Образующийся ацетил-КоА может дальше вступить в цикл трикарбоновых кислот, синтез ВЖК, синтез кетонových тел и холестерина.

СИНТЕЗ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Субстратом синтеза ВЖК является ацетил-КоА. Однако, в ходе синтеза жирных кислот (ЖК) в каждом цикле удлинения используется не сам ацетил-КоА, а его производное - малонил-КоА.



Эту реакцию катализирует фермент ацетил-КоА-карбоксилаза - ключевой фермент в мультиферментной системе синтеза ЖК. Активность фермента регулируется по типу отрицательной обратной связи. Ингибитором является продукт синтеза: ацил-КоА с длинной цепью (n=16) - пальмитоил-КоА. Активатором является цитрат. В состав небелковой части этого фермента входит витамин Н (биотин).

В дальнейшем в ходе синтеза жирных кислот происходит поэтапное удлинение молекулы ацил-КоА на 2 углеродных атома за каждый этап за счет малонил-КоА, который в этом процессе удлинения теряет CO₂.

После образования малонил-КоА основные реакции синтеза жирных кислот катализируются одним ферментом - синтетазой жирных кислот (фиксирован на мембранах эндоплазматического ретикулума). Синтетаза жирных кислот содержит 7 активных центров и АПБ (ацилпереносящий белок). Участок, связывающий малонил-КоА, содержит небелковый компонент – витамин В₃ (пантотеновую кислоту). Последовательность одного цикла реакций синтеза ВЖК представлен на рис.45.

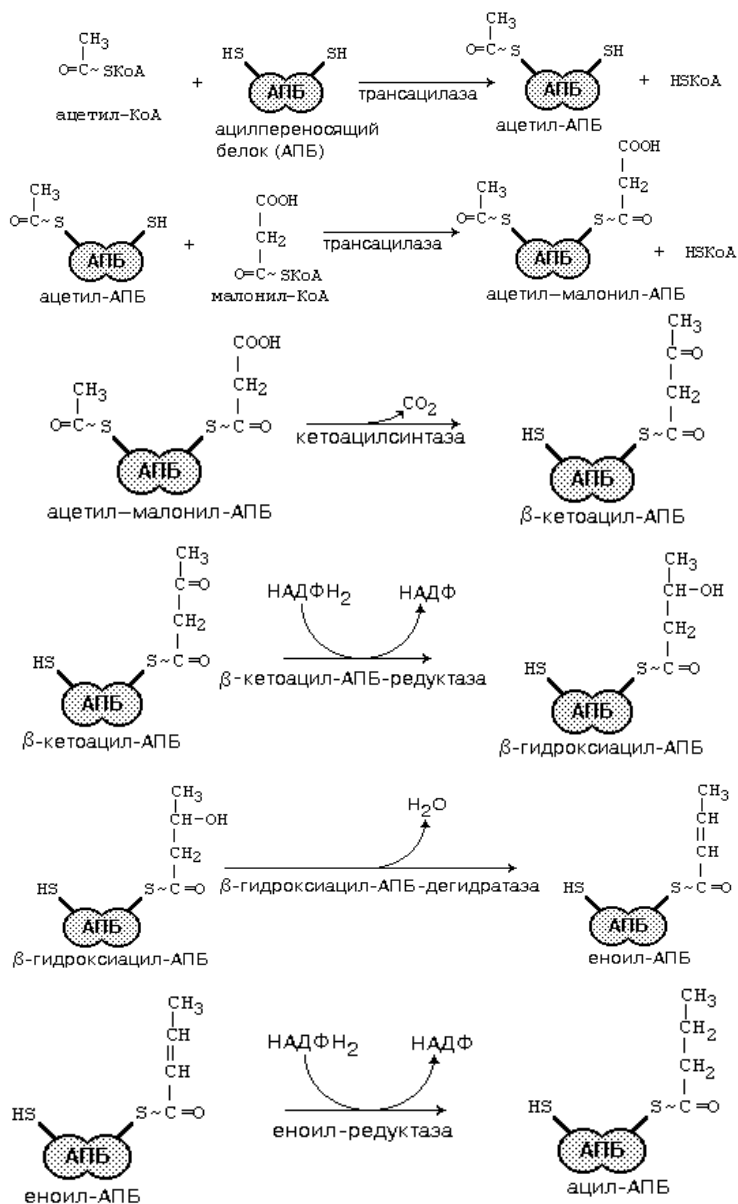


Рис.45. Реакции синтеза высших жирных кислот

После окончания цикла ацил-АПБ вступает в следующий цикл синтеза. К свободной SH-группе ацилпереносящего белка присоединяется новая молекула малонил-КоА. Затем происходит отщепление ацильного остатка, он переносится на малонильный остаток (с одновременным декарбоксилированием) и цикл реакций повторяется.

Таким образом, углеводородная цепочка будущей жирной кислоты постепенно растет (за каждый цикл – на два углеродных атома). Это

происходит до момента, пока она не удлинится до 16 углеродных атомов (в случае синтеза пальмитиновой кислоты) или более (синтез других жирных кислот). Вслед за этим происходит тиолиз и образуется в готовом виде активная форма жирной кислоты – ацил-КоА.

Для нормального течения синтеза высших жирных кислот необходимы следующие условия:

- 1) Поступление углеводов, при окислении которых образуются необходимые субстраты и НАДФН₂.
- 2) Высокий энергетический заряд клетки – высокое содержание АТФ, которое обеспечивает выход цитрата из митохондрий в цитоплазму.

Сравнительная характеристика β-окисления и синтеза высших жирных кислот:

1. β-окисление протекает в митохондриях, а синтез жирных кислот протекает в цитоплазме на мембранах эндоплазматического ретикулума. Однако, образовавшийся в митохондриях ацетил-КоА через мембраны сам проходить не может. Поэтому существуют механизмы транспорта ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму с участием ферментов цикла Кребса (рис.46).

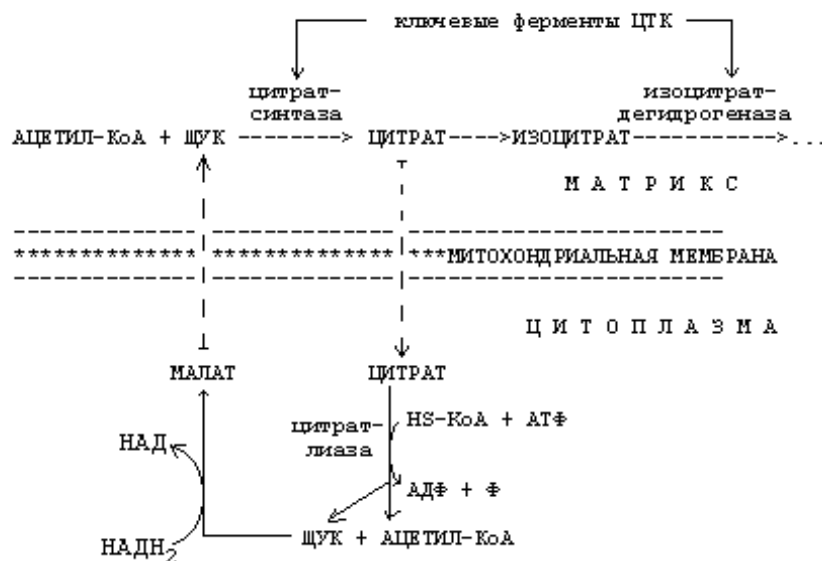


Рис.46. Механизм транспорта ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму.

Ключевыми ферментами ЦТК являются цитратсинтаза и изоцитратдегидрогеназа. Основные аллостерические регуляторы этих ферментов - это АТФ и АДФ. Если в клетке много АТФ, то АТФ выступает как ингибитор этих ключевых ферментов. Однако изоцитратдегидрогеназа угнетается АТФ сильнее, чем цитратсинтаза. Это приводит к накоплению цитрата и изоцитрата в матриксе митохондрии. При накоплении цитрат выходит из митохондрии в цитоплазму. В цитоплазме есть фермент цитратлиаза. Этот фермент расщепляет цитрат на ЩУК и ацетил-КоА.

Таким образом, условием для выхода ацетил-КоА из митохондрии в

цитоплазму является хорошее обеспечение клетки АТФ. Если АТФ в клетке мало, то ацетил-КоА расщепляется до CO_2 и H_2O .

2. В ходе β -окисления промежуточные продукты связаны с HS-КоА, а при синтезе жирных кислот промежуточные продукты связаны с особым ацил-переносящим белком (АПБ). Это сложный белок. Его небелковая часть похожа по строению на КоА и состоит из тиоэтиламина, пантотеновой кислоты (витамин B_3) и фосфата.

3. При β -окислении в качестве окислителя используются НАД и ФАД. При синтезе ЖК нужен восстановитель - используется $\text{НАДФ}\cdot\text{H}_2$.

В клетке существует 2 основных источника $\text{НАДФ}\cdot\text{H}_2$ для синтеза жирных кислот:

- а) пентозофосфатный путь распада углеводов;
- б) в реакции окисления малата:

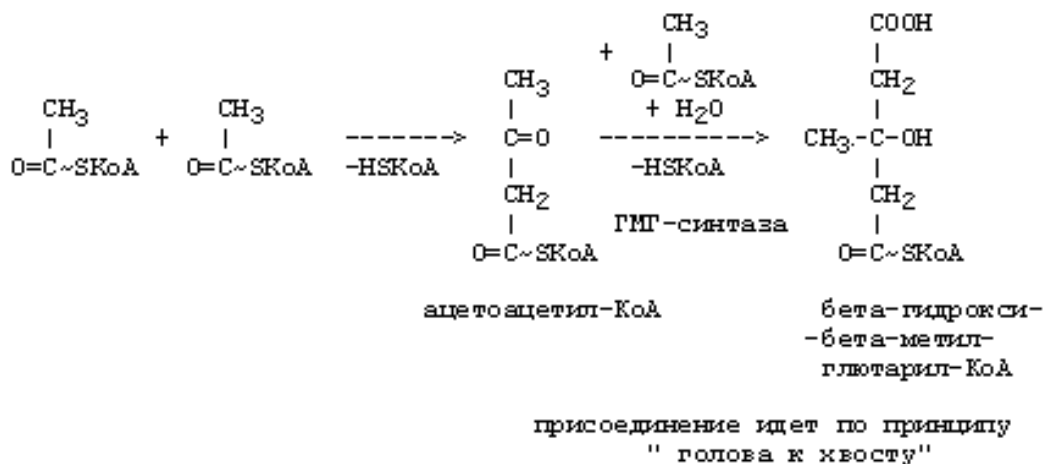


Эта реакция протекает в цитоплазме и катализируется ферментом малатдегидрогеназой.

Таким образом, обмен углеводов и обмен жиров очень тесно связаны. Углеводы легко могут превращаться в жиры, а вот превращение жиров в углеводы невозможно, так как ацетил-КоА не может превращаться в пируват.

СИНТЕЗ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

Кроме синтеза ВЖК, в печени из ацетил-КоА синтезируются кетоновые тела, которые являются особой транспортной формой ацетил-КоА, т.к. для него клеточные мембраны непроницаемы (рис.47).



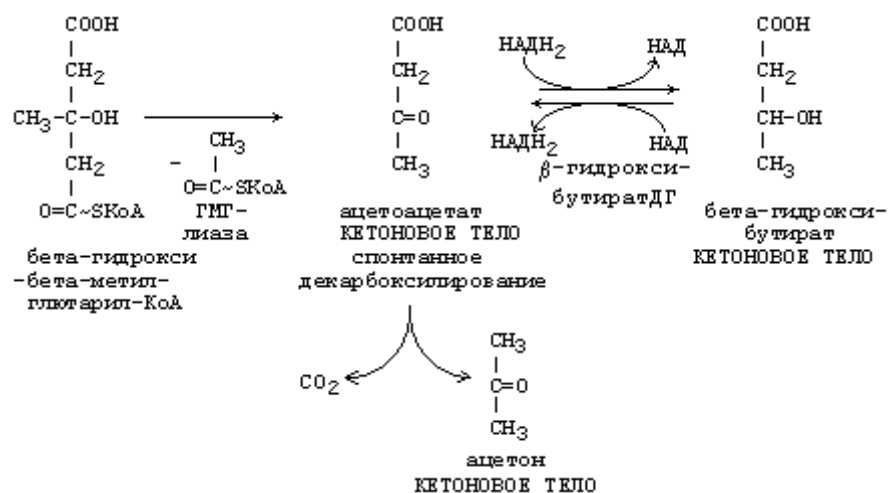


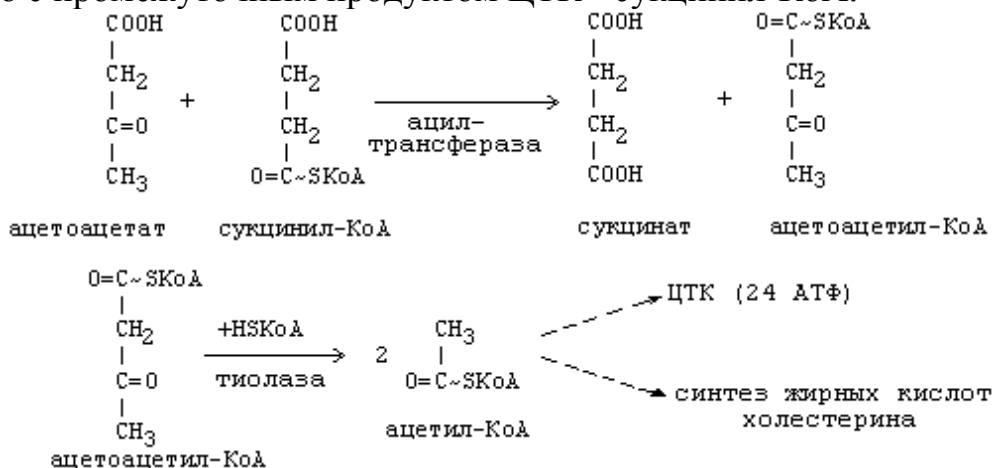
Рис.47. Реакции синтеза кетоновых тел.

Ацетон, который образуется при спонтанном (неферментативном) декарбоксилировании ацетоацетата, в организме не используется. Он выводится с выдыхаемым воздухом, секретом потовых желёз и мочой. В норме концентрация ацетона в крови мала и обычными реакциями не определяется.

Кетоновые тела (ацетоацетат и β-гидроксибутират), синтезированные в печени, в ней не используются, легко проходят через митохондриальные и клеточные мембраны и поступают в кровь. Кровью они транспортируются во все другие ткани.

УТИЛИЗАЦИЯ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

Происходит в митохондриях (кроме клеток печени). β-гидроксибутират превращается в ацетоацетат, а ацетоацетат вступает в реакцию с промежуточным продуктом ЦТК - сукцинил-КоА.



Пути использования образовавшегося из кетоновых тел ацетил-КоА зависят от функционального состояния клетки и ее специфики.

Однако чаще всего ацетил-КоА используется в ЦТК для получения энергии.

В норме процессы синтеза и использования кетоновых тел уравновешены, поэтому концентрация кетоновых тел в крови и в тканях обычно очень низка, и составляет 0.12 - 0.30 ммоль/л.

Однако при общем или при углеводном голодании может нарушаться

баланс между образованием и утилизацией кетоновых тел. Это связано с тем, что скорость образования кетоновых тел зависит от скорости β -окисления жирных кислот в печени, а процесс β -окисления ускоряется при усилении липолиза (распада жира) в жировой ткани. Усиление липолиза может происходить под действием гормона адреналина, при мышечной работе, при голодании, при недостатке инсулина (сахарный диабет). В дальнейшем при усилении липолиза увеличивается скорость утилизации кетоновых тел, которые являются важными источниками энергии.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест	Пояснения
1.	В больницу доставили больного сахарным диабетом в бессознательном состоянии. Дыхание типа Кусмауля, артериальное давление 80/50 мм рт.ст., запах ацетона изо рта. Накоплением в организме каких веществ можно объяснить возникновение данных расстройств? А. Кетоновых тел В. Молочной кислоты С. Модифицированных липопротеинов D. Сложных углеводов E. Угольной кислоты	
2.	У больных сахарным диабетом и при голодании в крови увеличивается содержание кетоновых тел, которые используются в качестве энергетического материала. Из какого вещества они синтезируются? А. Цитрата В. Малата С. Кетоглутарата D. Ацетил-КоА E. Сукцинил-КоА	
3.	Для повышения результатов спортсмену рекомендовали применять препарат, содержащий карнитин. Какой процесс в наибольшей степени активизируется карнитином? А. Синтез кетоновых тел В. Синтез стероидных гормонов С. Синтез липидов D. Транспорт жирных кислот в митохондрии	

	Е. Тканевое дыхание	
4.	<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</p> <p>В. Активация ВЖК</p> <p>С. Транспорт ВЖК из жировых депо в ткани</p> <p>Д. Участвует в одной из реакций бета-окисления ВЖК</p> <p>Е. Активация внутриклеточного липолиза</p>	
5.	<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. Транспорта жирных кислот в митохондрии</p> <p>В. Утилизации молочной кислоты</p> <p>С. Синтеза актина и миозина</p> <p>Д. Субстратного фосфорилирования</p> <p>Е. Регуляции уровня Ca^{2+} в митохондриях</p>	
6.	<p>Экспериментальному животному давали избыточное количество глюкозы, меченой по углероду, в течение недели. В каком соединении можно обнаружить метку?</p> <p>А. Арахидоновой кислоте</p> <p>В. Метионине</p> <p>С. Холине</p> <p>Д. Пальмитиновой кислоте</p> <p>Е. Витамине А</p>	
7.	<p>При недостатке биотина наблюдается нарушение синтеза высших жирных кислот. Образование какого из указанных метаболитов может быть нарушено при этом?</p> <p>А. Аланина</p> <p>В. Пирувата</p> <p>С. Серотонина</p> <p>Д. Сукцинил КоА</p> <p>Е. Малонил КоА</p>	
8.	<p>Человек 28 лет употребляет чрезмерное количество углеводов (600 г в сутки), что превышает его энергетические потребности.</p>	

	<p>Какой процесс будет активироваться в данном случае?</p> <p>А. Липогенез</p> <p>В. Гликолиз</p> <p>С. Липолиз</p> <p>Д. Глюконеогенез</p> <p>Е. Окисление жирных кислот</p>	
9.	<p>Для сердечной мышцы характерен аэробный путь окисления любого субстрата. Основным является окисление :</p> <p>А. Жирных кислот</p> <p>В. Триацилглицеролов</p> <p>С. Глицерола</p> <p>Д. Глюкозы</p> <p>Е. Аминокислот</p>	
10.	<p>Мужчина 40 лет пробежал 10 км за 60 мин. Как изменится обмен веществ в мышечной ткани?</p> <p>А. Усилится глюконеогенез</p> <p>В. Усилится анаэробный гликолиз</p> <p>С. Увеличится скорость окисления жирных кислот</p> <p>Д. Усилится гликогенез</p> <p>Е. Усилится протеолиз</p>	
11.	<p>Пациент голодает 48 часов. Какие вещества используются мышечной тканью в качестве источников энергии в этих условиях?</p> <p>А. Кетоновые тела</p> <p>В. Триглицериды</p> <p>С. Пируват</p> <p>Д. Лактат</p> <p>Е. Аминокислоты</p>	
12.	<p>У больных, страдающих тяжелой формой диабета и не получающих инсулин, наблюдается метаболический ацидоз. Повышение концентрации каких метаболитов приводит к этому?</p> <p>А. Кетоновых тел</p> <p>В. Жирных кислот.</p> <p>С. Ненасыщенных жирных кислот.</p> <p>Д. Триацилглицеролов.</p> <p>Е. Холестерола.</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

ЗАНЯТИЕ №16

ТЕМА: МЕТАБОЛИЗМ ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

Холестерол – стероид, характерный только для животных организмов. Основное место его образования в организме человека – печень, где синтезируется 50% холестерина, в тонком кишечнике его образуется 15-20%, остальное количество синтезируется в коже, коре надпочечников и половых железах (рис.48).

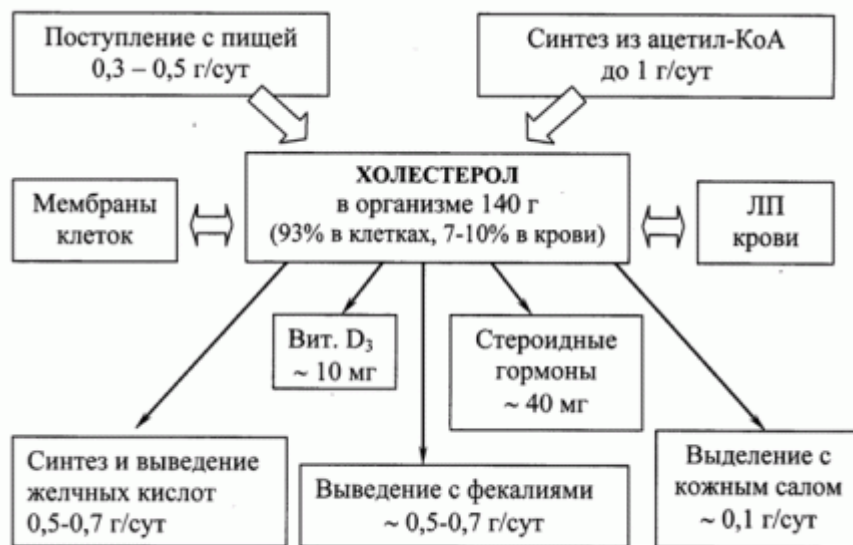


Рис.48. Пути поступления и выведения холестерина в организме.

Пищевой холестерин транспортируется хиломикронами и попадает в печень. Поэтому печень является для тканей источником и пищевого холестерина (попавшего туда в составе хиломикронов), и эндогенного холестерина.

Синтез холестерина протекает в основном в печени на мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов. Этот холестерин – эндогенный. Происходит постоянный транспорт холестерина из печени в ткани. Для построения мембран используется также пищевой (экзогенный) холестерин. Ключевой фермент биосинтеза холестерина – ГМГ-редуктаза (β -гидрокси- β -метил-глутарил-КоА-редуктаза). Этот фермент ингибируется по принципу отрицательной обратной связи конечным продуктом – холестерином (рис.49).

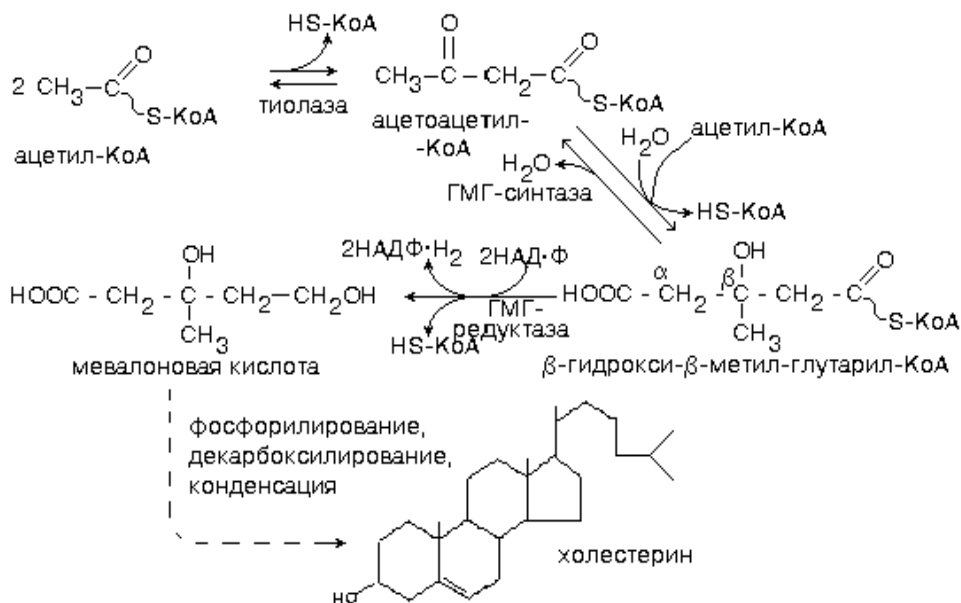


Рис.49. Схема синтеза холестерина

В печени синтезируются и затем попадают в кровь ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности (состоят на 75% из холестерина), а также ЛПНП - липопротеины низкой плотности, в состав которых входит апобелок апоВ₁₀₀.

Почти во всех клетках имеются рецепторы для апоВ₁₀₀. Поэтому ЛПНП фиксируются на поверхности клеток. При этом наблюдается переход холестерина в клеточные мембраны. Поэтому ЛПНП способны снабжать холестерином клетки тканей.

Помимо этого, происходит освобождение холестерина из тканей и транспорт его в печень. Транспортируют холестерин из тканей в печень липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Они содержат очень мало липидов и много белка. Синтез ЛПВП протекает в печени. Частицы ЛПВП имеют форму диска, и в их составе находятся апобелки апоА, апоС и апоЕ. В кровеносном русле к ЛПНП присоединяется белок-фермент лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ).

АпоС и апоЕ могут переходить от ЛПВП на хиломикроны или ЛОНП. Поэтому ЛПВП являются донорами апоЕ и апоС. АпоА является активатором ЛХАТ.

ЛХАТ катализирует следующую реакцию:



Это реакция переноса жирной кислоты из положения R₂ на холестерин.

Реакция является очень важной, потому что образующийся эфир холестерина является очень гидрофобным веществом и сразу переходит в

ядро ЛПВП - так при контакте с мембранами клеток ЛПВП удаляют из них избыток холестерина. Дальше ЛПВП идут в печень, там разрушаются, и избыток холестерина удаляется из организма.

К *патологиям обмена липидов* относятся: ожирение, атеросклероз, гиперлипопротеинемия, 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.	<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. Глюкозы В. Глицина С. Витамина С D. Холестерина Е. Метионина</p>	
2.	<p>Жалобы и объективные данные позволяют предположить наличие у больного воспалительного процесса в жёлчном пузыре, нарушение коллоидных свойств жёлчи, вероятность образования жёлчных камней. Что главным образом может обусловить образование камней?</p> <p>А. Холестерин В. Хлориды С. Фосфаты D. Ураты Е. Оксалаты</p>	
3.	<p>При обследовании подростка, страдающего ксантоматозом, обнаружена семейная гиперхолестеринемия. Концентрация каких липопротеинов значительно повышена в крови при данной патологии?</p> <p>А. ЛПВН В. ЛПОНП С. ЛПНП D. НЭЖК Е. Хиломикронов</p>	

4.	<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. Болезни Вильсона-Коновалова В. Подагре С. Фенилкетонурии D. Болезни Тея-Сакса Е. Галактоземии</p>	
5.	<p>Мужчина 70-ти лет болен атеросклерозом сосудов нижних конечностей и ишемической болезнью сердца. При обследовании обнаружено нарушение липидного состава крови. Избыток каких липопротеинов является главным звеном в патогенезе атеросклероза?</p> <p>А. Хиломикронов В. Низкой плотности С. Высокой плотности D. Очень низкой плотности Е. Промежуточной плотности</p>	
6.	<p>Женщина 56-ти лет болен атеросклерозом сосудов головного мозга. При обследовании обнаружена гиперлипидемия. Содержание какого класса липопротеинов в сыворотке крови этой больной наиболее вероятно будет повышено?</p> <p>А. Липопротеинов высокой плотности В. Хиломикронов С. Липопротеинов низкой плотности D. Холестерина Е. Комплекса жирных кислот с альбуминами</p>	
7.	<p>К врачу обратилась мать по поводу плохого самочувствия ребенка - отсутствие аппетита, беспокойный сон, раздражительность. При анализе крови обнаружилось отсутствие фермента глюкоцереброзидазы. Для какой патологии это характерно?</p> <p>А. Болезни Помпе В. Болезни Гирке С. Болезни Тея-Сакса</p>	

	D. Болезни Ниманна-Пика E. Болезни Гоше	
8.	При обследовании у больного обнаружено повышенное содержание липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Какое заболевание можно ожидать у этого больного? A. Атеросклероз B. Повреждение почек C. Воспаление легких D. Острый панкреатит E. Гастрит	
9.	У больного гипертония, атеросклеротическое поражение сосудов. Укажите, потребление какого липида необходимо снизить в рационе больного? A. Моноолеатглицерида B. Олеиновой кислоты C. Арахидоновой кислоты D. Холестерина E. Фосфатидилсерина	
10.	При сахарном диабете в следствие активации процессов окисления высших жирных кислот возникает кетоз. До каких нарушений кислотно-основного равновесия крови может привести избыточное накопление кетоновых тел в крови? A. Метаболического ацидоза B. Метаболического алкалоза C. Изменений нет D. Дыхательного ацидоза E. Дыхательного алкалоза	
11.	У больного мальчика 12-ти лет содержание холестерина в сыворотке крови до 25 ммоль/л. В анамнезе - наследственная семейная гиперхолестеринемия, причиной которой является нарушение синтеза белковых рецепторов к: A. Липопротеинам низкой плотности B. Хиломикронам C. Липопротеинам промежуточной плотности D. Липопротеинам очень низкой плотности E. Липопротеинам высокой плотности	
12.	Для профилактики атеросклероза,	

	<p>ишемической болезни сердца и нарушений мозгового кровообращения человек должен получать 2-6 г/сутки полиненасыщенных жирных кислот в составе продуктов питания. Эти кислоты необходимы для образования:</p> <p>А. Простагландинов В. Желчных кислот С. Стероидов D. Витаминов группы D E. Нейромедиаторов</p>	
13.	<p>При обследовании больного выявлен застой желчи в печени и обнаружены желчные камни в желчном пузыре. Укажите основной компонент желчных камней, которые образуются при этом состоянии:</p> <p>А. Холестерин В. Триглицериды С. Билирубинат кальция D. Белок E. Минеральные соли</p>	
14.	<p>Повышение уровня ЛПВП ведет к снижению риска заболевания атеросклерозом. Каков механизм антиатерогенного действия ЛПВП?</p> <p>А. Извлекают холестерин из тканей В. Поставляют тканям холестерин С. Участвуют в распаде холестерина D. Активируют превращение холестерина в желчные кислоты E. Способствуют всасыванию холестерина в кишечнике</p>	
15.	<p>Больному с целью предупреждения жировой дистрофии печени врач назначил липотропный препарат – донор метильных групп. Это вероятно:</p> <p>А. Глюкоза В. Холестерин С. Билирубин D. Валин E. S-Аденозилметионин</p>	
16.	<p>У больного ребенка выявлена наследственная гипер-липопротеинемия по анализу крови. Генетический дефект синтеза какого фермента</p>	

	<p>может обусловить данное патологическое состояние?</p> <p>А. Липопротеинлипазы</p> <p>В. Гликозидазы</p> <p>С. Протеиназы</p> <p>Д. Гемсинтетазы</p> <p>Е. Фенилаланингидроксилазы</p>	
17.	<p>Нарушение процессов миелинизации нервных волокон приводит к неврологическим расстройствам и умственной отсталости. Такие симптомы характерны для наследственных и приобретенных нарушений обмена:</p> <p>А. Фосфатидной кислоты</p> <p>В. Нейтральных жиров</p> <p>С. Холестерола</p> <p>Д. Высших жирных кислот</p> <p>Е. Сфинголипидов</p>	
18.	<p>Стеатоз возникает вследствие накопления триацилглицеролов в гепатоцитах. Одним из механизмов развития этого заболевания является уменьшение утилизации нейтрального жира ЛПОНП. Какие липотропные вещества предупреждают развитие стеатоза?</p> <p>А. Метионин, В6, В12</p> <p>В. Изолейцин, В1, В12</p> <p>С. Валин, В3, В2</p> <p>Д. Аргинин, В2, В3</p> <p>Е. Аланин, В1, РР</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

ТЕМА: ОБЩИЕ ПУТИ КАТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ. ГЛЮКОГЕННЫЕ И КЕТОГЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

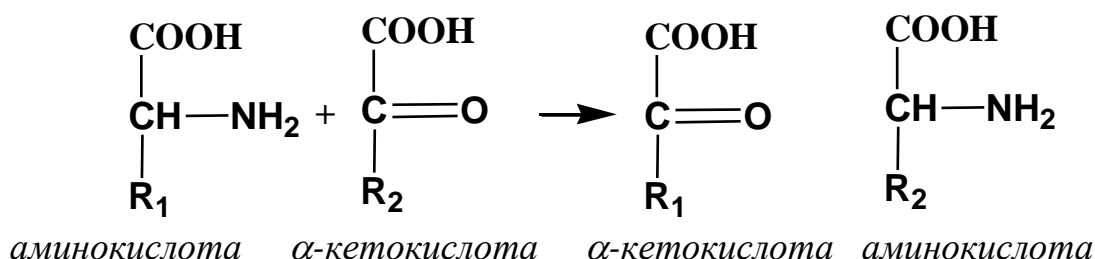
Существуют общие и специфические пути метаболизма аминокислот. К общим путям катаболизма аминокислот относятся:

- 1) **трансаминирование;**
- 2) **дезаминирование;**
- 3) **декарбоксилирование.**

1. Трансаминирование аминокислот - основной путь дезаминирования аминокислот, который происходит без образования свободного NH₃. Это обратимый процесс переноса NH₂-группы с аминокислоты на α-кетокислоту. Процесс открыли А.Е. Браунштейн и М.Б. Крицман (1937).

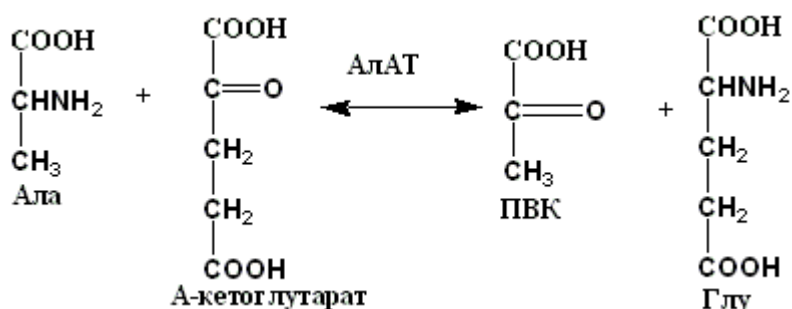
В трансаминировании могут принимать участие все аминокислоты, кроме треонина, лизина, пролина и гидроксипролина.

Реакция трансаминирования в общем виде выглядит следующим образом:

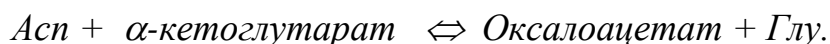


Ферменты, которые катализируют реакции этого типа, называются *аминотрансферазами (трансаминазами)*. В организме человека функционируют аминотрансферазы L-аминокислот. Акцептором аминогруппы в реакции являются α-кетокислоты – пируват, оксалоацетат, α-кетоглутарат. Наиболее распространенные аминотрансферазы – АлАТ (аланинаминотрансфераза), АсАТ (аспартатаминотрансфераза), тирозинаминотрансфераза.

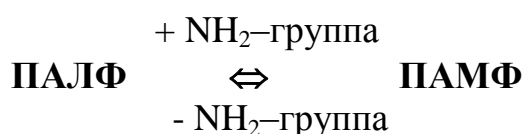
Реакция, которую катализирует фермент АлАТ, представлена ниже:



Реакцию, которую катализирует фермент АсАТ, схематически можно изобразить следующим образом:



Кофермент трансаминаз – пиридоксальфосфат (производное vit В₆) – входит в состав активного центра фермента. В процессе трансаминирования кофермент выполняет роль переносчика аминогруппы, и происходит взаимопревращение двух коферментных форм ПАЛФ(пиридоксаль-5-ф) и ПАМФ (пиридоксамин-5-ф):



Трансаминирование активно протекает в печени. Это позволяет регулировать концентрацию любых аминокислот в крови, в том числе и поступивших с пищей (за исключением тре, лиз, про). Благодаря этому оптимальная смесь аминокислот переносится с кровью во все органы.

Некоторые клинические аспекты

В ряде случаев может происходить нарушение трансаминирования аминокислот:

- 1) при гиповитаминозе В₆;
- 2) при лечении туберкулеза антагонистами трансаминаз – фтивазидом и его аналогами;
- 3) при голодании, циррозе и стеатозе печени наблюдается недостаток синтеза белковой части трансаминаз.

Для диагностики имеет значение определение активности аминотрансфераз в плазме крови. При патологических состояниях происходит усиление цитолиза в том или ином органе, что сопровождается повышением активности этих ферментов в крови.

Трансаминазы находятся в различных тканях в неодинаковом количестве. АсАТ больше в кардиомиоцитах, печени, скелетных мышцах, почках, поджелудочной железе. АлАТ – в рекордном количестве в печени, в меньшей степени - в поджелудочной железе, миокарде, скелетной мускулатуре. Следовательно, повышение активности АсАТ в крови более характерно для инфаркта миокарда (ИМ), а повышение активности АлАТ может свидетельствовать о цитолизе в гепатоцитах. Так, при остром инфекционном гепатите в крови активность $\uparrow\text{АлАТ} > \uparrow\text{АсАТ}$; но при циррозе печени - $\uparrow\text{АсАТ} > \uparrow\text{АлАТ}$. Незначительное повышение активности АлАТ имеет место также при ИМ. Поэтому определение активности сразу двух трансаминаз является важным диагностическим

Непрямое

Большинство аминокислот дезаминируются путем *непрямого дезаминирования* – это процесс сопряжения 2х реакций:

- 1) трансаминирование любой аминокислоты с α -кетоглутаратом с образованием глутамата;
- 2) глутаматдегидрогеназная реакция.



В этом случае биологический смысл трансаминирования (1) состоит в том, чтобы собрать аминогруппы всех распадающихся аминокислот в виде аминокислоты одного вида - глутамата. Далее глутаминовая кислота транспортируется в митохондрии, где подвергается окислительному дезаминированию под действием глутаматдегидрогеназы (2).

Наиболее активно непрямое дезаминирование происходит в печени. Здесь образующийся NH₃ поступает в цикл мочевинообразования для обезвреживания.

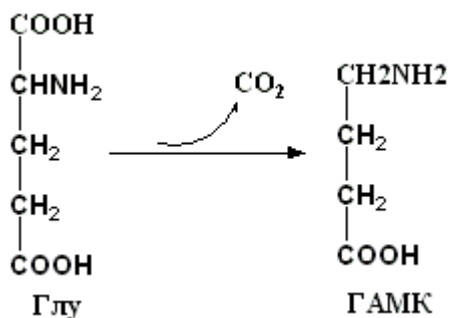
Направленность равновесных процессов трансаминирования, непрямого дезаминирования во многом зависит от наличия и концентрации аминокислот и α -кетокислот. При избытке аминного азота усиливается превращение аминокислот в соответствующие кетокислоты с последующей их энергетической и пластической утилизацией.

3. Декарбоксилирование аминокислот

Это процесс отщепления карбоксильной группы, которая находится в α -положении аминокислоты, с образованием аминов и CO₂. Катализируют эти реакции ферменты декарбоксилазы, коферментом которых является производное vit B₆. В результате декарбоксилирования аминокислот образуются:

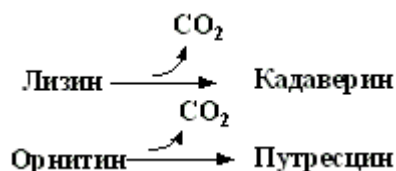
- 1) биогенные амины (гистамин, дофамин, тирамин, γ -аминомасляная кислота - ГАМК и др).

Например:



Декарбоксилирование аминокислот с образованием биогенных аминов наиболее активно происходит в печени, мозге и хромаффинной ткани.

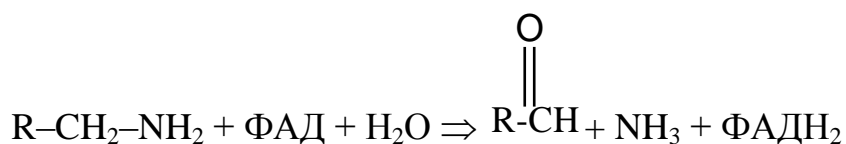
- 2) продукты «гниения белков в кишечнике», которые являются результатом декарбоксилирование аминокислот под действием микрофлоры кишечника. Из аминокислот образуются токсические продукты, например:



Всего в организме человека образуется более 40 различных аминов. Усиление синтеза аминов наблюдается при гипоксии и голодании. Местное увеличение скорости синтеза, освобождение и инактивации катехоламинов, гистамина и серотонина свойственно очагам воспаления.

Злокачественные опухоли апудоцитарного происхождения, находящиеся в кишечнике, бронхах, поджелудочной железе, могут синтезировать большое количество серотонина (используя для этой цели до 60% суточной потребности триптофана).

Биогенные амины инактивируются под действием окислительных ФАД-зависимых ферментов - моноаминоксидаз (МАО). Происходит окислительное дезаминирование аминов до альдегидов:



Продукты дезаминирования биогенных аминов – альдегиды – окисляются до органических кислот с помощью альдегиддегидрогеназ. Эти кислоты экскретируются с мочей или подвергаются дальнейшей окислительной деградации. Кроме того, в деградации катехоламинов принимает участие катехол-О-метилтрансфераза.

3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тесты	Пояснения
1.	В больницу скорой помощи доставили ребенка 7 лет в состоянии аллергического шока, развившегося после укуса осы. В крови повышена концентрация гистамина. В результате какой реакции образовывается этот амин? А. Гидроксилирования	

	<p>В. Декарбоксилирования</p> <p>С. Дезаминирования</p> <p>Д. Восстановления</p> <p>Е. Дегидрирования</p>	
2.	<p>Госпитализирован больной с диагнозом "карциноид кишечника". Анализ обнаружил повышенную продукцию серотонина. Известно, что это вещество образуется из аминокислоты триптофана. Какой биохимический механизм лежит в основе данного процесса?</p> <p>А. Образование парных соединений</p> <p>В. Микросомальное окисление</p> <p>С. Дезаминирование</p> <p>Д. Трансаминирование</p> <p>Е. Декарбоксилирование</p>	
3.	<p>При декарбоксилировании глутамата в ЦНС образуется медиатор торможения. Назовите его:</p> <p>А. Глутатион</p> <p>В. ГАМК</p> <p>С. Гистамин</p> <p>Д. Серотонин</p> <p>Е. Аспарагин</p>	
4.	<p>Из гистидина образуется биогенный амин, обладающий мощным сосудорасширяющим действием. Назовите его:</p> <p>А. ДОФА</p> <p>В. Серотонин</p> <p>С. Дофамин</p> <p>Д. Гистамин</p> <p>Е. Норадреналин</p>	
5.	<p>При голодании мышечные белки распадаются до свободных аминокислот. В какой процесс наиболее вероятно будут включаться эти соединения при таких условиях?</p> <p>А. Глюконеогенез в мышцах</p> <p>В. Декарбоксилирования</p> <p>С. Гликогенолиза</p> <p>Д. Глюконеогенеза в печени</p> <p>Е. Синтеза высших жирных кислот</p>	
6.	<p>К врачу обратился пациент с жалобами на головокружение, ухудшение памяти,</p>	

	<p>периодические судороги. Установлено, что причиной таких изменений в организме пациента является снижение концентрации продукта декарбоксилирования глутаминовой кислоты. Назовите его:</p> <p>А. ПАЛФ В. ГАМК С. ТДФ D. АТФ Е. ТГФК</p>	
7.	<p>При тестировании на гиперчувствительность пациенту подкожно введен аллерген, после чего у пациента наблюдались покраснение, отёк и болевой синдром в результате действия гистамина. В результате какого превращения гистидина образуется данный биогенный амин?</p> <p>А. Декарбоксилирования В. Метилилирования С. Фосфорилилирования D. Изомеризации Е. Дезаминирования</p>	
8.	<p>По клиническим показателям больному назначен препарат, содержащий пиридоксальфосфат. Для коррекции каких процессов рекомендован данный препарат?</p> <p>А. Синтеза белка В. Окислительного декарбоксилирования кетокислот С. Дезаминирования пуриновых нуклеотидов D. Синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований Е. Трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот</p>	
9.	<p>Укажите, какое из соединений является акцептором аминогрупп в реакциях трансаминирования аминокислот:</p> <p>А. Альфа - кетоглутарат В. Аргининосукцинат С. Лактат D. Цитруллин Е. Орнитин</p>	
10.	<p>У юноши 18 лет с поражениями паренхимы</p>	

	печени в сыворотке крови наиболее вероятно повышен уровень активности: А. Кислой фосфатазы В. Лактатдегидрогеназы (ЛДГ1) С. Креатинкиназы D. Аланинаминотрансферазы E. Альфа-амилазы	
11.	У новорожденного наблюдаются судороги, которые проходят после приёма препарата, содержащего витамин В ₆ . Описанный клинический симптом наиболее вероятно обусловлен тем, что витамин В ₆ входит в состав фермента: А. Глутаматдекарбоксилазы В. Пируватдегидрогеназы С. Альфа-кетоглутаратдегидрогеназы D. Дельта-аминолевулинатсинтазы E. Гликогенфосфорилазы	
12.	У больного после приступа острой загрудинной боли в течение 12 часов определяется резкое повышение активности АсАТ в сыворотке крови. Укажите патологию, для которой характерно это изменение: А. Сахарный диабет В. Вирусный гепатит С. Коллагеноз D. Инфаркт миокарда E. Несахарный диабет	
13.	В отделение интенсивной терапии поступила женщина 50 лет с диагнозом инфаркт миокарда. Активность какого фермента будет наиболее повышена на протяжении первых двух суток? А. Аспартатаминотрансферазы В. Аланинаминотрансферазы С. Аланинаминопептидазы D. ЛДГ4 E. ЛДГ5	
14.	Биогенные амины: гистамин, серотонин, дофамин и другие являются биологически активными веществами, которые влияют на разнообразные физиологические функции организма. В результате какой реакции	

	<p>образуются биогенные амины в тканях организма?</p> <p>А. Деаминация аминокислот</p> <p>В. Декарбонирование аминокислот</p> <p>С. Трансаминирование аминокислот</p> <p>Д. Окисление аминокислот</p> <p>Е. Восстановительного аминирования аминокислот</p>	
15.	<p>Фармакологические эффекты антидепрессантов связаны с блокированием (ингибированием) ими фермента, который катализирует распад таких биогенных аминов, как норадреналин и серотонин в митохондриях нейронов головного мозга. Какой фермент принимает участие в этом процессе?</p> <p>А. Декарбоксилаза</p> <p>В. Моноаминоксидаза</p> <p>С. Трансаминаза</p> <p>Д. Пептидаза</p> <p>Е. Лиаза</p>	
16.	<p>Депрессия и эмоциональные расстройства являются следствием недостатка в головном мозге норадреналина, серотонина и других биогенных аминов. Увеличения их содержания в синапсах можно достичь за счет антидепрессантов, которые тормозят такой фермент:</p> <p>А. Моноаминоксидазу</p> <p>В. Оксидазу-D-аминокислот</p> <p>С. Оксидазу-L-аминокислот</p> <p>Д. Диаминоксидазу</p> <p>Е. Фенилаланин-4-монооксигеназу</p>	
17.	<p>При обследовании в клинике у мужчины диагностировали острую лучевую болезнь. Лабораторно установлено резкое снижение содержания серотонина в тромбоцитах. Нарушение метаболизма какого вещества является возможной причиной снижения тромбоцитарного серотонина?</p> <p>А. Тирозина</p> <p>В. Фенилаланина</p> <p>С. Гистидина</p>	

	D. 5-окситриптофана E. Серина	
18.	<p>При обследовании женщины 56-лет, больной сахарным диабетом 1-ого типа, выявлено нарушение белкового обмена, что при лабораторном исследовании крови проявляется аминоацидезией, а клинически – замедлением заживления ран и уменьшением синтеза антител. Какой из перечисленных механизмов вызывает развитие аминоацидезии?</p> <p>A. Уменьшение концентрации аминокислот в крови B. Гиперпротеинемия C. Увеличение липопротеинов низкой плотности D. Повышение протеолиза E. Повышение онкотического давления в плазме крови</p>	

4. Литература. см. страницу 189.

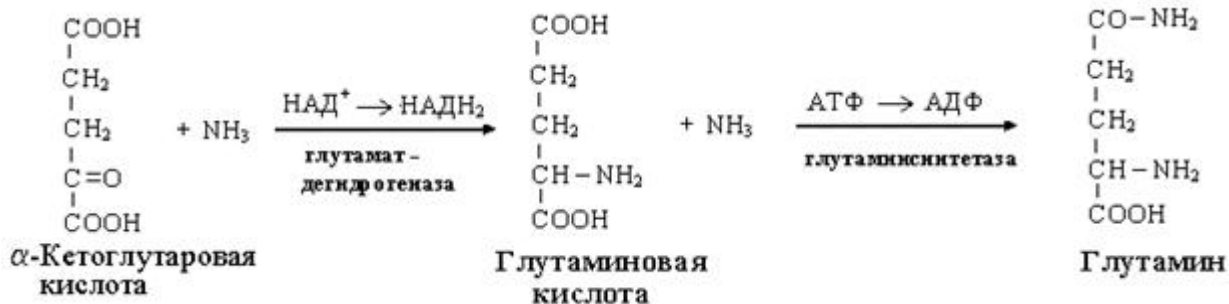
ТЕМА: ПУТИ УТИЛИЗАЦИИ АММИАКА В ОРГАНИЗМЕ. ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТОЛОГИИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ.

2. ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ.

Результатом процессов дезаминирования и катаболизма аминокислот, нуклеотидов, биогенных аминов является образование аммиака. Кроме того, большое количество аммиака образуется в кишечнике при гниении белков, а также в скелетных мышцах при усиленной физической нагрузке. Аммиак - токсичное вещество, поэтому в организме существуют специальные пути его детоксикации.

1. Восстановительное аминирование.

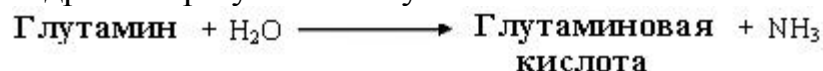
Один из путей связывания и обезвреживания аммиака в организме, в частности в мозге, сетчатке, почках, печени и мышцах - это биосинтез амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот (глутамина и аспарагина):



Эта реакция протекает во многих тканях, но наиболее важна для нервной, особенно чувствительной к токсическому действию аммиака. Первая реакция представляет собой обращение глутаматдегидрогеназной реакции (обратная окислительному дезаминированию ГЛУ).

Обезвреживание аммиака путем синтеза глутамина имеет и анаболическое значение, поскольку глутамин используется для синтеза ряда соединений. Прежде всего нужно отметить, что глутамин — одна из 20 аминокислот, входящих в белки. Кроме того, амидная группа глутамина используется для синтеза аспарагина, глюкозамина и других аminosахаров, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Таким образом, в этих реакциях азот аммиака включается в разнообразные структурно-функциональные компоненты клетки.

Глутамин затем может поступать во все ткани, где осуществляется его гидролиз при участии глутаминазы:



Подобным образом происходит образование аспарагина (через ЩУК).

2. Образование аммонийных солей.

Экскреция аммиака с мочой в норме невелика — около 0,5 г в сутки. Но она в несколько раз повышается при ацидозе, т. е. при увеличении содержания кислот в организме.

Аммиак в почках образуется главным образом за счет амидной группы глутамина. Глутамин гидролизуется активируемой фосфатом глутаминазой, имеющейся в клетках эпителия канальцев почки. Часть аммиака (примерно 30%) образуется другим путем — в результате непрямого дезаминирования аминокислот.

Образующийся аммиак нейтрализует кислоты: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$. Неионизированный аммиак и кислоты в клетках находятся в равновесии с их ионизированными формами. Через клеточные мембраны проникают преимущественно неионизированный аммиак и кислоты, и в просвете почечного канальца (т. е. уже в моче) аммиак акцептирует протон кислоты, образуя аммонийную соль, которая выводится из организма. Экскреция аммиака почками служит для выведения именно кислот, а не азота, на что указывает значительная скорость экскреции при ацидозе, малая — при нормальной кислотности межклеточной жидкости и крови, и отсутствие экскреции аммиака при алкалозе. Одновременно этот процесс обеспечивает сохранение организмом ионов Na^+ , которые в отсутствие ионов аммония выводились бы с анионами кислот. Потеря таких количеств Na^+ , которые необходимы для выведения кислот при ацидозе, могла бы вызвать снижение осмотического давления межклеточной жидкости и крови, а вследствие этого уменьшение объема межклеточной жидкости, т. е. обезвоживание тканей.

3. Синтез мочевины.

Мочевина выводится из организма с мочой в качестве главного конечного продукта белкового, соответственно аминокислотного обмена. На долю мочевины приходится до 80-85 % от всего выводимого из организма азота. Количество выделяемой мочевины зависит от количества белков, поступающих с пищей. Если суточный рацион включает 80–100 г белка, то за сутки образуется и выводится 25–30 г мочевины.

Основным местом синтеза мочевины является печень. Синтез мочевины является циклическим метаболическим процессом и носит название **орнитинового цикла** (рис.50).

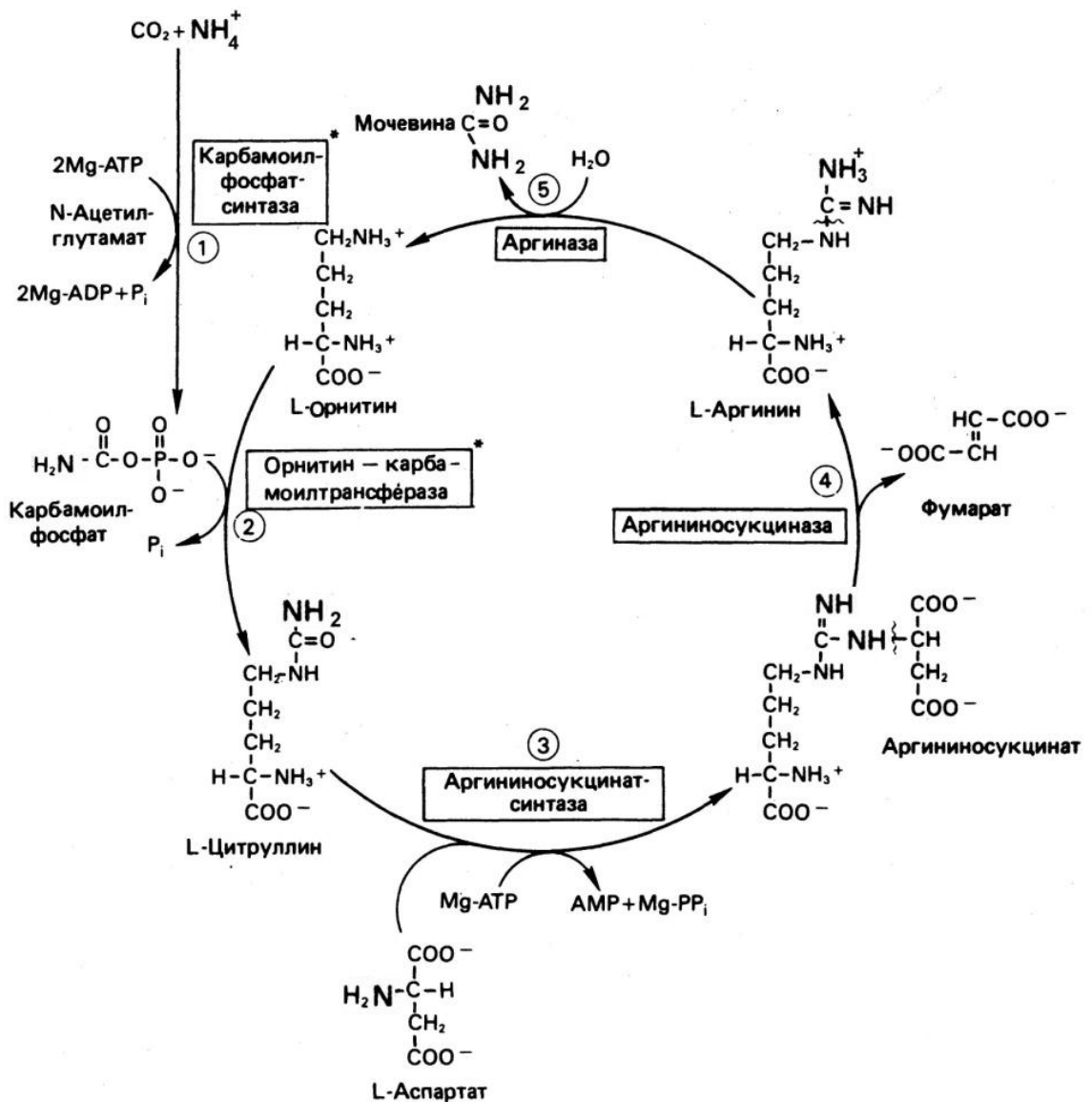


Рис.50. Схема синтеза мочевины

На первом этапе из NH_3 и CO_2 при участии АТФ синтезируется макроэргическое соединение карбамоилфосфат.

На втором этапе цикла мочевинообразования происходит конденсация карбамоилфосфата и орнитина с образованием цитруллина. На следующей стадии вначале происходит связывание одной молекулы NH_3 путем восстановительного аминирования с образованием (с затратой молекулы АТФ) аспарагиновой кислоты. Затем цитруллин и аспарагиновая кислота взаимодействуют с образованием аргининосукцината, который распадается на аргинин и фумарат при участии аргининосукцинатазы. Аргинин расщепляется под действием фермента аргиназы на орнитин и мочевину.

Образовавшийся орнитин может вступать в следующий цикл мочевинообразования. Хотя аргинин есть во всех клетках организма человека, образование мочевины происходит исключительно в клетках печени - единственном органе, где локализован фермент аргиназа. Мочевина из клеток печени поступает в кровь и выводится из организма через почки.

Для синтеза одной молекулы мочевины требуется две молекулы NH_3 , одна молекула CO_2 и три молекулы АТФ.

Обмен отдельных аминокислот

1. Метаболизм ароматических аминокислот

Обмен фенилаланина и тирозина

В организме фенилаланин используется только в синтезе белков. Весь неиспользованный запас аминокислоты превращается в тирозин. В этом процессе непосредственно участвует фермент фенилаланин-4-монооксигеназа, которая обеспечивает окисление ароматического кольца (рис.51).

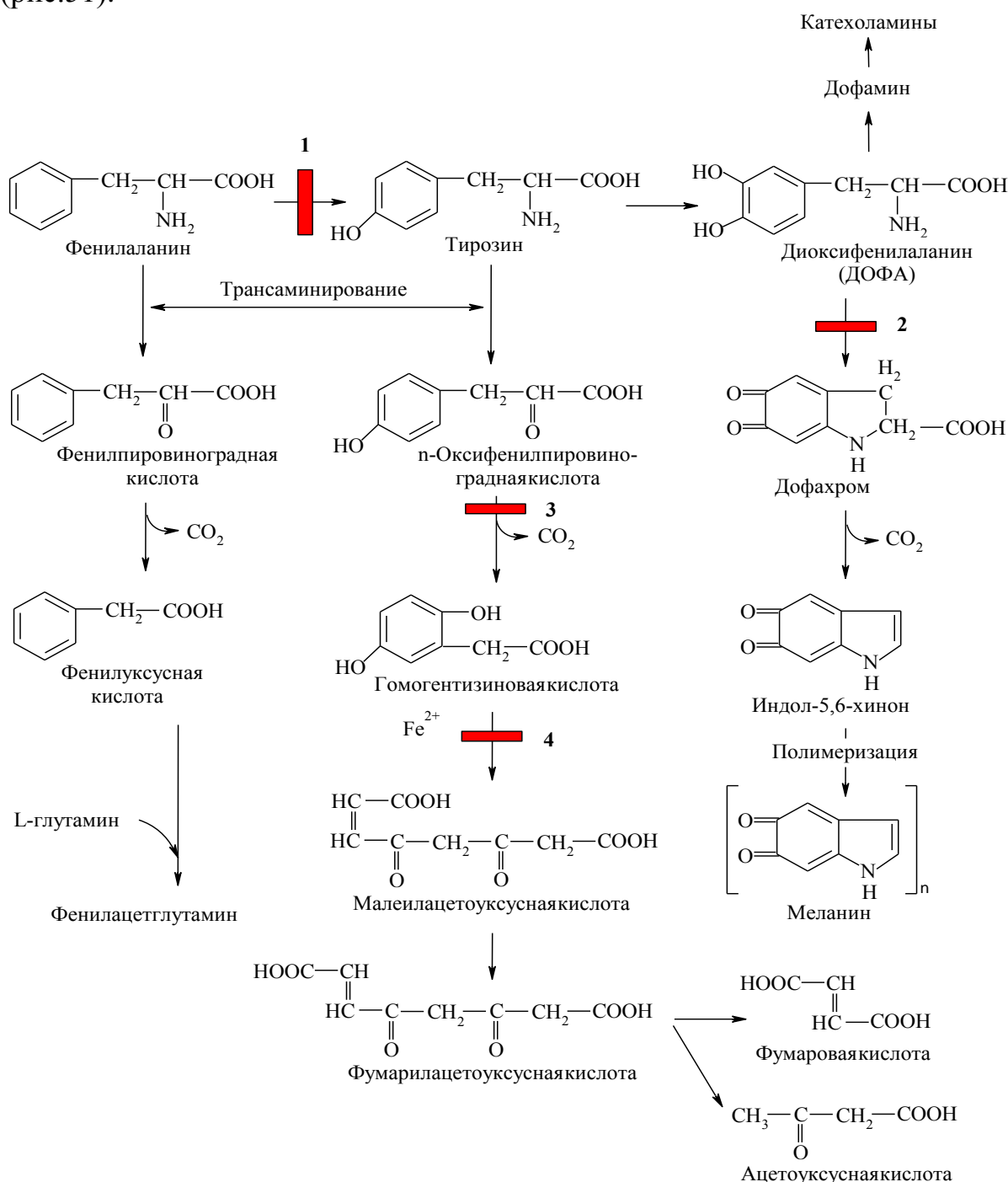
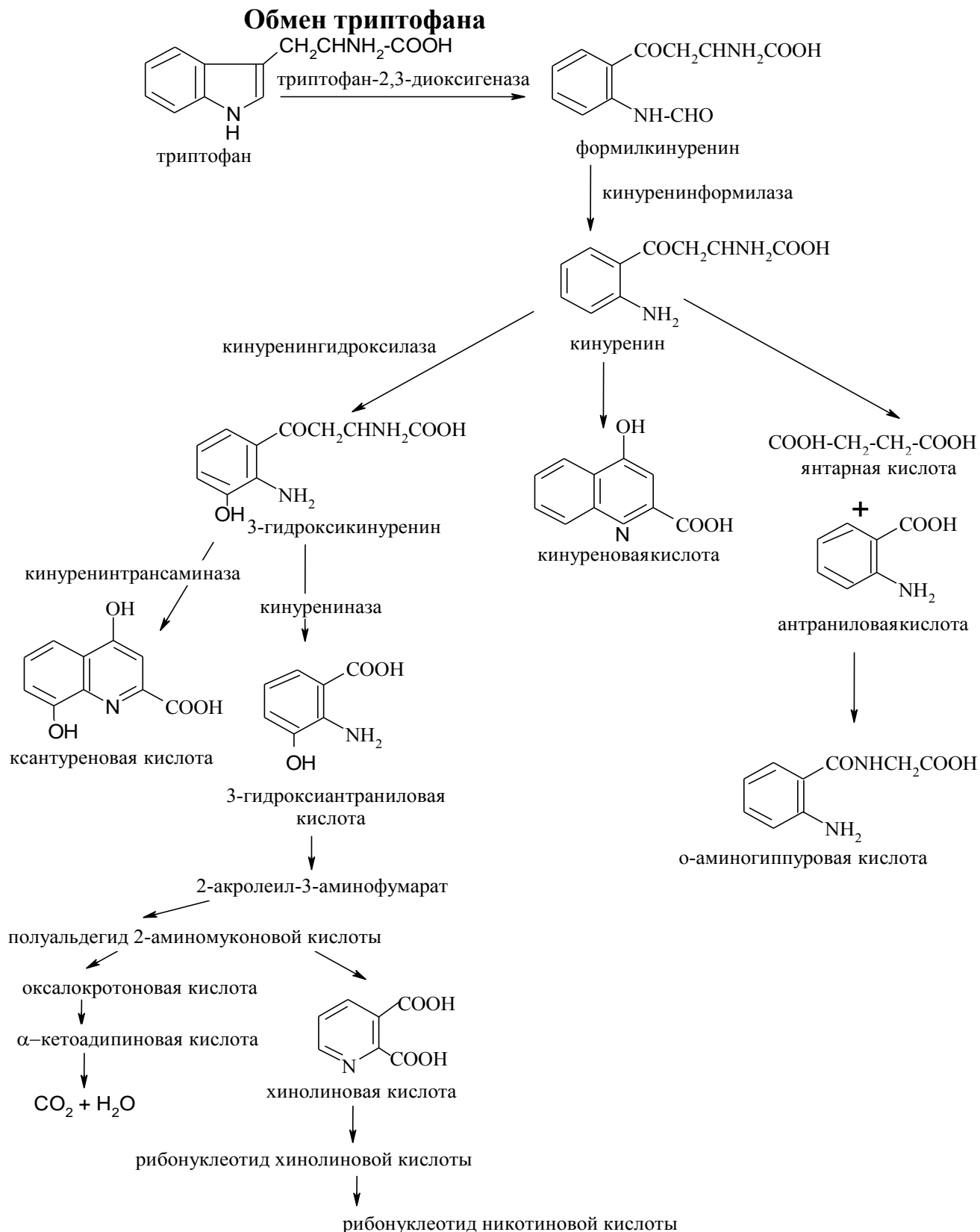


Рис.51. Основные метаболические превращения фенилаланина и тирозина

Цифры – участки блокирования реакций при фенилкетонурии (1), тирозинозе (2), альбинизме (3) и алкаптонурии (4).



Наследственные нарушения ароматических аминокислот

Фенилкетонурия

Причина заболевания – врожденный *дефицит печеночной фенилаланин-4-гидроксилазы*. Это приводит к повышению концентрации фенилаланина в крови и моче, а так же фенилэтиламина, фенилпирувата, фениллактата которые вызывают нарушения со стороны ЦНС, способны спровоцировать пороки развития плода у женщин. Наиболее простым методом ранней диагностики фенилкетонурии, считается *реакция Феллинга*. Зеленое окрашивание мочи при добавлении FeCl_3 является положительной реакцией на наличие фенилпирувата.

Альбинизм

Это заболевание вызвано нарушением обмена тирозина, и обусловлено дефектом *тирозины* - фермента, который катализирует реакцию образования пигмента меланина из тирозина. Основные проявления патологии - депигментация, ускоренное расщепление родопсина, следствием чего является плохое зрение днем, фотофобия, фотодерматиты.

Алкаптонурия

Причиной заболевания является врожденный *дефект оксидазы гомогентизиновой кислоты*, которая участвует в метаболизме фенилаланина и тирозина и катализирует реакцию расщепления гомогентизиновой кислоты до фумарата и ацетоацетата. Характерным признаком является почернение мочи на воздухе и при подщелачивании, это связано с тем, что гомогентизиновая кислота выводится с мочей и при контакте с воздухом превращается в алкаптон («охронозный пигмент»). Алкаптон в организме откладывается в основном в веществе хрящей и делает их хрупкими. Гомогентизиновая кислота ингибирует *лизилгидроксилазу*, которая участвует в синтезе коллагена.

Болезнь Хартнупа

Наследственная патология, обусловленная нарушением обмена триптофана. Это расстройство касается нарушения процессов всасывания

триптофана в кишечнике и реабсорбции этой и других нейтральных аминокислот в почках. В результате развиваются: дефицит витамина РР что может спровоцировать развитие пеллагры.

2. Метаболизм серусодержащих аминокислот.

Обмен метионина

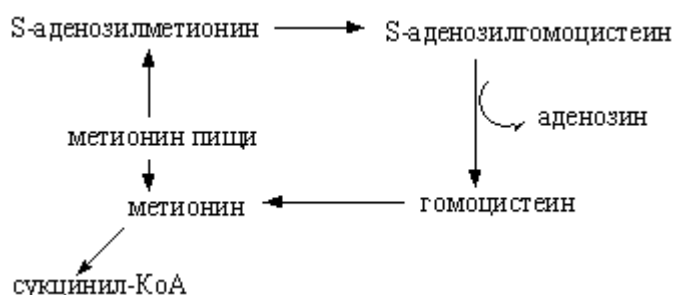
Метионин – это незаменимая аминокислота, которая является основным донором метильных групп в реакциях метилирования.

Активная форма – S-аденозилметионин (SAM), реакция образования которого показана ниже:



Фермент - *метионаденозилтрансфераза*.

SAM участвует в реакциях метилирования при синтезе: холина, креатина, адреналина, меланина, нуклеотидов, растительных алкалоидов. После переноса CH_3 -группы SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин, который в результате последовательности реакций восстанавливается до метионина:



Этот циклический процесс не может функционировать без постоянного поступления Мет, т.к. Мет расходуется в реакциях катаболизма.

Метионин как донор метильных групп принимает участие в синтезе креатина.

Синтез креатина

Креатин – основной субстрат для образования креатинфосфата в мышцах и нервной ткани. Синтез креатина происходит последовательно в почках и печени (некоторая часть его может синтезироваться в поджелудочной железе).

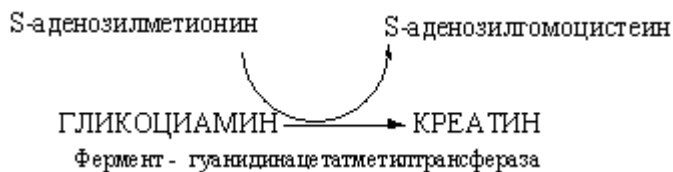
Выделяют две стадии синтеза:

1. Происходит в почках:

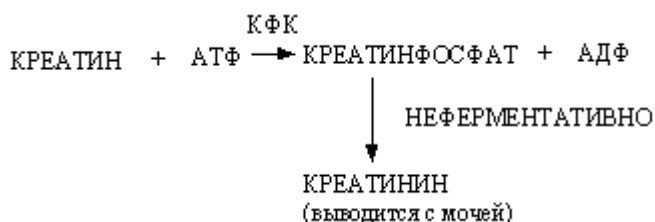


Фермент - *глицинамидинотрансфераза (трансаминаза)*.

2. Происходит в печени после транспорта из почек гликоциамин:



Далее креатин фосфорилируется с образованием макроэргического фосфата - креатинфосфата, который является формой депонирования энергии в мышцах и нервной системе. Фермент, катализирующий эту реакцию, - *креатинфосфокиназа (КФК)*:



Обмен цистеина

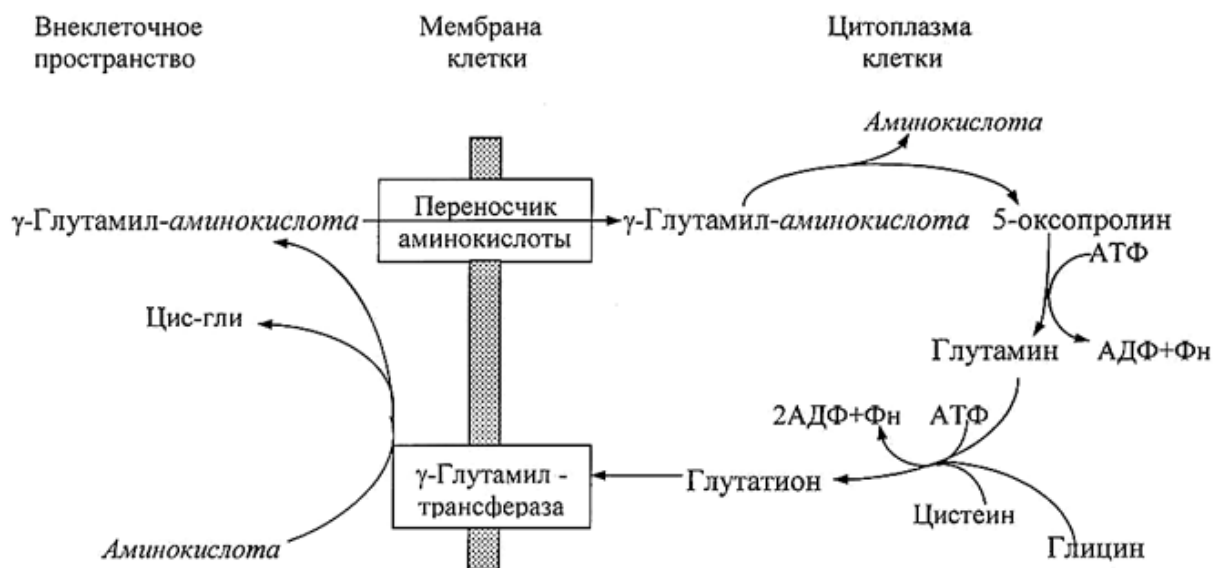
Цистеин - это заменимая аминокислота, основная роль которой состоит в следующем:

- 1) принимает участие в стабилизации структуры белков и пептидов - образует дисульфидные связи;
- 2) является структурным компонентом трипептида глутатиона (глу-цис-гли), который в качестве кофермента принимает участие в функционировании антиоксидантной системы организма, транспорте некоторых аминокислот через мембраны, восстановлении аскорбиновой кислоты из дегидроаскорбиновой и т.д.

Глутатион – это кофермент такой оксидоредуктазы, как глутатионпероксидаза. Этот селенсодержащий фермент катализирует реакцию *детоксикации органических пероксидов*. Это важный механизм предотвращения перекисного окисления липидов, которое может быть стимулировано под действием радиации или ксенобиотиков. Т.о. глутатион является внутрисклеточным антиоксидантом;

- 3) при катаболизме цис образуется пируват, который используется как субстрат для глюконеогенеза, т.е. цис - гликогенная аминокислота;
- 4) принимает участие в синтезе таурина - физиологически важного соединения, которое необходимо для образования парных желчных кислот, может выполнять функцию медиатора в ЦНС и важен в функционировании миокарда.

Биосинтез глутатиона представлен на схеме



3. Метаболизм аминокислот с разветвленной цепью

Катаболизм аминокислот с разветвленной цепью: лейцина, изолейцина и валина – преимущественно осуществляется не в печени (место распада большинства остальных аминокислот), а в мышечной и жировой тканях, в почках и ткани мозга. Сначала все три аминокислоты подвергаются трансаминированию с α -кетоглутаратом под действием одного общего и специфического фермента – аминотрансферазы аминокислот с разветвленной цепью (не содержится в печени) с образованием соответствующих α -кетокислот. Последующее окислительное декарбокси-лирование α -кетокислот приводит к образованию ацил-КоА-производных. Коферментами выступают биотин и дезоксиадеинозилкобаламин.

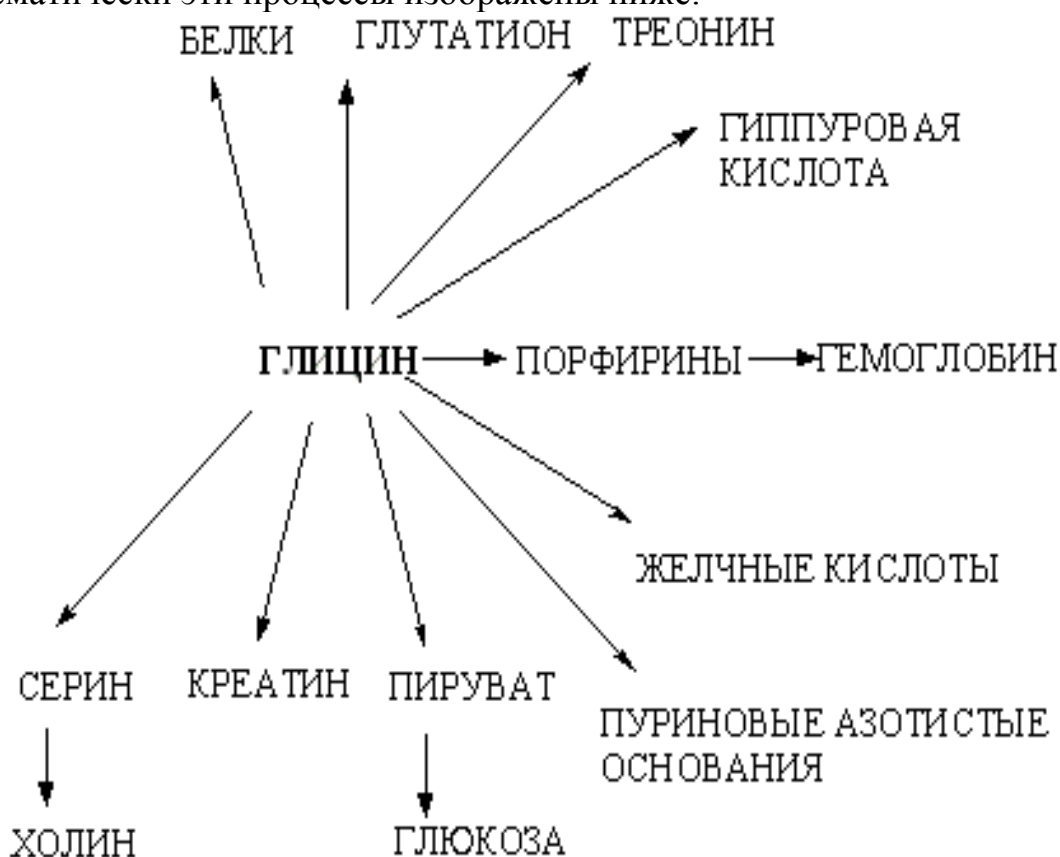


При дефиците В_{12} нарушается превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, следствием чего является выведение большого количества метилмалоновой кислоты с мочей - *метилмалоновая ацидурия*. Метилмалоновая кислота токсична для нервной ткани и при отсутствии лечения вызывает дегенерацию заднебоковых столбов спинного мозга. Также следует отметить, что фермент, катализирующий окислительное декарбоксилирование указанных выше α -кетокислот, высокоспецифичен.

Известно наследственное заболевание «болезнь кленового сиропа», при которой нарушено декарбоксилирование указанных α -кетокислот, что приводит не только к накоплению в крови аминокислот и α -кетокислот, но и к их экскреции с мочой, издающей запах кленового сиропа.

4. Метаболизм глицина

Глицин - это заменимая аминокислота, которая в организме человека может образовываться из серина, треонина, холина и др. веществ. Глицин входит в состав многих биологически важных пептидов и белков (инсулина, тиреоглобулина, альбуминов, глобулинов, коллагена и др.) В организме человека эта аминокислота используется для синтеза ряда метаболитов. Схематически эти процессы изображены ниже:



3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.

В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

1.	Травма мозга вызвала повышенное образование аммиака. Какая аминокислота участвует в удалении аммиака из мозговой ткани? А. Тирозин В. Глутаминовая С. Валин	

	<p>D. Лизин E. Триптофан</p>	
2.	<p>Аммиак является ядовитым веществом, особенно для нервной системы. Какое вещество принимает особенно активное участие в обезвреживании аммиака в тканях мозга?</p> <p>A. Лизин B. Пролин C. Гистидин D. Глутаминовая кислоты E. Аланин</p>	
3.	<p>У мальчика 4-х лет после перенесенного тяжёлого вирусного гепатита имеются рвота, потеря сознания, судороги. В крови – гипераммониемия. Нарушение какого биохимического процесса вызвало патологическое состояние больного?</p> <p>A. Нарушение обезвреживания аммиака в печени B. Нарушение обезвреживания биогенных аминов C. Угнетение ферментов трансаминирования D. Усиление гниения белков в кишечнике E. Активация декарбоксилирования аминокислот</p>	
4.	<p>У новорожденного ребенка наблюдаются снижение интенсивности сосания, частая рвота, гипотония. В моче и крови значительно повышена концентрация цитруллина. Какой метаболический процесс нарушен?</p> <p>A. ЦТК B. Глюконеогенез C. Цикл Кори D. Гликолиз E. Орнитиновый цикл</p>	
5.	<p>Основная масса азота из организма выводится в виде мочевины. Снижение активности какого фермента в печени приводит к торможению синтеза мочевины и накоплению аммиака в крови и тканях?</p>	

	<p>А. Аспаратаминотрансферазы</p> <p>В. Амилазы</p> <p>С. Уреазы</p> <p>Д. Пепсина</p> <p>Е. Карбамоилфосфатсинтазы</p>	
6.	<p>В больницу доставлен двухлетний ребенок с замедленным умственным и физическим развитием, страдающий частыми рвотами после приёма пищи. В моче определена фенилпировиноградная кислота. Следствием нарушения какого обмена является данная патология?</p> <p>А. Липидного обмена</p> <p>В. Обмена аминокислот</p> <p>С. Углеводного обмена</p> <p>Д. Водно-солевого обмена</p> <p>Е. Фосфорно-кальциевого обмена</p>	
7.	<p>Метильные группы ($—CH_3$) используются в организме для синтеза таких важных соединений как креатин, холин, адреналин и др. Какая из незаменимых аминокислот является источником этих групп?</p> <p>А. Валии</p> <p>В. Лейцин</p> <p>С. Триптофан</p> <p>Д. Изолейцин</p> <p>Е. Метионин</p>	
8.	<p>Альбинос плохо переносят солнечный загар, у них появляются ожоги. Нарушение метаболизма, какой аминокислоты лежит в основе этого явления?</p> <p>А. Гистидина</p> <p>В. Триптофана</p> <p>С. Фенилаланина</p> <p>Д. Глутаминовой кислоты</p> <p>Е. Метионина</p>	
9.	<p>К врачу обратился больной с жалобами на непереносимость солнечной радиации. Имеют место ожоги кожи и нарушение зрения. Предварительный диагноз: альбинизм. Нарушение обмена какой аминокислоты отмечается у данного пациента?</p> <p>А. Пролина</p>	

	<p>В. Триптофана С. Аланина D. Тирозина E. Лизина</p>	
10.	<p>Педиатр при осмотре ребенка отметил отставание в физическом и умственном развитии. В моче резко повышено содержание кетокислоты, дающей качественную цветную реакцию с хлорным железом. Какое нарушение обмена веществ было обнаружено? A. Цистинурия B. Тирозинемия C. Фенилкетонурия D. Алкаптонурия E. Альбинизм</p>	
11.	<p>Мальчик 13 лет жалуется на общую слабость, головокружение, утомляемость. Отмечается отставание в умственном развитии. При обследовании обнаружена высокая концентрация валина, изолейцина, лейцина в крови и моче. Моча со специфическим запахом. Каков наиболее вероятный диагноз? A. Болезнь "кленового сиропа" B. Гистидинемия C. Тирозиноз D. Базедова болезнь E. Болезнь Аддисона</p>	
12.	<p>У ребенка 6 месяцев наблюдается резкое отставание в психомоторном развитии, приступы судорог, бледная кожа с экзематозными изменениями, белокурые волосы, голубые глаза. У этого ребенка наиболее вероятно позволят поставить диагноз результаты определения концентрации в крови и моче: A. Лейцина B. Гистидина C. Триптофана D. Валина E. Фенилпирувата</p>	
13.	<p>У ребенка с умственной отсталостью обнаружена зеленая окраска мочи после добавления 5% раствора FeCl₃. О нарушении</p>	

	<p>обмена какой аминокислоты свидетельствует положительный результат этой диагностической пробы?</p> <p>А. Аргинина В. Тирозина С. Глутамина D. Фенилаланина E. Триптофана</p>	
14.	<p>Ребёнок 10-ти месячного возраста, родители которого брюнеты, имеет светлые волосы, очень светлую кожу и голубые глаза. Внешне при рождении выглядел нормально, но на протяжении последних 3 месяцев наблюдались нарушения мозгового кровообращения, отставание в умственном развитии. Причиной такого состояния может быть:</p> <p>А. Острая порфирия В. Гистидинемия С. Гликогеноз D. Фенилкетонурия E. Галактоземия</p>	
15.	<p>У грудного ребёнка наблюдается окрашивание склер, слизистых оболочек. Выделяется моча, темнеющая на воздухе. В крови и моче обнаружена гомогентизиновая кислота. Что может быть причиной данного состояния?</p> <p>А. Цистинурия В. Гистидинемия С. Алкаптонурия D. Галактоземия E. Альбинизм</p>	
16.	<p>У новорожденного на пелёнках обнаружены темные пятна, свидетельствующие об образовании гомогентизиновой кислоты. С нарушением обмена какого вещества это связано?</p> <p>А. Холестерина В. Триптофана С. Метионина D. Тирозина E. Галактозы</p>	

17.	<p>У ребенка 1,5 лет наблюдается отставание в умственном и физическом развитии, посветление кожи и волос, снижение содержания в крови катехоламинов. При добавлении к свежей моче нескольких капель 5% раствора трихлоруксусного железа появляется оливково-зеленое окрашивание. Для какой патологии обмена аминокислот характерны данные изменения?</p> <p>А. Ксантинурии В. Фенилкетонурии С. Алкаптонурии D. Альбинизма Е. Тирозиноза</p>	
18.	<p>Младенец отказывается от кормления грудью, возбудим, дыхание неритмичное, моча имеет запах «пивной закваски» или «кленового сиропа». Врожденный дефект какого фермента вызвал данную патологию?</p> <p>А. Дегидрогеназы разветвленных альфа-кетокислот В. Аспаратаминотрансферазы С. УДФ-глюкуронилтрансферазы D. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы Е. Глицеролкиназы</p>	
19.	<p>У больного с диагнозом «злокачественный карциноид» резко увеличено содержание серотонина в крови. Из какой аминокислоты может образоваться данный биогенный амин?</p> <p>А. Треонина В. Метионина С. Аланина D. Триптофана Е. Лейцина</p>	
20.	<p>Родители ребенка, 3 лет, обратили внимание на потемнение цвета мочи ребенка при стоянии. Температура тела ребенка нормальная, кожные покровы розовые, чистые, печень не увеличена. Назовите вероятную причину данного состояния.</p> <p>А. Алкаптонурия В. Гемолитическая анемия С. Синдром Иценко-Кушинга</p>	

	D. Фенилкетонурия E. Подагра	
21.	У больного диагностирована алкаптонурия. Укажите фермент, дефект которого является причиной этой патологии: A. Пируватдегидрогеназа B. Оксидаза гомогентизиновой кислоты C. Глутаматдегидрогеназа D. ДОФА-декарбоксилаза E. Фенилаланингидроксилаза	
22.	У 12-летнего мальчика в моче обнаружено высокое содержание всех аминокислот алифатического ряда. При этом отмечено наиболее высокая экскреция цистина и цистеина. Кроме этого, УЗИ почек показало наличие камней в них. Какая патология наиболее вероятна? A. Цистинурия B. Алкаптонурия C. Фенилкетонурия D. Болезнь Хартнупа E. Цистит	
23.	Человек заболел пеллагрой. При опросе стало известно, что в течении длительного времени он питался преимущественно кукурузой, мало употреблял мяса. Дефицит какого вещества в кукурузе обусловил развитие заболевания? A. Пролина B. Аланина C. Гистидина D. Тирозина E. Триптофана	
24.	В моче новорожденного определяется цитруллин и высокий уровень аммиака. Укажите, образование какого вещества, вероятнее всего, нарушено у этого малыша: A. Креатина B. Аммиака C. Мочевой кислоты D. Мочевины E. Креатинина	
25.	Причиной заболевания пеллагрой может быть преимущественное питание кукурузной	

	и снижение в рационе продуктов животного происхождения. Отсутствие в рационе какой аминокислоты приводит к данной патологии? А. Изолейцина В. Фенилаланина С. Триптофана D. Гистидина Е. Метионина	
26.	У пятилетнего ребенка мама обнаружила выделение слишком темной мочи. Ребенок ни на что не жалуется. Патологических желчных пигментов в моче не выявлено. Поставлен диагноз: алкаптонурия. Дефицит какого фермента в организме ребенка имеет место? А. Оксидазы гомогентизиновой кислоты В. Фенилаланингидроксилазы С. Тирозиназы D. Оксидазы оксифенилпирувата Е. Декарбоксилазы фенилпирувата	
27.	Аммиак особенно токсичен для ЦНС человека. Укажите главный путь его обезвреживания в нервной ткани: А. Синтез солей аммония В. Синтез глутамина С. Синтез мочевины D. Трансаминирование Е. Образование парных соединений	
28.	При повторном действии ультрафиолетовых лучей кожный покров темнеет вследствие синтеза в нем меланина, который защищает клетки кожи от повреждения. Основным механизмом включения синтеза меланина является: А. Активация тирозиназы В. Ингибирование тирозиназы С. Активация оксидазы гомогентизиновой кислоты D. Ингибирование оксидазы гомогентизиновой кислоты Е. Ингибирование фенилаланингидроксилазы	
29.	У человека чувство страха формируется в лимбической системе мозга за счет формирования вещества диоксифенил-	

	аланина (ДОФА). Это вещество образуется из: А. Тирозина В. Глутаминовой кислоты С. Триптофана D. Лизина E. 5-окситриптофана	
30.	При определении остаточного азота крови, установили, что азот мочевины значительно снижен по содержанию. Для заболевания, какого органа это характерно? А. Печени В. Головного мозга С. Сердца D. Кишечника E. Желудка	
31.	В больнице обследуется 9-летний мальчик с умственной и физической отсталостью в развитии. В крови мальчика значительно увеличено содержание фенилаланина. Блокирование активности какого фермента может привести к таким нарушениям? А. Фенилаланин-4-монооксигеназы В. Оксидазы гомогентизиновой кислоты С. Глутаминтрансаминазы D. Аспартатаминотрансферазы E. Глутаматдекарбоксилазы	
32.	У грудного ребенка в крови повышена концентрация фенилпировиноградной кислоты (фенилкетонемия). Какой вид лечения необходим при фенилкетонемии? А. Витаминотерапия В. Диетотерапия С. Ферментотерапия D. Антибактериальная терапия. E. Гормонотерапия	
33.	У юноши 19 лет явные признаки депигментации кожи, обусловленные нарушением синтеза меланина. Укажите, обмен какой аминокислоты нарушен в кожном покрове? А. Глицина В. Триптофана	

	С. Гистидина D. Пролина E. Тирозина	
34.	У пациента с длительным приступом эпилепсии в очаге возбуждения в результате распада биогенных аминов образуется аммиак, обезвреживание которого в головном мозге происходит с участием: A. Серина B. Мочевой кислоты C. Аминомасляной кислоты D. Глутаминовой кислоты E. Липоевой кислоты	
35.	У малыша на 6 день жизни в моче выявлены избыток фенилпировата и фенилацетата. Обмен какой аминокислоты нарушен у данного ребенка? A. Аргинина B. Триптофана C. Метионина D. Гистидина E. Фенилаланина	
36.	Больному с целью предупреждения жировой инфильтрации печени назначен препарат, содержащий донор метильных групп. Это вероятно: A. S-Аденозилметионин B. Холестерин C. Билирубин D. Валин E. Глюкоза	
37	Одна из форм врожденной патологии сопровождается торможением превращения фенилаланина в тирозин. Биохимическим признаком болезни является накопление в организме некоторых органических кислот, в частности: A. Молочной B. Глутаминовой C. Пировиноградной D. Фенилпировиноградной E. Лимонной	

4. Литература. см. страницу 189.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Біохімія : підруч. для студ. фармац. спец. / А. Л. Загайко [та ін.] ; за ред.: А. Л. Загайка, К. В. Александрової ; МОЗ України. - Х. : Форт, 2014. - 728 с.
2. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський — Київ - Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.— 508 с.
3. Біологічна хімія: підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Вороніна Л. М. [та ін.] — Харків: Основа, 2000. – 678с.
4. Мардашко О. О. Біологічна та біоорганічна хімія: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О. О. Мардашко, Н. Є. Ясиненко. - Одеса, ОДМУ, 2008. - 342 с.
5. Біологічна хімія з біохімічними методами дослідження: підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Склярів О.Я. [та ін.] - К. : Медицина, 2009. - 352 с.
6. Практикум з біологічної хімії / за ред. О. Я. Склярова. - К.: Здоров'я, 2002. - 298с.
7. Губський Ю. І. Біоорганічна хімія / Ю. І. Губський. - Вінниця: Нова книга, 2004. — 464 с.
8. Кушманова О. Д. Руководство к практическим занятиям по биологической химии / О. Д. Кушманова, Г. М. Ивченко. - М.: Медицина, 1983. — 424 с.
9. Николаев А. Я. Биологическая химия / А. Я. Николаев. - М. : Мед. информац. агентство, 1998. —496с.
10. Давыдов В. В. Руководство к практическим занятиям по биологической химии / В. В. Давыдов, В. Н. Швец. - Х.: ХНУ им. В. Н. Каразина, 2011. – 316 с.

Дополнительная

1. Боечко Л. Ф. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни : навч. посіб. / Л. Ф. Боечко, Л. О. Боечко. - К. : Вища шк., 1993. - 528 с.
2. Гонський Я. І. Біохімія людини / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський. - Тернопіль : Укрмедкнига – 2002.-744 с.
3. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин . - М. : Медицина, 1998.- 704с.
4. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами / под ред. Е. С. Северина, А. Я. Николаева. - М. :ГЭОТАР - Мед., 2001. - 448 с.
5. Балаболкин М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин. - М. : Универсум публшинг, 1998. – 582 с.
6. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. - Санкт-Петербург : Питер, 1995.-294с.
7. Биохимия человека: В 2 т. / Марри Р. [та ін.]. - М. : Мир, 1993. - Т. 1. - 381 с.; Т. 2. - 414с.
8. Эллиот В. Биохимия и молекулярная биология / В. Эллиот, Д. Эллиот. - М. : Издат НИИ Биомедхимия. РАМН, 1999. - 373 с.
9. Murray R. K. Harper's Illustrated Biochemistry / R. K. Murray, D. K. Granner, V. W. Rodwell. - 27th ed. - Boston [etc.] : McGraw Hill, 2006. - 692 p.
10. Stryer L. Biochemistry / L. Stryer : W.H. F & C: N.Y. - 1995 - 1064 p.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Строение и физико-химические свойства белков. Функции белков в организме человека. Классификация белков. Простые белки.	4
Методы выделения и количественного определения белков. Сложные белки.	20
Строение и физико-химические свойства белков-ферментов. Классификация и номенклатура ферментов.	29
Механизм действия ферментов и кинетика ферментативных реакций. Регуляция активности ферментов.	41
Определение активности ферментов в биологических средах. Единицы активности ферментов. Энзимопатии. Медицинская энзимология.	59
Общие закономерности обмена веществ и энергии. Цикл трикарбоновых кислот.	70
Молекулярные основы биоэнергетики (Семинар)	79
Переваривание питательных веществ в желудочно-кишечном тракте.	94
Анаэробное окисление глюкозы – гликолиз. Биосинтез глюкозы – глюконеогенез.	108
Аэробное окисление углеводов – пентозофосфатный цикл окисления глюкозы. Метаболизм фруктозы и галактозы.	115
Метаболизм полисахаридов и его регуляция. Регуляция и патологии обмена углеводов.	123
Липопротеины плазмы крови. Обмен триацилглицеролов и фосфолипидов.	136
Обмен высших жирных кислот и кетонových тел.	144
Метаболизм холестерина в организме. Нарушение обмена липидов.	152
Общие пути катаболизма аминокислот. Глюкогенные и кетогенные аминокислоты.	159
Пути утилизации аммиака в организме. Обмен отдельных аминокислот. Патологии обмена аминокислот.	169
Рекомендованная литература	189