

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ I

СТРОЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ МОЛЕКУЛ И МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ

ПРЕДИСЛОВИЕ	9
-------------------	---

ВВЕДЕНИЕ	11
----------------	----

Место биохимии среди других биологических наук	11
--	----

Основные этапы развития биохимии	12
--	----

ГЛАВА 1. СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ	16
---	----

Пептидный остов белков	17
------------------------------	----

Первичная структура белков	24
----------------------------------	----

Конформация пептидных цепей в белках	26
--	----

Простые и сложные белки	37
-------------------------------	----

Четвертичная структура белков	38
-------------------------------------	----

Молекулярная масса, размеры и форма белковых молекул	43
---	----

Ионизация, гидратация и растворимость белков	46
--	----

Фибриллярные белки	47
--------------------------	----

Функции белков	48
----------------------	----

Выделение индивидуальных белков	54
---------------------------------------	----

Изменения белкового состава организма	59
---	----

ГЛАВА 2. ФЕРМЕНТЫ	61
-------------------------	----

Сущность катализа	61
-------------------------	----

Специфичность действия ферментов	64
--	----

Энергетически сопряженные ферментативные реакции	66
---	----

Кофакторы ферментов	68
---------------------------	----

Классификация и номенклатура ферментов	78
--	----

Кинетика ферментативных реакций	80
---------------------------------------	----

Ингибиторы ферментов	86
----------------------------	----

Механизмы действия ферментов	89
------------------------------------	----

Ферменты и метаболизм	91
-----------------------------	----

Регуляция действия ферментов	92
------------------------------------	----

Изоферменты	97
-------------------	----

Распределение ферментов в организме	98
---	----

Применение ферментов в медицине	99
---------------------------------------	----

ГЛАВА 3. СТРОЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ 101

Наиболее распространенные нуклеотиды клетки	102
Первичная структура нуклеиновых кислот	104
Вторичная структура ДНК	105
Особенности строения РНК	109
Гибридизация нуклеиновых кислот	110
Строение хроматина	114
Строение рибосом	116

ГЛАВА 4. БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ (МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ) 117

Биосинтез ДНК (репликация)	118
Путь информации от генотипа к фенотипу	125
Биосинтез РНК (транскрипция)	126
Биосинтез белков (трансляция)	131
Посттрансляционная достройка белков	138
Регуляция биосинтеза белка	140
Геном человека	146
Особенности репликации вирусного генома	150
Ингибиторы матричных биосинтезов	152
Ингибирование синтеза белков дифтерийным токсином	153
Интерфероны	154

ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ 155

Повреждения и репарация ДНК	155
Апоптоз	156
Мутагенез	157
Удвоение и дивергенция генов в филогенезе	161
Полиморфизм белков	164
Наследственные болезни	168
Генная инженерия	171

ЧАСТЬ II**ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ****ГЛАВА 6. ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ 178**

Биохимия питания	180
Метаболизм	186
Иерархия регуляторных систем	191
Методы изучения обмена веществ	193

ГЛАВА 7. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ 197

Строение мембран	197
Трансмембранный перенос веществ	207

ГЛАВА 8. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН	224
Тканевое дыхание	225
Фосфорилирование АДФ	226
Дыхательная цепь	228
Строение митохондрий	228
Окислительно-восстановительные потенциалы переносчиков электронов	231
Механизм сопряжения окисления с фосфорилированием	232
Коэффициент фосфорилирования	233
Дыхательный контроль	234
Разобщение окисления и фосфорилирования	234
Общий путь катаболизма	235
Образование восстановительных эквивалентов для анаболических реакций	244
Энергетический обмен и теплопродукция	245
Гипоэнергетические состояния	247
ГЛАВА 9. ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ	248
Переваривание углеводов	249
Временная недостаточность лактазы	251
Транспорт углеводов из крови в клетки	251
Фосфорилирование моносахаридов	252
Катаболизм глюкозы	254
Обмен гликогена	260
Гликогеновые болезни	263
Биосинтез глюкозы (глюконеогенез)	264
Регуляция депонирования и мобилизации гликогена	268
Регуляция гликолиза и глюконеогенеза	273
Обмен фруктозы и галактозы	276
Влияние этилового алкоголя на обмен углеводов	277
Пентозофосфатный путь превращений глюкозы	278
Гликолипиды и гликопротеины	280
ГЛАВА 10. ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ	287
Обмен жирных кислот	287
Обмен жиров	297
Обмен и функции холестерина	312
Гиперлиппротеинемии	323
Атеросклероз	324
Обмен сложных липидов	326
ГЛАВА 11. ОБМЕН И ФУНКЦИИ АМИНОКИСЛОТ	330
Азотистый баланс	330
Переваривание белков	331
Распад тканевых белков	335

Трансаминирование аминокислот	335
Дезаминирование аминокислот	336
Катаболизм аминокислот и глюконеогенез из аминокислот	339
Синтез аминокислот	340
Синтез мочевины	342
Обмен аммиака	348
Обмен серина и глицина	351
Образование одноуглеродных групп	353
Метионин и реакции трансметилирования	356
Недостаточность фолиевой кислоты	357
Механизм бактериостатического действия сульфаниламидных препаратов	358
Обмен фенилаланина и тирозина	361
Обмен гистидина	363
Наследственные нарушения обмена аминокислот	366
ГЛАВА 12. ОБМЕН И ФУНКЦИИ НУКЛЕОТИДОВ	366
Биосинтез пуриновых нуклеотидов	369
Катаболизм пуриновых нуклеотидов	370
Гиперурикемия и подагра	372
Обмен пиримидиновых нуклеотидов	375
Синтез дезоксирибонуклеотидов	380
ГЛАВА 13. ГОРМОНЫ	380
Общие аспекты эндокринной регуляции. Классификация эндокринных гормонов	387
ГЛАВА 14. РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА	388
Основные параметры водно-солевого обмена	389
Выделение воды и солей почками	390
Регуляция осмотического давления и объема внеклеточной жидкости	395
Водно-солевой обмен и секреция пищеварительных соков	396
Роль почек в регуляции кислотно-щелочного равновесия	398
Изменения состава мочи	398
Камни мочевых путей	399
ГЛАВА 15. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ, ЖИРОВ И АМИНОКИСЛОТ	401
Концентрация глюкозы в крови	402
Кортизол и регуляция глюконеогенеза	404
Болезнь Иценко—Кушинга	405
Инсулин и глюкагон	409
Изменения обмена веществ при голодании	411
Сахарный диабет	

ЧАСТЬ III

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЙ

ЧАСТЬ IV**ОСОБЕННОСТИ
БИОХИМИИ
ОТДЕЛЬНЫХ
ОРГАНОВ И СИСТЕМ****ГЛАВА 16. РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ
И ФОСФОРА 422**

Паратгормон	423
Витамин D ₃	424
Кальцитонин	425
Концентрация кальция во внеклеточной жидкости	426

ГЛАВА 17. ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 427

Строение и синтез гормонов щитовидной железы	428
Гиперфункция щитовидной железы	429
Гипофункция щитовидной железы	430

ГЛАВА 18. БИОХИМИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА 432

Коллаген	433
Эластин	437
Неколлагеновые структурные гликопротеины	439
Гликозамингликаны и протеогликаны	440
Самосборка межклеточного матрикса	444
Фиброз	451

**ГЛАВА 19. МЕХАНИЗМЫ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ
ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ 452**

Токсичность кислорода	452
Механизмы защиты от токсического действия кислорода	455
Бактерицидное действие фагоцитирующих лейкоцитов	457
Обезвреживание метаболитов и обмен чужеродных соединений	458
Обезвреживание нормальных метаболитов	461
Обмен чужеродных соединений	464
Химический канцерогенез	468

**ГЛАВА 20. ОСНОВНЫЕ БЕЛКИ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 474**

Строение антител	475
Реакция антиген—антитело	476
Разнообразие антител	477
Индукция синтеза антител	480
T-рецепторы и белки главного комплекса гистосовместимости	481
Значение иммунной системы	484
Трансплантационная несовместимость	485
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)	486
Аутоиммунные болезни	487

ГЛАВА 21. КРОВЬ 488

Эритроциты и гемоглобин	489
Дыхательная регуляция pH внеклеточной жидкости	502

Плазма крови	502
Свертывание крови	504
ГЛАВА 22. МЫШЦЫ	518
Строение миозиновых нитей	520
Строение актиновых нитей	520
Механизм сокращения мышцы	522
Включение сокращения мышцы	523
Сокращение гладких мышц	524
Оксид азота	525
Немышечные сократительные белки	526
Источники энергии для мышечной работы	527
Особенности обмена сердечной мышцы	529
Образование аммиака в мышцах	529
Мышечные дистрофии	529
Экскреция креатина и креатинина	530
ГЛАВА 23. НЕРВНАЯ СИСТЕМА	531
Строение нервного волокна	532
Нервный импульс	533
Ингибиторы развития потенциала действия	536
Синаптическая передача нервного импульса	537
Пептиды нервной ткани	540
Соединения, влияющие на синаптическую передачу нервных импульсов	542
Зрение	546
Метаболизм мозга	550

Глава 5

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

В предыдущей главе матричные биосинтезы рассматривались как механизм копирования, точного воспроизведения генотипа и, соответственно, фенотипа. Копирование создает молекулярную основу одного из фундаментальных свойств жизни — наследственности. Противоположное свойство — изменчивость — столь же существенно, поскольку наряду с наследственностью обеспечивает возможность естественного отбора и биологической эволюции.

С изменчивостью связаны такие важные для медицины явления, как гетерогенность популяций человека, существование наследственных болезней и предрасположенность к болезням.

Молекулярную основу изменчивости организмов составляют наследуемые изменения первичной структуры ДНК — мутации. Мутации возникают в результате ошибок синтеза ДНК в процессе репликации или при репарации повреждений ДНК, вызванных разного рода внешними факторами. Другой механизм изменчивости составляют рекомбинации — обмен участками ДНК между гомологичными хромосомами при половом размножении.

ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИЯ ДНК

Ряд экзогенных факторов — УФ-, ионизирующие излучения, многие химические соединения — вызывают в ДНК разнообразные изменения. Например, для действия УФ-излучения характерно образование димеров тимидиловой кислоты (рис. 5.1).

Ионизирующие излучения вызывают разрывы нуклеотидных цепей и разнообразные изменения азотистых оснований. Этим объясняется летальное действие ионизирующей радиации. Многочисленные повреждения возникают при действии разных химических соединений — образование ковалентных связей между цепями ДНК, дезаминирование оснований, отщепление оснований и др.

Такие изменения могут происходить в живой клетке спонтанно, т. е. в результате локальных флуктуаций тепловой энергии, а также под действием фонового излучения (в том числе космического) и некоторых веществ, попадающих в организм из среды. Наиболее часто при этом происходит гидролитическое отщепление пуриновых оснований (депуринизация ДНК). В результате депуринизации из

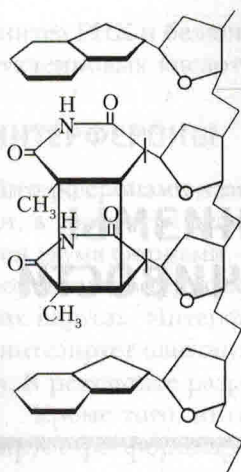


Рис. 5.1. Димер тимидиловой кислоты в молекуле ДНК

ДНК диплоидных клеток человека за сутки теряется около $5 \cdot 10^4$ нуклеотидов. В пересчете на 70 лет жизни это означает утрату примерно 40 % всех пуриновых оснований организма. С меньшей скоростью (на 2–3 порядка) происходят дезаминирование цитозина и депиримидинизация. В целом в каждой клетке человека за каждый день происходят тысячи повреждений ДНК. Очевидны фатальные последствия таких повреждений, если бы они не устранялись. В клетке существуют системы репарации ДНК — ферментные механизмы, которые обнаруживают и исправляют повреждения. В общих чертах репарация происходит следующим образом. Если повреждены азотистые основания (например, произошло их дезаминирование), то они обнаруживаются и удаляются ДНК-гликозидазами. Эти ферменты гидролитически расщепляют связь между поврежденным основанием и дезоксирибозным остатком, в результате чего на молекуле ДНК образуется апуриновый или апиримидиновый участок, т. е. пентозофосфатная цепь без азотистых оснований. Специфические эндонуклеазы узнают такие участки и гидролизуют в них 3', 5'-фосфодиэфирную связь (рис. 5.2). Если депуринизация или депиримидинизация вызваны самим повреждающим агентом, то репарация начинается сразу с действия эндонуклеаз. Известно несколько систем репарации, устраняющих повреждения разного типа.

АПОПТОЗ

Апоптозом называют механизм программируемой и регулируемой гибели клеток. Механизм апоптоза включается, в частности, при повреждениях систем репарации ДНК и накоплении повреждений ДНК. Эти изменения активируют ряд специфических протеаз в клетке, которые, в свою очередь, активируют эндонуклеазы. Эндонуклеазы гидролизуют ДНК сначала на крупные фрагменты (размером около 50 000 н. п.), а затем происходит гидролиз по межнуклеосомным областям ДНК, и образуются фрагменты размером около 180 н. п. (размер участка ДНК в одной нуклеосоме) или кратных по величине фрагментов. Далее клетка распадается на мембранные везикулы (апоптозные тельца), содержащие фрагментированную ДНК и другие компоненты клетки; везикулы поглощаются и разрушаются фагоцитирующими клетками. Таким путем устраняются клетки, размножение которых может быть опасным для организма, например привести к развитию раковой опухоли (см. гл. 19).

Другая функция апоптоза — уничтожение клеток, завершивших свою роль (слово «апоптоз» происходит от греческого «листопад»). Наглядный пример — исчезновение хвоста у головастика при превращении его в лягушку. Множество подобных явлений происходит при онтогенезе всех многоклеточных организмов. Еще один пример: у новорожденных крыс наблюдается преходящая волна апоптоза β -клеток панкреатических островков в поджелудочной железе в течение 1–2 недель после рождения. При этом общая масса β -клеток не изменяется: потери, вызванные апоптозом, компенсируются новой популяцией клеток. Вероятно,

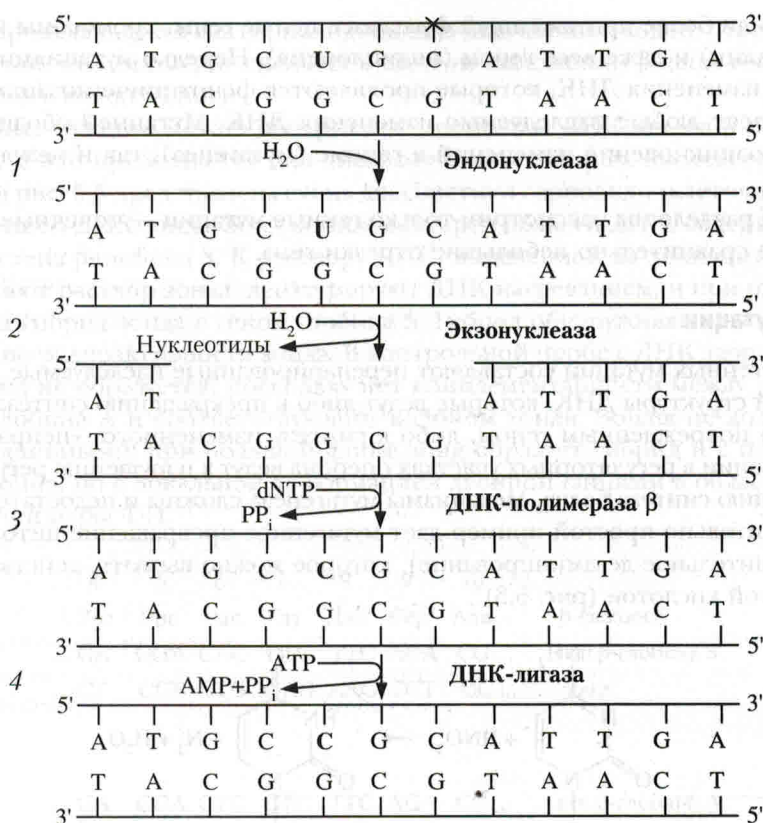


Рис. 5.2. Репарация повреждений ДНК:

1 — эндонуклеаза гидролизует 3', 5'-фосфодиэфирную связь в поврежденной цепи; 2 — экзонуклеазы удаляют некоторое число нуклеотидных остатков по обе стороны от места разрыва; 3 — ДНК-полимераза достраивает поврежденную нуклеотидную цепь, используя в качестве матрицы сохранившуюся цепь; 4 — ДНК-лигаза соединяет концы достроенной цепи

апоптоз нужен для смены популяции β -клеток, приспособленных к условиям *in utero*, на β -клетки, функционирующие после рождения. Сходный эпизод апоптоза β -клеток наблюдается и в поджелудочной железе плода человека.

Существует и другая форма гибели клеток — некроз. Некроз равивается при таком повреждении клетки, когда нарушаются и функции аппарата апоптоза. Клетка набухает, мембраны разрушаются, в том числе — мембраны лизосом. Содержимое клетки оказывается в межклеточном пространстве. Освободившиеся ферменты лизосом гидролизуют полимеры поврежденной клетки, а также соседних клеток и межклеточного матрикса. Продукты распадающихся клеток вызывают воспалительную реакцию.

МУТАГЕНЕЗ

Мутациями в широком смысле называют весьма разнообразные изменения генома. Эти изменения могут затрагивать один-единственный нуклеотид ДНК (точечные

мутации) или более протяженный фрагмент, целые гены, хромосомы (хромосомные аномалии) и даже весь геном (полиплоидия). Нередко мутациями называют только те изменения ДНК, которые проявляются фенотипически; иногда к мутациям относят любые наследуемые изменения ДНК. Мутацией обозначают как процесс возникновения изменений в геноме (мутагенез), так и результат этого процесса.

В этом разделе мы рассмотрим только генные мутации — точечные или захватывающие сравнительно небольшие отрезки гена.

Генные мутации

Сущность генных мутаций составляют нерепарированные наследуемые изменения первичной структуры ДНК, которые ведут либо к прекращению синтеза белка, кодируемого поврежденным геном, либо к синтезу измененного, «неправильного» белка. Мутации в регуляторных участках оперона ведут к нарушению регуляции или прекращению синтеза белка. Механизмы мутагенеза сложны и недостаточно изучены. Сравнительно простой пример дает мутагенное превращение цитозина в урацил (окислительное дезаминирование), которое можно вызвать, действуя на клетку азотистой кислотой (рис. 5.3).

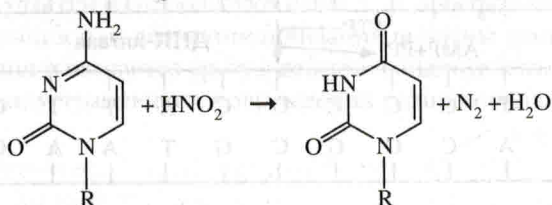


Рис. 5.3. Дезаминирование цитозина азотистой кислотой

Такое изменение может остаться «незамеченным» репарирующими системами, поскольку урацил тоже нормальное азотистое основание (в РНК). В результате возникает наследуемое изменение гена (рис. 5.4). Это пример так называемых точечных мутаций, когда в ДНК изменяется один мономер.

Замена нуклеотида может привести к изменению смысла кодона (миссенс-мутация) и, следовательно, к синтезу измененного белка. Так возникла, например,

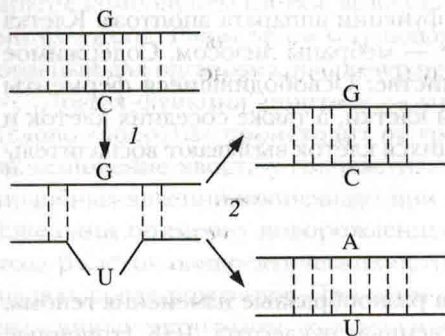


Рис. 5.4. Мутация, вызванная дезаминированием цитозина:

1 — превращение цитозина в урацил; 2 — расхождение цепей материнской ДНК и синтез на них комплементарных цепей. Одна из дочерних клеток получает ДНК с парой А—У, в отличие от другой дочерней клетки, которая, как и материнская, содержит в этом месте ДНК пару G—C

Глава 10

ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

Липиды организма человека включают соединения, значительно различающиеся и по структуре, и по функциям в живой клетке. Наиболее важные группы липидов указаны ниже.

1. Жирные кислоты, самые простые по строению липиды. В организме они служат главным образом промежуточными продуктами при распаде или синтезе других липидов.
2. Жиры (триацилглицерины) выполняют главным образом функцию резервного энергетического материала. Липиды пищи представлены в основном жирами (около 99 %).
3. Фосфолипиды и гликолипиды (сложные липиды) — важнейшие компоненты клеточных мембран.
4. Стероиды; наиболее распространенный их представитель — холестерин. Он входит как структурный элемент в состав клеточных мембран, а также служит предшественником ряда других стероидов — желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D_3 .
5. Эйкозаноиды — производные арахидоновой кислоты. Выполняют регуляторные функции.

Эти разнородные вещества объединяют в класс липидов главным образом на основе общего для них свойства — гидрофобности всей или значительной части молекулы. Гидрофобность определяет ряд особенностей метаболизма и функций липидов.

С нарушением обмена липидов связан ряд патологических состояний, таких, как ожирение, желчнокаменная болезнь, метаболический ацидоз, атеросклероз.

ОБМЕН ЖИРНЫХ КИСЛОТ

В липидах человека обнаруживается большое разнообразие жирных кислот; некоторые из них приведены в табл. 10.1 и на рис. 10.1. Цифровой символ жирной кислоты расшифровывается следующим образом: первая цифра указывает число углеродных атомов в молекуле, цифра после двоеточия — число двойных связей, а

цифры в скобках — положение двойной связи, т. е. номер одного из двух углеродных атомов, соединенных двойной связью (ближайшего к карбоксилу).

Таблица 10.1. Некоторые насыщенные жирные кислоты липидов человека

Название	Формула	Цифровой символ
Масляная	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	4:0
Миристиновая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	14:0
Пальмитиновая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	16:0
Стеариновая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	18:0
Арахидиновая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	20:0
Бегеновая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	22:0
Лигноцериновая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	24:0

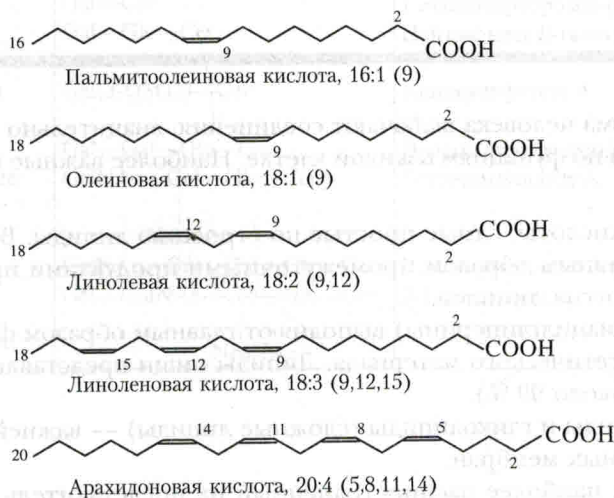


Рис. 10.1. Основные ненасыщенные жирные кислоты тканей человека

Подавляющее большинство жирных кислот организма имеет четное число углеродных атомов. Жирно-кислотный состав разных групп липидов различен. В триацилглицеринах (жирах) жировой ткани человека в наибольших количествах содержатся олеиновая, пальмитиновая и линолевая кислоты (табл. 10.2).

Таблица 10.2. Примерное содержание основных жирных кислот в триацилглицеринах жировой ткани человека

Жирная кислота	Содержание, %	Жирная кислота	Содержание, %
Миристиновая	3	Олеиновая	55
Пальмитиновая	20	Линолевая	10
Стеариновая	5	Арахидоновая	0,2
Пальмитоолеиновая	5		

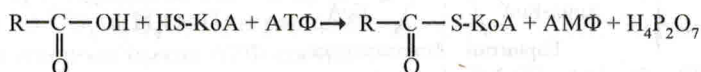
В значительных количествах эти жирные кислоты содержатся и в других липидах, однако жирно-кислотный состав гликолипидов и фосфолипидов клеточных мембран гораздо более разнообразен. Особенно много характерных жирных кислот найдено в сложных липидах нервных клеток.

Источниками жирных кислот организма служат липиды пищи (главным образом жиры) и синтез жирных кислот из углеводов. Расходуются жирные кислоты в основном по трем направлениям:

- 1) включаются в состав резервных жиров;
- 2) включаются в состав сложных липидов;
- 3) окисляются до диоксида углерода и воды с использованием энергии для синтеза АТФ.

Свободные жирные кислоты в тканях содержатся в небольших концентрациях, поскольку они служат лишь промежуточными продуктами при синтезе и распаде других липидов. В крови циркулируют жирные кислоты (в соединении с альбуминами), образующиеся при гидролизе триацилглицеринов жировой ткани.

Все превращения свободных жирных кислот в клетках начинаются с образования ацил-КоА (активация жирных кислот):



Эти реакции катализируются ацил-КоА-синтетазами. В качестве промежуточного продукта как при окислении, так и при синтезе жирных кислот образуется ацетил-КоА. Схема основных путей обмена жирных кислот представлена на рис. 10.2. Метаболизм жирных кислот тесно связан с метаболизмом всех других липидов.



Рис. 10.2. Основные пути превращений жирных кислот

Окисление жирных кислот

Перенос жирных кислот в митохондрии. Все ферменты β-окисления находятся в митохондриях. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для жирных кислот; их перенос происходит при участии карнитина:



При действии карнитин-ацилтрансферазы I к спиртовой группе карнитина присоединяется жирная кислота (сложноэфирной связью):



Карнитин-ацилтрансфераза I локализована в наружной мембране митохондрий, причем активный центр экспонирован в межмембранное пространство (рис. 10.3). Внутренняя мембрана митохондрий содержит белок карнитин-ацилкарнитин-транслоказу: этот белок переносит ацилкарнитин из межмембранного пространства в цитозоль клетки в обмен на карнитин, переносимый из цитозоля в межмембранное пространство.

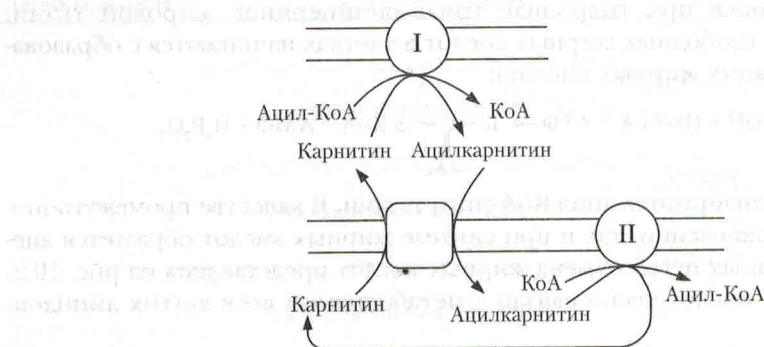


Рис. 10.3. Перенос жирных кислот из цитозоля в митохондрии:

I и II — карнитин-ацилтрансферазы

Во внутренней мембране митохондрий имеется также фермент карнитин-ацилтрансфераза II, который превращает ацилкарнитин в ацил-КоА и карнитин.

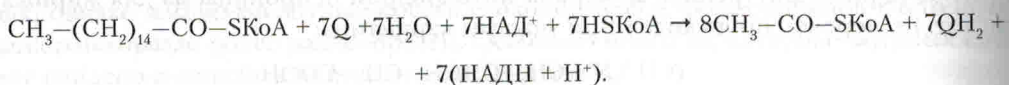
Специфический путь катаболизма жирных кислот (β-окисление). При β-окислении окисляется группа $-\text{CH}_2-$ в β-положении жирной кислоты до группы



(рис. 10.4, реакции 1–3). При этом на двух стадиях происходит дегидрирование:

при участии ацилдегидрогеназы (реакция 1, флавиновый фермент, водород переносится на убихинон) и β-оксиацилдегидрогеназы (реакция 3, акцептор водорода NAD^+). Затем β-кетоацил-КоА при действии фермента тиолазы (реакция 4) распадается на ацетил-КоА и ацил-КоА, укороченный на два углеродных атома по сравнению с исходным. Этот ацил-КоА вновь подвергается β-окислению.

Многочисленное повторение этого процесса приводит к полному распаду жирной кислоты до ацетил-КоА. Например, молекула пальмитиновой кислоты (пальмитил-КоА), содержащая 16 углеродных атомов, превращается в 8 молекул ацетил-КоА за 7 циклов β-окисления. Суммарный результат окисления пальмитил-КоА можно представить так:



Образующиеся в реакциях дегидрирования восстановленные коферменты передают водород в дыхательную цепь: за счет этого при β -окислении 1 моль пальмитиновой кислоты может синтезироваться 35 моль АТФ.

Ацетильный остаток окисляется в цитратном цикле. За счет окисления 8 моль ацетил-КоА, образующихся из пальмитиновой кислоты, может синтезироваться 96 моль АТФ. Полный выход АТФ при окислении 1 моль пальмитил-КоА составляет 131 моль. В АТФ запасается около 60 % всей энергии распада пальмитиновой кислоты до CO_2 и H_2O . При расчете на один атом углерода выход АТФ составляет 8,1 для окисления пальмитата и 6,3 для окисления глюкозы; таким образом, энергетическая емкость жирных кислот существенно больше, чем глюкозы.

Использование жирных кислот путем β -окисления происходит во многих тканях. Особенно значительна роль этого источника энергии в скелетных мышцах при длительной физической работе и в сердечной мышце. Около 70 % кислорода, поглощаемого сердечной мышцей, используется для окисления жирных кислот. Нервная ткань не использует жирные кислоты как источник энергии.

Обмен пропионовой кислоты. В организме преобладают жирные кислоты с четным числом углеродных атомов. Из жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов, имеющих в организме в небольшом количестве, на завершающей стадии β -окисления образуется пропионил-КоА. Кроме того, пропионил-КоА образуется при распаде некоторых аминокислот (валина, изолейцина, треонина, метионина). Пропионил-КоА окисляется по особому пути (см. рис. 8.15).

Биосинтез жирных кислот

Кроме пищевых жиров источником жирных кислот в организме служит их синтез из глюкозы. Непосредственным предшественником жирных кислот при их синтезе в организме является ацетил-КоА, т. е. то же вещество, которое образуется при β -окислении жирных кислот. Несмотря на то, что все реакции β -окисления обратимы, они не используются для синтеза жирных кислот.

Ацетил-КоА для синтеза жирных кислот образуется путем окислительного декарбоксилирования пирувата. Кроме того, окисление и синтез жирных кислот разделены в пространстве: окисление происходит в митохондриях, а синтез — в цитозоле.

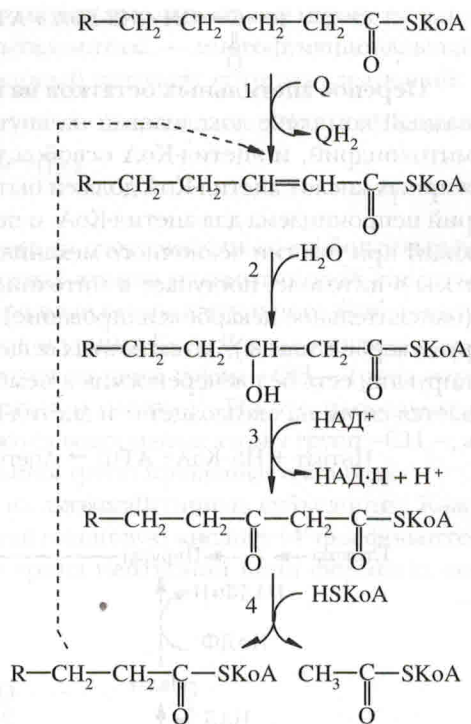


Рис. 10.4. Окисление жирных кислот

Глава 18

БИОХИМИЯ

МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Межклеточный матрикс — это определенным образом организованное вещество, заполняющее промежутки между клетками. Матрикс построен в основном из соединений четырех классов — коллагенов, протеогликанов, неколлагеновых структурных гликопротеинов и эластина. Различают две части межклеточного матрикса — базальные мембраны и интерстициальную (фиброретикулярную) соединительную ткань.

Базальные мембраны представляют собой тонкие пленки, на которых «растут» все клетки организма, кроме клеток соединительной ткани и крови (рис. 18.1). Базальные мембраны имеются между эпидермальным и дермальным слоем кожи; под эпителием, выстилающим полости пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов; под эндотелием кровеносных сосудов; вокруг лейкоцитов, адипоцитов, мышечных клеток (в скелетных и сердечной мышцах); в основании паренхиматозных клеток экзокринных и эндокринных желез.



Рис. 18.1. Строение базальных мембран:

1 — эпителиальные клетки; 2 — базальная мембрана (а — светлый слой, lamina lucida; б — плотный слой, lamina densa); 3 — фиброретикулярный межклеточный матрикс

Эпителиальные клетки, образующие слой, основанием которого служит базальная мембрана, часто отличаются ясно выраженной структурной и функциональной асимметрией; в частности, неодинаковы по строению и функциям участки плазматической мембраны, контактирующие с базальной мембраной, с соседними клетками, и свободная (апикальная) часть; пластинчатый комплекс обычно расположен в апикальной части клетки. Основание (базальный конец клетки) содержит

специальные молекулярные структуры, прикрепляющие клетку к базальной мембране и обеспечивающие обмен сигналами между клеткой и межклеточным матриксом (см. ниже).

Соединительная ткань, подобно любой ткани, наряду с межклеточным веществом содержит клетки, главными из которых являются фибробласты и их разновидности (остеобласты, хондробласты, кератобласты и др.). Клетки соединительной ткани не связаны с базальными мембранами; они покоятся или мигрируют непосредственно в толще межклеточного вещества. Соединительную ткань отличают от других тканей большие промежутки между клетками и, соответственно, большое количество межклеточного вещества. Более 80 % всего коллагена тела находится в коже, костях, связках, сухожилиях, хрящах. Поэтому основные компоненты межклеточного матрикса были впервые обнаружены именно в соединительной ткани и долгое время считались характерными только для этой ткани.

Межклеточный матрикс выполняет многообразные, в том числе специализированные, функции в разных органах. Если же говорить о наиболее общих его функциях, то прежде всего следует отметить участие межклеточного матрикса в образовании тканей, в создании сложной микроархитектуры тканей и органов: в этих процессах межклеточный матрикс выполняет роль строительных лесов и каркаса, на котором формируется ткань. Кроме того, в сформированных тканях межклеточный матрикс скрепляет, склеивает клетки друг с другом, поддерживает форму клеток и органов, придает тканям механическую прочность. Более сложная функция связана с регуляторными влияниями межклеточного матрикса на клетки.

КОЛЛАГЕН

Суперсемейство коллагенов включает по крайней мере 19 белков — собственно коллагенов и еще 10 белков, содержащих коллагеноподобные домены. Наиболее распространенные коллагены образуют в межклеточном матриксе фибриллы (коллагены типов I, II, III, V, XI) и сетевидные структуры (коллагены IV, VIII и X). Функции других коллагенов многообразны.

Известно свыше 400 мутаций разных коллагенов, связанных с болезнями человека — *osteogenesis imperfecta*, хондродисплазии, некоторые формы остеопороза и остеоартритов, болезнь почек, известная под названием синдром Альпорта, и др.

Коллаген синтезируют и секретируют в межклеточную среду многие клетки (если не все), но в количественном отношении главными продуцентами коллагена являются клетки фибробластного ряда соединительной ткани (в соответствии с большой массой межклеточного вещества в этой ткани).

Фибриллообразующие коллагены

Молекулы коллагенов I, II, III, V, XI образованы тремя полипептидными цепями, каждая из которых скручена в левую спираль, а эти спиральные цепи скручены вместе в правую суперспираль. Спиральный домен коллагена I содержит около 1000 аминокислотных остатков (330 повторов Гли-X-Y). Глицин повторяющейся последовательности Гли-X-Y (см. рис. 1.28) обязателен для образования такой структуры, поскольку радикал любой другой аминокислоты не помещается между

тремя пептидными цепями в центре тройной спирали. В последовательности Гли-Х-У позиция Х часто занята пролином, а позиция У — оксипролином. Эти две аминокислоты ограничивают вращение полипептидной цепи. Тройная спираль стабилизирована водородными связями и водными мостиками, многие из которых образуются с участием оксипролина. Радикалы аминокислот в позициях Х и У находятся на поверхности тройной спирали. Порядок распределения кластеров гидрофобных и заряженных радикалов по длине молекулы обеспечивает самосборку многомoleкулярных коллагеновых структур с упорядоченным расположением молекул.

Коллаген I содержится в тканях (в наибольших количествах) и в разных органах. Распространение других коллагенов более избирательно.

Синтез коллагена включает стадии трансляции, внутриклеточной посттрансляционной модификации и внеклеточной модификации, завершающейся образованием коллагеновых волокон (рис. 18.2).

Пептидные цепи коллагена образуются на полирибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулаума. Одновременно с трансляцией происхо-

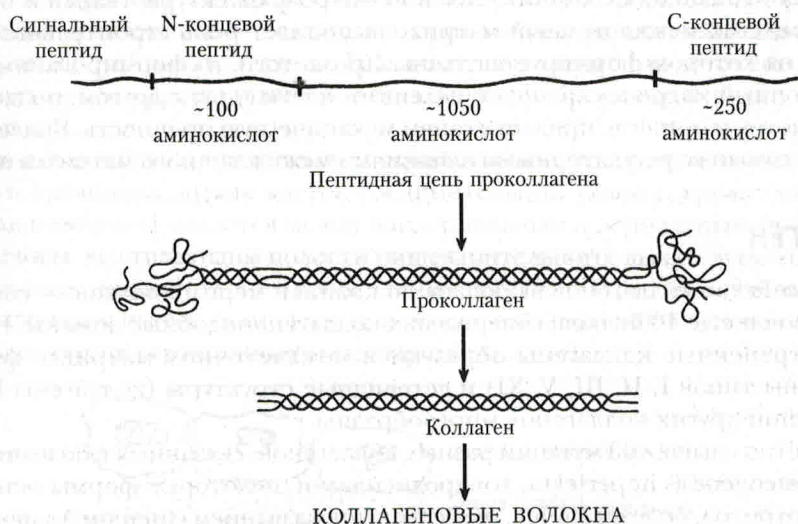


Рис. 18.2. Синтез коллагена I

дит гидроксирование пролиновых и лизиновых остатков в растущих пептидных цепях. В этой реакции используются кислород и α -кетоглутарат; в качестве кофакторов участвуют ион Fe^{2+} и аскорбиновая кислота (витамин С) — рис. 18.3. Один из двух атомов кислорода расходуется на образование гидроксильной группы в аминокислоте, а другой — на образование карбоксильной группы в янтарной кислоте.

Аскорбиновая кислота легко окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту (рис. 18.4).

Обратное превращение происходит в ферментативном процессе за счет восстановленного глутатиона. В качестве кофермента гидроксилаз аскорбиновая кис-

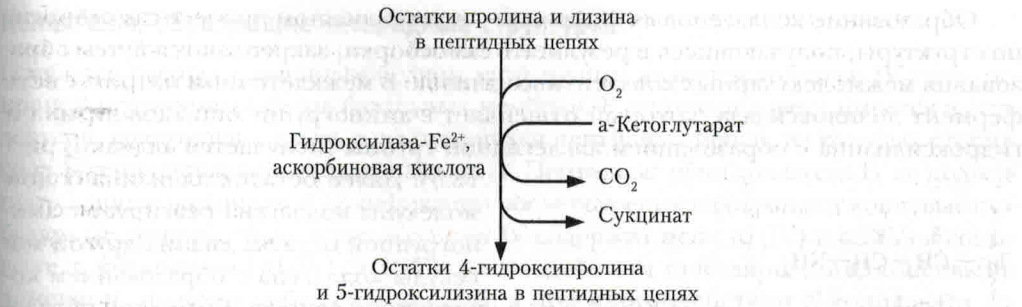


Рис. 18.3. Гидроксилирование пролина и лизина

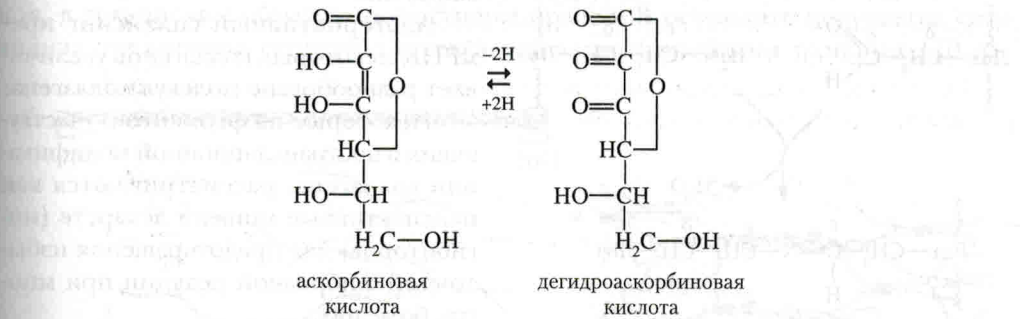


Рис. 18.4. Окисление и восстановление аскорбиновой кислоты

лота, вероятно, выполняет роль восстановителя, способствующего сохранению иона железа в двухвалентном состоянии.

Гидроксилирование пролина необходимо для образования на последующих этапах стабильной трехспиральной структуры коллагена. Гидроксилированные остатки лизина (наряду с негидроксилированными) участвуют в образовании ковалентных связей между молекулами коллагена при сборке коллагеновых фибрилл. При цинге — болезни, вызванной недостатком витамина С, синтез коллагена нарушен на стадии гидроксилирования пролиновых и лизиновых остатков. В результате неполного гидроксилирования пептидных цепей образуются менее стабильные и менее прочные коллагеновые волокна. С этим связаны ломкость кровеносных сосудов при цинге и возникновение множественных точечных кровоизлияний.

По мере роста пептидных цепей они с помощью гидрофобного сигнального участка на N-конце проникают через мембрану в полость эндоплазматического ретикулума, где происходит гликозилирование пептидных цепей и их объединение в трехспиральные молекулы проколлагена: в правильной ориентации цепей участвуют концевые пропептиды. В ходе этих превращений проколлаген перемещается из эндоплазматического ретикулума в пластинчатый комплекс, включается в секреторные гранулы и секретируется. Уже в межклеточном пространстве при действии группы специальных протеолитических ферментов от проколлагена отщепляются концевые пропептиды, и образуется коллаген (тропоколлаген). В коллагене базальных мембран концевые пептиды могут и не отщепляться.

Образование коллагеновых фибрилл — это в основном процесс самосборки, но структуры, получающиеся в результате самосборки, закрепляются путем образования межмолекулярных ковалентных сшивок. В межклеточном матриксе есть фермент лизилоксидаза, который отщепляет ϵ -аминогруппу остатков лизина и гидроксизина с образованием альдегидной группы (получается аллизин, рис. 18.5). Далее остаток аллизина одной

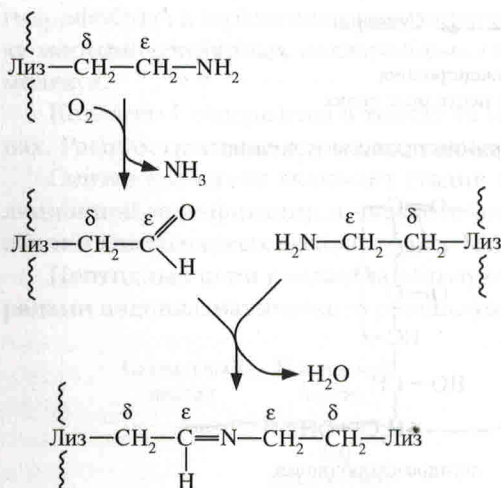


Рис. 18.5. Дезаминирование остатков лизина в коллагене и образование межмолекулярных сшивок

молекулы коллагена реагирует с аминогруппой остатка лизина другой молекулы коллагена с образованием ковалентной сшивки. Возможно образование связи и между двумя остатками аллизина.

Альтернативный сплайсинг пре-мРНК некоторых коллагенов увеличивает разнообразие молекул коллагена.

Некоторые из ферментов, участвующих в посттрансляционной модификации коллагена, рассматриваются как перспективные мишени лекарств (ингибиторов) для предотвращения избыточной фиброзной реакции при многих болезнях.

На рис. 18.6 представлена электронная микрофотография базальной мембраны и коллагеновых волокон. Коллагеновые волокна имеют высо-

кую механическую прочность; разветвленные и переплетающиеся волокна образуют трехмерную сетку, заполненную другими веществами межклеточного матрикса, которая и придает прочность тканям.

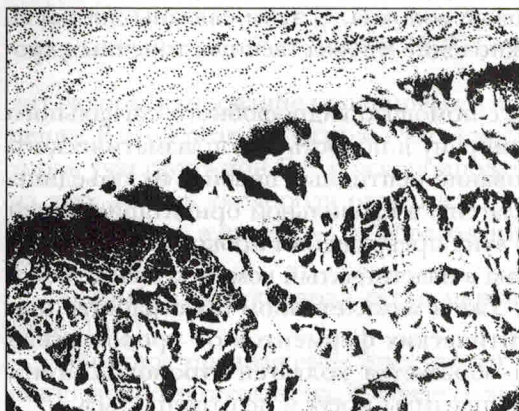


Рис. 18.6

Электронная микрофотография базальной мембраны и расположенных под ней коллагеновых фибрилл

Коллагены, образующие сетевидные структуры

Наиболее распространенным белком этой группы является коллаген IV типа, основной структурный белок базальных мембран. В геноме человека имеется шесть локусов, кодирующих шесть различающихся пептидных цепей, из которых строятся трехцепочечные молекулы коллагена IV. Пептидные цепи коллагена IV не подвергаются протеолитической модификации после секреции и сохраняют концевые глобулярные домены. Чаще всего коллаген IV содержит цепи $\alpha 1(IV)$ и $\alpha 2(IV)$ в составе гетеротримеров $[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$. Взаимодействуя глобулярными С-концевыми доменами, молекулы образуют димеры, а при взаимодействии N-концевыми доменами — тетрамеры (рис. 18.7). Далее к этим взаимодействиям конец в конец добавляются латеральные взаимодействия трехцепочечных спиральных доменов, в том числе с образованием суперспиралей. В результате получается сетевидная трехмерная структура с гексагональными ячейками размером 170 нм.

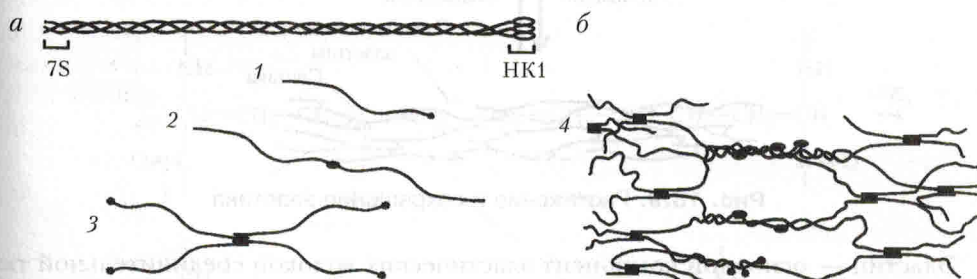


Рис. 18.7. Сетевидная структура, образованная коллагеном IV:

а — тройная спираль мономера коллагена IV: 7S — N-конец; HK1 — С-конец; 1 — мономер; 2 — димер, образованный соединением мономеров в области доменов HK1; 3 — тетрамер, образованный соединением мономеров в области доменов 7S; 4 — образование сетчатой структуры из олигомерных форм коллагена IV

Многие из коллагенов, не образующих фибрилл (коллагены типов IX, XII, XIV, XVI, XIX и некоторые другие), связаны с фибриллами и оказывают влияние на структуру (в частности, на толщину) и ориентацию фибрилл.

ЭЛАСТИН

Наряду с коллагеном, в соединительной ткани содержится эластин. Как и коллаген, эластин содержит много глицина и пролина. Однако, в отличие от коллагена, в нем мало гидроксипролина, нет гидроксизина и необычно много валина, даже больше, чем пролина; много также других гидрофобных аминокислот. Пептидная цепь эластина длиной около 450 аминокислотных остатков не имеет постоянной пространственной структуры, но каждая молекула в ненапряженном состоянии произвольно изогнута, образуя очень рыхлую глобулу (рис. 18.8). В межклеточном матриксе молекулы эластина соединены множеством сшивок, в образовании которых участвуют остатки лизина. В результате получают эластиновые волокна и слои. Гибкая и случайная конформация молекул эластина в этих волокнах и слоях делает возможным обратимое растяжение (рис. 18.9).